

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 861**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.06.2013 E 13804804 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2862861**

54 Título: **Derivado de piperidinilpirazolopiridina**

30 Prioridad:

14.06.2012 JP 2012134431

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

16.03.2016

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP**

72 Inventor/es:

**KOBAYASHI, HIDEKI;
OHKAWA, NOBUYUKI;
TAKANO, DAISUKE;
KUBOTA, HIDEKI;
ONODA, TOSHIO;
KANEKO, TOSHIO;
ARAI, MASAMI y
TERASAKA, NAOKI**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 563 861 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

Derivado de piperidinilpirazolopiridina

Campo de la técnica

- 5 La presente invención se refiere a un derivado de piperidinilpirazolopiridina o una sal farmacológicamente aceptable del mismo que tiene un efecto de activación de LCAT excelente (preferentemente, un efecto de activación de LCAT reversible).

Antecedentes de la técnica

- 10 Las enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, enfermedad cardíaca, enfermedad cerebrovascular y enfermedad renal) causadas por hipertensión, dislipidemia, diabetes mellitus, o similares, son problemas significativos para los países desarrollados. Se usan fármacos antihipertensores, antidislipidémicos y antidiabéticos en el tratamiento de las enfermedades hipertensión, dislipidemia e hiperglicemia, respectivamente. En la práctica clínica, α y β bloqueantes, diuréticos, antagonistas del calcio, inhibidores de la ECA y antagonistas de A-II, etc. se usan como fármacos antidislipidémicos; inhibidores de la HMG-CoA reductasa, resinas de intercambio aniónico, derivados de ácido nicotínico, probucol y fibratos, etc. se usan como fármacos antidislipidémicos; e insulinas, sulfonilureas, metformina, glitazonas e inhibidores de la DPP4, etc. se usan como fármacos antidiabéticos. Estos fármacos contribuyen a la regulación de la presión sanguínea o los niveles de lípidos o de glucosa en la sangre. No obstante, ni siquiera el uso de estos medicamentos ha producido una gran mejora en las tasas de mortalidad que se atribuyen a la enfermedad cardíaca, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad renal. Por tanto, ha existido una demanda para el desarrollo de mejores fármacos terapéuticos para estas enfermedades.

- 20 Un factor de riesgo directo para las enfermedades cardiovasculares es la aterosclerosis asociada con un engrosamiento de la pared arterial. Este engrosamiento está causado por la formación de placas que resulta de la acumulación de colesterol unido lipoproteína de baja densidad (a la que se hace referencia, en lo sucesivo en el presente documento, como LDL) oxidada en macrófagos y similares en la pared arterial (las literaturas no de patente 1 y 2). Esta aterosclerosis de placas inhibe el flujo sanguíneo y promueve la formación de coágulos sanguíneos.

- 25 Los resultados de muchos estudios epidemiológicos indican que las concentraciones en suero de lipoproteínas están asociadas con enfermedades tales como dislipidemia y arteriosclerosis (por ejemplo, la literatura no de patente 3). Tanto una concentración aumentada de colesterol LDL en la sangre como una concentración disminuida de colesterol unido a lipoproteína de alta densidad (a la que se hace referencia, en lo sucesivo en el presente documento, como HDL) en la sangre son factores de riesgo para las enfermedades coronarias.

- 30 En los tejidos periféricos, HDL promueve el eflujo de colesterol, el cual es, a su vez, esterificado por lecitina-colesterol acetiltransferasa (a la que se hace referencia, en lo sucesivo en el presente documento, como LCAT) sobre HDL para producir éster de colesterilo. La actividad aumentada de LCAT promueve el eflujo de colesterol a partir de macrófagos (por ejemplo, las literaturas no de patente 4 y 5). Por consiguiente, se considera que los fármacos que aumentan la actividad de LCAT son útiles como medicamentos para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades tales como dislipidemia y arteriosclerosis.

35 Un compuesto de péptido (por ejemplo, la literatura no de patente 6) y, por ejemplo, el compuesto que se describe en la literatura de patente 1 como una molécula pequeña, se conocen como aquellos fármacos que aumentan la actividad de LCAT.

- 40 El compuesto que se describe en la literatura de patente 2 se conoce como un compuesto que tiene un esqueleto de pirazolopiridina. La literatura de patente 2, sin embargo, no hace mención alguna de un efecto de activación de LCAT, a pesar de que la literatura divulga un efecto de antirreceptor de LPA.

Lista de citas**Literatura de patente**

- 45 Literatura de patente 1: WO2008/002591
Literatura de patente 2: WO2012/028243

Literatura no de patente

- 50 Literatura no de patente 1: Ross, R., *Annu. Rev. Physiol.* 1995, Vol. 57, p. 791 - 804
Literatura no de patente 2: Steinberg, D., *J. Biol. Chem.* 1997, Vol. 272, p. 20963 - 20966
Literatura no de patente 3: Badimon, J. *Biol. Chem.*, 1990, Vol. 85, p. 1234 - 1241
Literatura no de patente 4: Matsuura, F., *J. Biol. Chem.* 2006, Vol. 116, p. 1435 - 1442
Literatura no de patente 5: Yvan-Charvet, L., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007, Vol. 27, p. 1132 - 1138
Literatura no de patente 6: Iwata, A., *Atherosclerosis*. 2011, Vol. 218, p. 300 - 307

Sumario de la invención**Problema técnico**

Los compuestos conocidos en la actualidad que tienen un efecto de activación de LCAT no son, ni mucho menos, satisfactorios en términos de seguridad y de eficacia. Por tanto, ha existido una fuerte demanda de activadores de LCAT excelentes en cuanto a la seguridad y eficacia.

Solución al problema

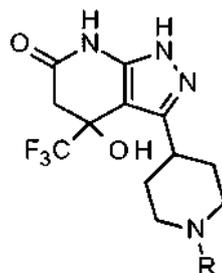
Los inventores de la presente invención han realizado diversas síntesis y estudios con el fin de obtener un fármaco antiarteriosclerótico novedoso que tiene un efecto de activación de LCAT excelente y directamente promueve el eflujo de colesterol a partir de macrófagos. Como resultado, los inventores de la presente invención han completado la presente invención al hallar que un derivado de pirazolopiridina que tiene una estructura particular o una sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene un efecto de activación de LCAT excelente.

La presente invención proporciona un derivado de piperidinilpirazolopiridina o una sal farmacológicamente aceptable del mismo que tiene un efecto de activación de LCAT excelente (preferentemente, un efecto de activación de LCAT reversible), y un medicamento que comprende el mismo.

En concreto, la presente invención se refiere a:

(1) un compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

[Fórmula 1]



en la que R representa un grupo arilo opcionalmente sustituido (el sustituyente o sustituyentes son de 1 a 3 grupos idénticos o diferentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₇, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo cicloalcoxi C₃₋₇, un grupo fenilo, un grupo alcocarbonilo C₂₋₇, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilo y un grupo di(alquilo C₁₋₆)amino) o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido (el heteroarilo es un anillo de 5 o de 6 miembros que opcionalmente está condensado adicionalmente con un anillo de benceno; el heteroátomo o heteroátomos en el anillo del grupo heteroarilo son 1 o 2 átomos de nitrógeno, y el anillo opcionalmente contiene adicionalmente un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno o átomo de azufre; el sustituyente o sustituyentes son 1 o 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₇, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo cicloalcoxi C₃₋₇, un grupo fenilo, un grupo alcocarbonilo C₂₋₇, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilo y un grupo di(alquilo C₁₋₆)amino; y el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido (el heteroarilo es un anillo de 5 o de 6 miembros que opcionalmente está condensado adicionalmente con un anillo de benceno; el heteroátomo o heteroátomos en el anillo del grupo heteroarilo son 1 o 2 átomos de nitrógeno, y el anillo opcionalmente contiene adicionalmente un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno o átomo de azufre; y el sustituyente o sustituyentes son 1 o 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo trifluorometilo, un grupo ciano y un grupo alcoxi C₁₋₆));

(2) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo arilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes son 1 o 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo alquilo C₁₋₃, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano y un grupo alcoxi C₁₋₃);

(3) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo fenilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes son 1 o 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un átomo de cloro, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi y un grupo ciano);

(4) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo fenilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes son 1 o 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi y un grupo ciano);

(5) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un

- grupo heteroarilo sustituido (el heteroarilo es un anillo de 5 o de 6 miembros; el heteroátomo en el anillo del grupo heteroarilo es un átomo de nitrógeno, y el anillo opcionalmente contiene adicionalmente un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno o átomo de azufre; el sustituyente o sustituyentes son 1 o 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₃, un grupo cicloalquilo C₃₋₆, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano, un grupo alcoxi C₁₋₃, un grupo alcoxicarbonilo C₂₋₄ y un grupo benciloxicarbonilo; y el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con un grupo heteroarilo sustituido (el heteroarilo es un anillo de 5 o de 6 miembros; el heteroátomo en el anillo del grupo heteroarilo es un átomo de nitrógeno, y el anillo opcionalmente contiene adicionalmente un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno o átomo de azufre; y el sustituyente o sustituyentes son 1 o 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₃, un grupo trifluorometilo, un grupo ciano y un grupo alcoxi C₁₋₃));
- (6) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo piridilo, pirimidilo, pirazilo, piridazilo, oxazolilo o tiazolilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes son 1 o 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo alquilo C₁₋₃, un grupo ciclopropilo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano, un grupo alcoxi C₁₋₃, un grupo alcoxicarbonilo C₂₋₄ y un grupo benciloxicarbonilo, y el grupo piridilo, pirimidilo, pirazilo, piridazilo, oxazolilo o tiazolilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con un grupo tiazolilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes son un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo alquilo C₁₋₃, un grupo trifluorometilo, un grupo ciano o un grupo alcoxi C₁₋₃));
- (7) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo piridilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes son 1 o 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un átomo de cloro, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi y un grupo trifluorometoxi);
- (8) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que el compuesto o la sal está seleccionado de entre el grupo que consiste en:

- 4-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;
- 4-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;
- 3-[1-(5-cloropiridin-2-il)piperidin-4-il]-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;
- 4-hidroxi-3-{1-[6-(propan-2-iloxi)piridazin-3-il]piperidin-4-il}-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;
- 2-{4-[4-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}piridin-4-carbonitrilo;
- 5-{4-[4-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}piridin-3-carbonitrilo;
- 4-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;
- 4-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;
- 3-{1-[4,4'-bis(trifluorometil)-2,5'-bi-1,3-tiazol-2'-il]piperidin-4-il}-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;
- 3-{1-[5-(difluorometoxi)piridin-2-il]piperidin-4-il}-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;
- 4-hidroxi-3-{1-[5-(propan-2-iloxi)piridin-2-il]piperidin-4-il}-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;
- 3-{1-[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]piperidin-4-il}-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;
- 3-{1-[4-(difluorometoxi)fenil]piperidin-4-il}-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;
- 5-{4-[4-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}-2-(trifluorometoxi)benzonitrilo;
- 4-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;
- 4-hidroxi-3-{1-[5-(trifluorometoxi)piridin-2-il]piperidin-4-il}-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;
- 2-[4-(4-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il]-5-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de bencilo;
- 4-hidroxi-3-{1-[2-(propan-2-il)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-il}-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;
- 2-{4-[4-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}-4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo;
- 6-{4-[4-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}-4-(trifluorometil)piridin-3-carbonitrilo; y

3-[1-(5-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-4-il]-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;

(9) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que el compuesto o la sal está seleccionado de entre el grupo que consiste en:

- 5 (-)-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;
 (-)-3-[1-(5-cloropiridin-2-il)piperidin-4-il]-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona; y
 10 (-)-3-{1-[4-(difluorometoxi)fenil]piperidin-4-il}-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;

(10) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (9) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un principio activo;

15 (11) la composición farmacéutica de acuerdo con (10), en la que la composición farmacéutica es para el tratamiento o la profilaxis de arteriosclerosis, cardiopatía arteriosclerótica, cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hipocolesterolemia HDL o enfermedad renal;

(12) la composición farmacéutica de acuerdo con (10), en la que la composición farmacéutica es para el tratamiento o la profilaxis de arteriosclerosis;

20 (13) la composición farmacéutica de acuerdo con (10), en la que la composición farmacéutica es para el tratamiento o la profilaxis de dislipidemia;

(14) la composición farmacéutica de acuerdo con (10), en la que la composición farmacéutica es para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad causada por una concentración aumentada de colesterol LDL en la sangre;

25 (15) la composición farmacéutica de acuerdo con (10), en la que la composición farmacéutica es para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad causada por una concentración disminuida de colesterol HDL en la sangre;

(16) un activador de LCAT que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (9) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un principio activo;

30 (17) un activador de LCAT reversible que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (9) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un principio activo;

(18) un agente anti-arterioesclerótico que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (9) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un principio activo;

35 (19) un agente profiláctico o terapéutico para arteriosclerosis, que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (9) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un principio activo;

(20) un agente para hacer descender la concentración de colesterol LDL en la sangre, que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (9) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un principio activo;

40 (21) un agente para elevar la concentración de colesterol HDL en la sangre, que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (9) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un principio activo;

(22) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (9) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo y un vehículo farmacológicamente aceptable;

45 (23) el uso de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (9) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para la producción de una composición farmacéutica;

(24) el uso de acuerdo con (23), en el que el uso es para la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de arteriosclerosis, cardiopatía arteriosclerótica, cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hipocolesterolemia HDL o enfermedad renal;

50 (25) el uso de acuerdo con (23), en el que el uso es para la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de arteriosclerosis;

(26) el uso de acuerdo con (23), en el que el uso es para la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de dislipidemia;

55 (27) el uso de acuerdo con (23), en el que el uso es para la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad causada por una concentración aumentada de colesterol LDL en la sangre;

(28) el uso de acuerdo con (23), en el que el uso es para la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad causada por una concentración disminuida de colesterol HDL en la sangre;

60 (29) un procedimiento para activar LCAT, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (9) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo a un ser humano;

(30) un procedimiento para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (9) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo a un ser humano;

(31) el procedimiento de acuerdo con (30), en el que la enfermedad es arteriosclerosis, cardiopatía arteriosclerótica, cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica,

dislipidemia, hipocolesterolemia HDL o enfermedad renal;

(32) el procedimiento de acuerdo con (30), en el que la enfermedad es arteriosclerosis;

(33) el procedimiento de acuerdo con (30), en el que la enfermedad es dislipidemia;

(34) el procedimiento de acuerdo con (30), en el que la enfermedad es una enfermedad causada por una concentración aumentada de colesterol LDL en la sangre;

(35) el procedimiento de acuerdo con (30), en el que la enfermedad es una enfermedad causada por una concentración disminuida de colesterol HDL en la sangre;

(36) el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (9) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad;

(37) el compuesto de acuerdo con (36) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que la enfermedad es arteriosclerosis, cardiopatía arteriosclerótica, cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hipocolesterolemia HDL o enfermedad renal;

(38) el compuesto de acuerdo con (36) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que la enfermedad es arteriosclerosis;

(39) el compuesto de acuerdo con (36) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que la enfermedad es dislipidemia;

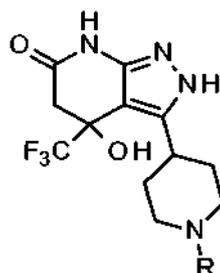
(40) el compuesto de acuerdo con (36) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que la enfermedad es una enfermedad causada por una concentración aumentada de colesterol LDL en la sangre; y

(41) el compuesto de acuerdo con (36) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que la enfermedad es una enfermedad causada por una concentración disminuida de colesterol HDL en la sangre.

En lo sucesivo en el presente documento, se definirán sustituyentes en el compuesto (I) de la presente invención.

El compuesto (I) de la presente invención abarca tanto un compuesto representado por la fórmula (I) como un compuesto representado por la fórmula (Ix), que es un tautómero del mismo:

[Fórmula 2]



En la presente solicitud, un compuesto (I) que incluye uno cualquiera de tales tautómeros también está representado por la fórmula estructural (I) y su correspondiente nombre químico por razones de conveniencia, a menos que se indique otra cosa. El compuesto (I) de la presente solicitud también incluye cualquier isómero de un tautómero adicional (ácido de amida - imida) del compuesto (I) de la presente invención. En la presente solicitud, un compuesto (I) que incluye uno cualquiera de tales isómeros también está representado por la fórmula estructural (I) y su correspondiente nombre químico por razones de conveniencia.

En el compuesto (I) de la presente invención, el "grupo alquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo pueden incluir un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo isobutilo, un grupo pentilo y un grupo hexilo. El grupo alquilo C₁₋₆ es preferentemente un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono (un grupo alquilo C₁₋₃), más preferentemente un grupo metilo o un grupo isopropilo.

En el compuesto (I) de la presente invención, el "grupo alcoxi C₁₋₆" se refiere a un átomo de oxígeno que está unido por el "grupo alquilo C₁₋₆" que se ha mencionado en lo que antecede. Los ejemplos del mismo pueden incluir un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi y un grupo isopropoxi. El grupo alcoxi C₁₋₆ es preferentemente un átomo de oxígeno que está unido por el "grupo alquilo C₁₋₃" (un grupo alcoxi C₁₋₃) que se ha mencionado en lo que antecede, más preferentemente un grupo metoxi o un grupo isopropoxi.

En el compuesto (I) de la presente invención, el átomo de halógeno se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, o un átomo de yodo y es preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, más preferentemente un átomo de cloro.

En el compuesto (I) de la presente invención, el "grupo alcoxycarbonilo C₂₋₇" se refiere a un grupo carbonilo que está unido por el "grupo alcoxi C₁₋₆" que se ha mencionado en lo que antecede y es preferentemente un grupo carbonilo que está unido por el "grupo alcoxi C₁₋₃" (un grupo alcoxycarbonilo C₂₋₄) que se ha mencionado en lo que antecede. El "grupo alcoxycarbonilo C₂₋₇" puede ser más preferentemente un grupo metoxycarbonilo o un grupo etoxycarbonilo y es incluso más preferentemente un grupo etoxycarbonilo.

En el compuesto (I) de la presente invención, el "grupo di(alquilo C₁₋₆)amino" se refiere a un grupo amino que está unido por dos "grupos alquilo C₁₋₆" idénticos o diferentes que se han mencionado en lo que antecede. Los ejemplos del mismo pueden incluir un grupo dimetilamino y un grupo dietilamino. El grupo di(alquilo C₁₋₆)amino es preferentemente un grupo dimetilamino.

- 5 En el compuesto (I) de la presente invención, el "grupo di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilo" se refiere a un grupo carbonilo que está unido por el "grupo di(alquilo C₁₋₆)amino" que se ha mencionado en lo que antecede. Los ejemplos del mismo pueden incluir un grupo dimetilaminocarbonilo y un grupo dietilaminocarbonilo. El grupo di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilo es preferentemente un grupo dimetilaminocarbonilo.

- 10 En el compuesto (I) de la presente invención, el "grupo cicloalquilo C₃₋₇" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, tales como un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo, y es preferentemente un grupo hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono (un grupo cicloalquilo C₃₋₆), más preferentemente un grupo ciclopropilo.

- 15 En el compuesto (I) de la presente invención, el "grupo cicloalcoxi C₃₋₇" se refiere a un átomo de oxígeno que está unido por el "grupo cicloalquilo C₃₋₇" que se ha mencionado en lo que antecede. Los ejemplos del mismo pueden incluir un grupo ciclopropoxi y un grupo ciclobutoxi. El grupo cicloalcoxi C₃₋₇ es preferentemente un grupo ciclobutoxi.

En el compuesto (I) de la presente invención, el "grupo arilo" es, por ejemplo, un grupo fenilo o un grupo naftilo y es preferentemente un grupo fenilo.

- 20 En el compuesto (I) de la presente invención, el "grupo arilo opcionalmente sustituido (el sustituyente o sustituyentes son de 1 a 3 grupos idénticos o diferentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₇, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo cicloalcoxi C₃₋₇, un grupo fenilo, un grupo alcoxicarbonilo C₂₋₇, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilo y un grupo di(alquilo C₁₋₆)amino)" es preferentemente un grupo arilo que está sustituido por 1 o 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo alquilo C₁₋₃, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano y un grupo alcoxi C₁₋₃, más preferentemente un grupo fenilo que está sustituido por 1 o 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano y un grupo metoxi, incluso más preferentemente un grupo fenilo que está sustituido por 1 o 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un átomo de cloro, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi y un grupo ciano, de forma particularmente preferente un grupo fenilo que está sustituido por 1 o 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un átomo de cloro, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi y un grupo ciano, lo más preferentemente un grupo 4-(difluorometoxi)fenilo, un grupo 4-(trifluorometoxi)fenilo o un grupo 3-ciano-4-(trifluorometoxi)fenilo.

- 35 En el compuesto (I) de la presente invención, el "grupo heteroarilo (el heteroarilo es un anillo de 5 o de 6 miembros que opcionalmente está condensado adicionalmente con un anillo de benceno; el heteroátomo o heteroátomos en el anillo del grupo heteroarilo son 1 o 2 átomos de nitrógeno; y el anillo opcionalmente contiene adicionalmente un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno o átomo de azufre)" puede ser, por ejemplo, un grupo piridilo, un grupo pirazilo, un grupo pirimidilo, un grupo piridazilo, un grupo pirrol, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo triazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzotiazolilo o un grupo quinolilo. El grupo heteroarilo es preferentemente un grupo heteroarilo (el heteroarilo es un anillo de 5 o de 6 miembros; el heteroátomo en el anillo del grupo heteroarilo es un átomo de nitrógeno; y el anillo opcionalmente contiene adicionalmente un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno o átomo de azufre), más preferentemente un grupo piridilo, un grupo pirazilo, un grupo pirimidilo, un grupo piridazilo, un grupo oxazolilo o un grupo tiazolilo.

- 45 En el compuesto (I) de la presente invención, el "grupo heteroarilo opcionalmente sustituido (el heteroarilo es un anillo de 5 o de 6 miembros que opcionalmente está condensado adicionalmente con un anillo de benceno; el heteroátomo o heteroátomos en el anillo del grupo heteroarilo son 1 o 2 átomos de nitrógeno, y el anillo opcionalmente contiene adicionalmente un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno o átomo de azufre; el sustituyente o sustituyentes son 1 o 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₇, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo cicloalcoxi C₃₋₇, un grupo fenilo, un grupo alcoxicarbonilo C₂₋₇, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilo y un grupo di(alquilo C₁₋₆)amino; y el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido (el heteroarilo es un anillo de 5 o de 6 miembros que opcionalmente está condensado adicionalmente con un anillo de benceno; el heteroátomo o heteroátomos en el anillo del grupo heteroarilo son 1 o 2 átomos de nitrógeno, y el anillo opcionalmente contiene adicionalmente un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno o átomo de azufre; y el sustituyente o sustituyentes son 1 o 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo trifluorometilo, un grupo ciano y un grupo alcoxi C₁₋₆))" es preferentemente un grupo piridilo, pirazilo, pirimidilo, piridazilo, oxazolilo o tiazolilo que está sustituido por 1 o 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un átomo de cloro,

un átomo de flúor, un grupo alquilo C₁₋₃, un grupo ciclopropilo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano, un grupo alcoxi C₁₋₃, un grupo alcóxicarbonilo C₂₋₄ y un grupo benciloxicarbonilo y que está opcionalmente sustituido adicionalmente con un grupo tiazolilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes son un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo alquilo C₁₋₃, un grupo trifluorometilo, un grupo ciano o un grupo alcoxi C₁₋₃), más preferentemente un grupo piridilo, pirazilo, pirimidilo u oxazolilo que está sustituido por 1 o 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un átomo de cloro, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano, un grupo isopropoxi, un grupo etoxicarbonilo y un grupo benciloxicarbonilo, incluso más preferentemente un grupo 5-cloropiridin-2-ilo, un grupo 5-ciclopropilpiridin-2-ilo, un grupo 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, un grupo 6-(trifluorometil)piridin-3-ilo, un grupo 2-(trifluorometil)pirimidin-5-ilo, un grupo 4-benciloxicarbonil-5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, un grupo 4-(trifluorometil)-5-cianopiridin-2-ilo, un grupo 6-(difluorometoxi)piridin-3-ilo, un grupo 5-(trifluorometoxi)piridin-2-ilo, un grupo 4-cianopiridin-2-ilo, un grupo 5-cianopiridin-3-ilo, un grupo 5-isopropoxipiridin-2-ilo, un grupo 5-(trifluorometil)pirazin-2-ilo, un grupo 2-isopropil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-ilo o un grupo 4-(trifluorometil)-5-etoxicarboniloxazol-2-ilo.

El compuesto (I) de la presente invención tiene un grupo básico y, por lo tanto, puede formar una sal de adición de ácido con un ácido farmacológicamente aceptable. En la presente invención, los ejemplos de la "sal farmacológicamente aceptable del mismo" pueden incluir: haluros de hidrógeno tales como fluorhidrato, clorhidrato, bromhidrato y yodhidrato; sales de ácidos inorgánicos tales como nitrato, perclorato, sulfato y fosfato; alcanosulfonatos inferiores tales como metanosulfonato, trifluorometanosulfonato y etanosulfonato; arilsulfonatos tales como bencenosulfonato y p-toluenosulfonato; sales de ácidos orgánicos tales como acetato, malato, fumarato, succinato, citrato, tartrato, oxalato y maleato; y sales de aminoácidos tales como sal de ornitina, glutamato y aspartato.

El compuesto (I) de la presente invención o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, cuando se deja en la atmósfera, puede formar un hidrato mediante la absorción de agua. Tales hidratos también están incluidos en el ámbito de la presente invención.

El compuesto (I) de la presente invención o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, cuando se deja en un disolvente, puede formar un solvato. Tales solvatos también están incluidos en el ámbito de la presente invención.

El compuesto (I) de la presente invención tiene isómeros ópticos basados en el centro asimétrico en la molécula. Estos isómeros del compuesto de la presente invención y mezclas de estos isómeros están, todos ellos, representados por una única fórmula, es decir, la fórmula general (I), a menos que se indique otra cosa. Por tanto, se debería entender que incluso estos isómeros y mezclas de estos isómeros están incluidos, todos ellos, en el ámbito de la presente invención.

El compuesto (I) de la presente invención puede contener isótopo o isótopos de uno o más átomos que constituyen tal compuesto en una relación no natural. Los ejemplos del isótopo incluyen deuterio (²H), tritio (³H), yodo 125 (¹²⁵I) y carbono 14 (¹⁴C). Como alternativa, el compuesto se puede radiomarcarse con un radioisótopo, por ejemplo, tritio (³H), yodo 125 (¹²⁵I) o carbono 14 (¹⁴C). Un compuesto radiomarcado de este tipo es útil como un agente terapéutico o profiláctico, un reactivo de investigación, por ejemplo, un reactivo de ensayo, y un agente de diagnóstico, por ejemplo, un agente de formación de imagen de diagnóstico *in vivo*. Se debería entender que todas las variantes isotópicas del compuesto de la presente invención están incluidas en el ámbito de la presente invención, independientemente de que sean radioactivas o no.

Efectos ventajosos de la invención

El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o la sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene un efecto de activación de LCAT excelente y es útil como un principio activo en un agente terapéutico o profiláctico para arteriosclerosis, cardiopatía arteriosclerótica, cardiopatía coronaria (incluyendo insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, angina de pecho, isquemia cardíaca, trastorno cardiovascular y reestenosis causada por angiogénesis), enfermedad cerebrovascular (incluyendo apoplejía e infarto cerebral), enfermedad vascular periférica (incluyendo complicaciones vasculares diabéticas), dislipidemia, hipocolesterolemia HDL o enfermedad renal, en particular, un agente anti-arterioesclerótico.

Breve descripción del dibujo

[Figura 1] La figura 1 muestra una curva de dosis - respuesta para determinar la concentración efectiva sobre el 50 % (CE₅₀) de la activación de LCAT en los Ejemplos de Prueba 1 y 2 de la presente invención.

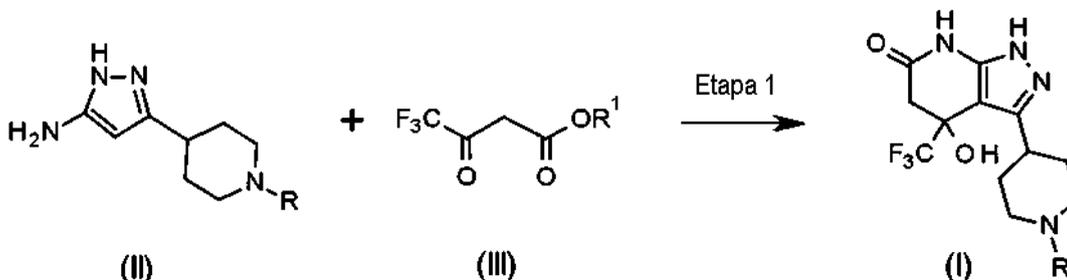
Descripción de realizaciones

En lo sucesivo en el presente documento, se describirán procedimientos típicos para producir el compuesto (I) de la presente invención y compuestos de partida para su uso en la producción del compuesto (I) de la presente invención. Sin embargo, no se tiene por objeto que la presente invención esté limitada por estos procedimientos.

Procedimiento de producción 1

El procedimiento de producción 1 es un procedimiento para producir el compuesto (I) de la presente invención a partir del compuesto (II).

[Fórmula 3]



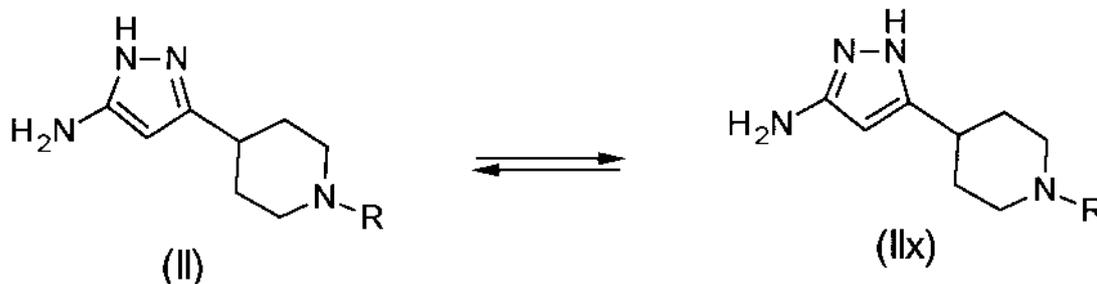
5

En estas fórmulas, R es tal como se ha definido en lo que antecede, y R¹ representa un grupo metilo o un grupo etilo.

El compuesto (II) tiene el compuesto (IIx) como un tautómero. En la presente invención, el compuesto (II) también incluye todos los isómeros basados en tautómeros. En concreto, el compuesto (II) abarca la totalidad del compuesto (II), el compuesto (IIx), y mezclas del compuesto (II) y el compuesto (IIx) en cualquier relación arbitraria. Asimismo, un compuesto representado por el nombre del compuesto del compuesto (II) abarca la totalidad del compuesto (II), el compuesto (IIx), y mezclas del compuesto (II) y el compuesto (IIx) en cualquier relación arbitraria.

10

[Fórmula 4]



15 (Etapa 1)

Esta etapa comporta condensar el compuesto (II) con el compuesto (III) bajo calentamiento en un disolvente inerte a la reacción o en ausencia de un disolvente para producir el compuesto (I).

El disolvente que se usa en esta etapa puede ser un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido trifluoroacético o ácido trifluorometanosulfónico; un éter tal como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o terc-butil metil éter; un alcohol tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, alcohol isoamílico, octanol, ciclohexanol, 2-metoxietanol, dietilenglicol o glicerina; un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno; o un disolvente mixto de los mismos. El disolvente es preferentemente un ácido orgánico, más preferentemente ácido acético.

La temperatura de reacción de esta etapa es por lo general de 40 °C a 150 °C, preferentemente de 50 °C a 130 °C, más preferentemente de 60 °C a la temperatura de reflujo del disolvente.

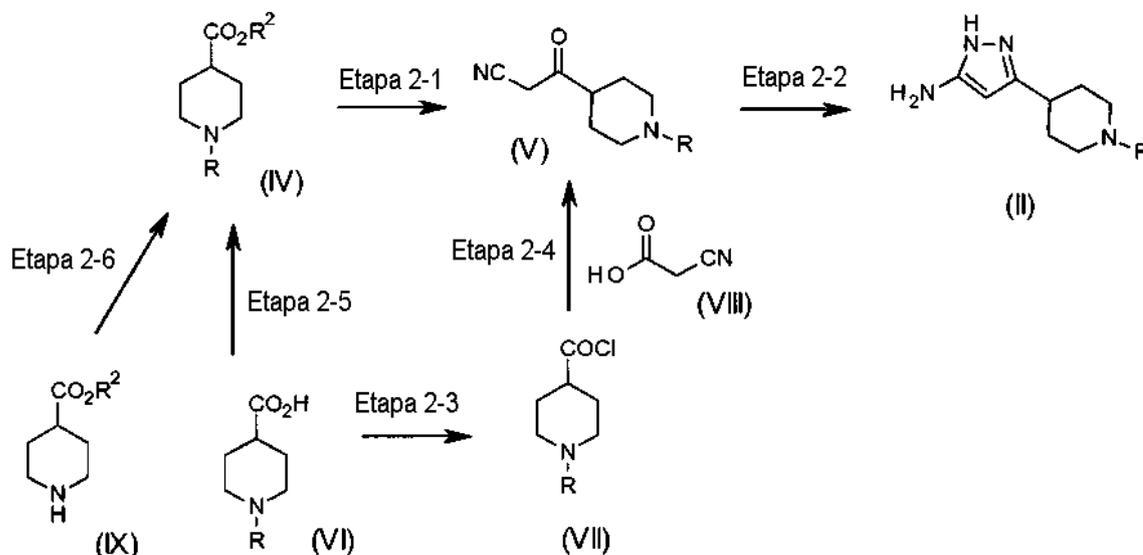
El tiempo de reacción de esta etapa es por lo general de 5 minutos a 72 horas, preferentemente de 15 minutos a 24 horas, más preferentemente de 30 minutos a 3 horas.

Procedimiento de producción 2

El producto intermedio (II) del compuesto de la presente invención se puede producir mediante, por ejemplo, el siguiente procedimiento:

30

[Fórmula 5]



En estas fórmulas, R es tal como se ha definido en lo que antecede, y R² representa un grupo metilo o un grupo etilo.

5 (Etapa 2-1)

Esta etapa comporta hacer que reaccione el compuesto (IV) con acetonitrilo usando una base en un disolvente inerte para producir el compuesto (V).

El disolvente que se usa en esta etapa puede ser un éter tal como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, o terc-butil metil éter; un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno; un hidrocarburo alifático tal como hexano; o un disolvente mixto de los mismos. El disolvente es preferentemente un éter, más preferentemente tetrahidrofurano.

La base que se usa en esta etapa puede ser, preferentemente, una base inorgánica tal como hidruro de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio; o una base organometálica tal como terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio o n-butil-litio. La base es más preferentemente hidruro de sodio o n-butil-litio.

15 La temperatura de reacción de esta etapa es preferentemente de -100 °C a 0 °C, más preferentemente de -78 °C a -40 °C.

El tiempo de reacción de esta etapa es preferentemente de 5 minutos a 3 horas, más preferentemente de 15 minutos a 2 horas.

20 El compuesto (IV) que se usa como un material de partida en esta etapa está disponible en el mercado o se puede producir mediante la esterificación (la etapa 2-5) de un compuesto de ácido benzoico que se conoce en la técnica de acuerdo con un procedimiento de rutina. Como alternativa, el compuesto (IV) se puede producir mediante la arilación o heteroarilación (la etapa 2-6) de 4-etoxicarbonilpiperidina que se conoce en la técnica de acuerdo con un procedimiento que se menciona posteriormente.

(Etapa 2-2)

25 Esta etapa comporta hacer que reaccione el compuesto (V) con un compuesto de hidrazina en un disolvente inerte para producir el compuesto (II).

30 El disolvente que se usa en esta etapa puede ser un alcohol tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, alcohol isoamílico, octanol, ciclohexanol, 2-metoxietanol, dietilenglicol o glicerina; un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno; o un disolvente mixto de los mismos. El disolvente es preferentemente un alcohol, más preferentemente etanol.

El compuesto de hidrazina que se usa en esta etapa puede ser, por ejemplo, hidrazina anhidra, hidrazina monohidratada, clorhidrato de hidrazina, acetato de hidrazina, sulfato de hidrazina, nitrato de hidrazina, bromhidrato de hidrazina, oxalato de hidrazina o fosfato de hidrazina. El compuesto de hidrazina es preferentemente monohidrato de hidrazina o acetato de hidrazina.

35 La temperatura de reacción de esta etapa es preferentemente de 20 °C a 120 °C, más preferentemente de 50 °C a la

temperatura de reflujo del disolvente.

El tiempo de reacción de esta etapa es preferentemente de 10 minutos a 24 horas, más preferentemente de 1 hora a 5 horas.

(Etapa 2-3)

- 5 Esta etapa comporta hacer que reaccione el grupo carboxi del compuesto (VI) con un agente de cloración en un disolvente inerte para producir el compuesto (VII).

Los reactivos y condiciones de reacción que se usan en esta etapa no están particularmente limitados siempre que estos sean unos reactivos y condiciones para su uso en reacciones habituales para producir un compuesto de cloruro de ácido a partir de un compuesto que tiene un grupo carboxi.

- 10 El disolvente que se usa en esta etapa puede ser un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; o un éter tal como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, o terc-butil metil éter. El disolvente es preferentemente diclorometano o tetrahidrofurano.

- 15 El agente de cloración que se usa en esta etapa es preferentemente cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, más preferentemente cloruro de oxalilo.

La temperatura de reacción de esta etapa es preferentemente de -30 °C a 50 °C, más preferentemente de -10 °C a 25 °C.

El tiempo de reacción de esta etapa es de 10 minutos a 6 horas.

(Etapa 2-4)

- 20 Esta etapa comporta hacer que reaccione el compuesto (VII) con el compuesto (VIII) en presencia de una base en un disolvente inerte para producir el compuesto (V).

El disolvente que se usa en esta etapa es un éter tal como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, terc-butil metil éter o 1,4-dioxano. El disolvente es preferentemente dietil éter, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, más preferentemente tetrahidrofurano.

- 25 La base que se usa en esta etapa es preferentemente n-butil-litio.

La temperatura de reacción de esta etapa es preferentemente de -100 °C a 50 °C, más preferentemente de -78 °C a 0 °C.

El tiempo de reacción de esta etapa es preferentemente de 10 minutos a 6 horas, más preferentemente de 30 minutos a 2 horas.

- 30 (Etapa 2-5)

(i) Esta etapa comporta hacer que reaccione el compuesto (VI) con un agente de alquilación en un disolvente inerte para producir el compuesto (IV).

- 35 El disolvente que se usa en esta etapa es un alcohol tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, alcohol isoamílico, octanol, ciclohexanol, 2-metoxietanol, dietilenglicol o glicerina; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; un éter tal como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, o terc-butil metil éter; un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno; o una amida tal como formamida, N,N-dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona o hexametilfosfortriamida. El disolvente es preferentemente un alcohol o una amida, más preferentemente metanol o N,N-dimetilformamida.

- 40 Esta etapa se puede realizar en presencia de una base. Una base de este tipo puede ser una base inorgánica tal como hidruro de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio; una base organometálica tal como terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio o n-butil-litio; o una base orgánica tal como trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, N-metilmorfolina, piridina, dimetilaminopiridina o 2,6-lutidina. La base es preferentemente una base inorgánica, más preferentemente carbonato de potasio.

- 45 El agente de alquilación que se usa en esta etapa puede ser, por ejemplo, diazometano, trimetilsilildiazometano, haluro de alquilo, tosilato de alquilo, mesilato de alquilo o triflato de alquilo y es preferentemente trimetilsilildiazometano, yoduro de metilo o yoduro de etilo.

La temperatura de reacción de esta etapa es preferentemente de -20 °C a 50 °C, más preferentemente de 0 °C a 30 °C.

El tiempo de reacción de esta etapa es preferentemente de 5 minutos a 48 horas, más preferentemente de 30 minutos a 15 horas.

(ii) Como alternativa, esta etapa comporta hacer que reaccione el compuesto (VI) con un alcohol en presencia de un agente de condensación y una base en un disolvente inerte para producir el compuesto (IV).

- 5 El disolvente que se usa en esta etapa es un alcohol tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, alcohol isoamílico, octanol, ciclohexanol, 2-metoxietanol, dietilenglicol o glicerina; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; un éter tal como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, o terc-butil metil éter; un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno; o una amida tal como formamida, N,N-dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona o hexametilfosfortriámina. El disolvente es preferentemente un alcohol o una amida, más preferentemente metanol, etanol o N,N-dimetilformamida.

- 15 El agente de condensación que se usa en esta etapa puede ser una carbodiimida tal como 1,3-diciclohexilcarbodiimida, 1,3-diisopropilcarbodiimida o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; la carbodiimida que se ha mencionado en lo que antecede combinada con una base que se da en lo sucesivo; la carbodiimida que se ha mencionado en lo que antecede combinada con un compuesto N-hidroxi; o cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio. El agente de condensación es preferentemente 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida.

- 20 La base que se usa en esta etapa puede ser una base inorgánica tal como hidruro de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio; una base organometálica tal como terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio o n-butil-litio; o una base orgánica tal como trietilamina, diisopropiletamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, N-metilmorfolina, piridina, dimetilaminopiridina o 2,6-lutidina. La base es preferentemente una base orgánica, más preferentemente dimetilaminopiridina.

La temperatura de reacción de esta etapa es preferentemente de -20 °C a 50 °C, más preferentemente de -5 °C a 30 °C.

- 25 El tiempo de reacción de esta etapa es preferentemente de 5 minutos a 48 horas, más preferentemente de 30 minutos a 15 horas.

(Etapa 2-6)

- 30 (i) Esta etapa comporta hacer que reaccione el compuesto (IX) con un agente de arilación o un agente de heteroarilación a través de una reacción de Buchwald - Hartwig usando un catalizador de paladio en presencia de un ligando que no sea el catalizador de paladio y una base en un disolvente inerte para producir el compuesto (IV).

- 35 El catalizador de paladio, el ligando, la base, y condiciones de reacción que se usan en esta etapa no están particularmente limitados siempre que estos sean unos reactivos y condiciones para su uso en reacciones de Buchwald - Hartwig habituales. Los reactivos y las condiciones se describen en, por ejemplo, A. R. Muci, S. L. Buchwald, *Top. Curr. Chem.* 2002, Vol. 219, p. 131.

El disolvente que se usa en esta etapa es un éter tal como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, o terc-butil metil éter; o un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno. El disolvente es preferentemente tolueno o dioxano, más preferentemente tolueno.

- 40 El catalizador de paladio que se usa en esta etapa es preferentemente acetato de paladio (II) o dibenciliden-acetona de paladio (0).

El ligando que se usa en esta etapa es preferentemente 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo, tri-terc-butilfosfina, triciclohexilfosfina, 1,3-bis(difenilfosfino)propano, 2,2'-bis(difenilfosfanil)1,1'-binaftilo, 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo, o 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, más preferentemente 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo, tri-terc-butilfosfina o 2,2'-bis(difenilfosfanil)1,1'-binaftilo.

- 45 La base que se usa en esta etapa es preferentemente carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, terc-butóxido de sodio o terc-butóxido de potasio, más preferentemente terc-butóxido de sodio.

El agente de arilación o el agente de heteroarilación que se usa en esta etapa se refiere a un compuesto representado por la fórmula R-Cl, R-Br o R-I y está representado preferentemente por la fórmula R-Cl o R-Br (en la que R es tal como se ha definido en lo que antecede).

- 50 La temperatura de reacción de esta etapa es preferentemente de 20 °C a 150 °C, más preferentemente de 50 °C a la temperatura de reflujo del disolvente.

El tiempo de reacción de esta etapa es preferentemente de 30 minutos a 12 horas, y más preferentemente de 1 hora a 4 horas.

(ii) Como alternativa, esta etapa comporta hacer que reaccione el compuesto (IX) con un agente de arilación o un agente de heteroarilación en presencia de una base en un disolvente inerte para producir el compuesto (IV).

5 El disolvente que se usa en esta etapa puede ser un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; un éter tal como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, o terc-butil metil éter; un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno; una amida tal como formamida, N,N-dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona o hexametilfosfortriamida; o un sulfóxido tal como dimetil sulfóxido. El disolvente es preferentemente una amida o un sulfóxido, más preferentemente N,N-dimetilformamida o dimetil sulfóxido.

10 La base que se usa en esta etapa puede ser una base orgánica tal como trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, N-metilmorfolina, piridina, dimetilaminopiridina o 2,6-lutidina. La base es preferentemente trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, piridina o dimetilaminopiridina.

El agente de arilación o el agente de heteroarilación que se usa en esta etapa se refiere a un compuesto representado por la fórmula R-F, R-Cl o R-Br y es preferentemente un compuesto representado por la fórmula R-F o R-Cl (en la que R es tal como se ha definido en lo que antecede).

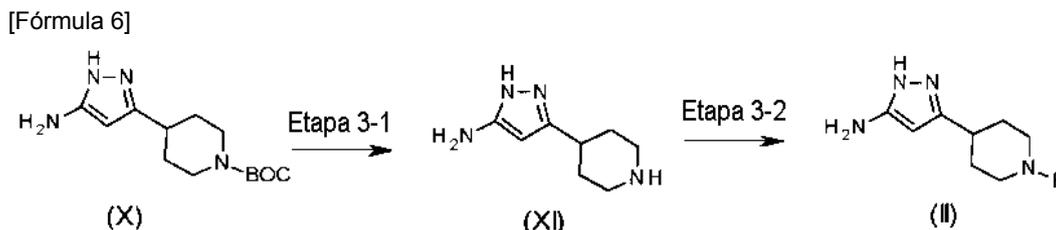
15 La temperatura de reacción de esta etapa es preferentemente de 20 °C a 200 °C.

Con el fin de promover la reacción de esta etapa, la solución de reacción se puede calentar y también se puede irradiar con microondas.

El tiempo de reacción de esta etapa es preferentemente de 5 minutos a 120 horas, más preferentemente de 10 minutos a 96 horas.

20 Procedimiento de producción 3

El producto intermedio (II) del compuesto de la presente invención también se puede producir mediante el siguiente procedimiento:



25 En estas fórmulas, R es tal como se ha definido en lo que antecede, y Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo. (Etapa 3-1)

Esta etapa comporta retirar Boc del compuesto (X) que se describe en el folleto del documento WO2011/045344 para producir el compuesto (XI).

30 Los ejemplos de un reactivo para su uso en la retirada de Boc del compuesto (X) incluyen reactivos capaces de retirar Boc tal como se describe en, por ejemplo, P. G. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. Tercera Edición, 2006, John Wiley & Sons, Inc.

El disolvente que se usa en esta etapa es preferentemente metanol, etanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, acetato de etilo o tolueno, más preferentemente acetato de etilo.

35 El reactivo que se usa en esta etapa es preferentemente ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, más preferentemente ácido clorhídrico.

La temperatura de reacción de esta etapa es preferentemente de 0 °C a 100 °C, más preferentemente de 0 °C a 50 °C.

El tiempo de reacción de esta etapa es preferentemente de 5 minutos a 24 horas, más preferentemente de 10 minutos a 6 horas.

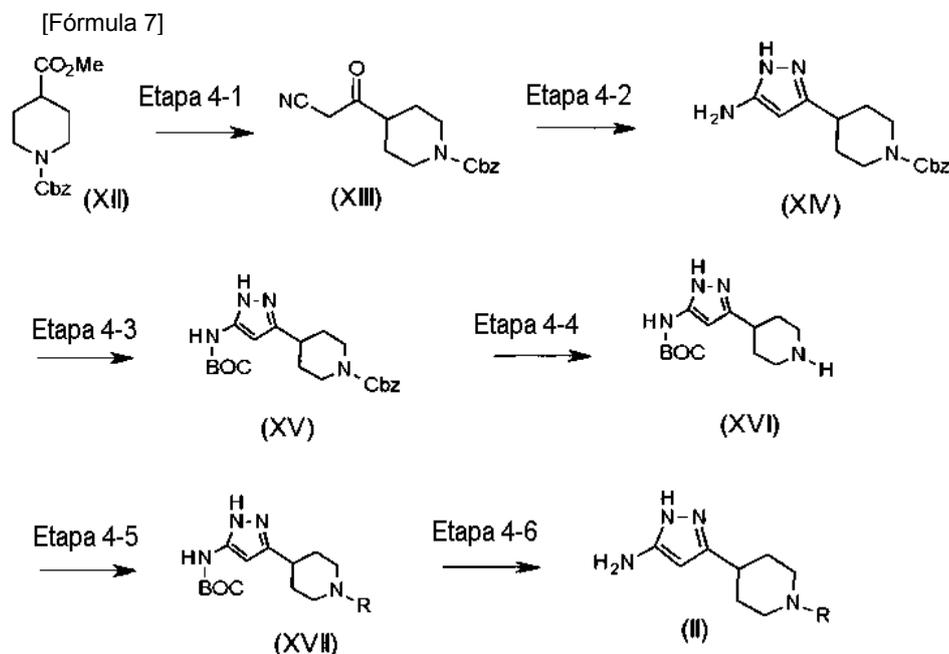
40 (Etapa 3-2)

Esta etapa comporta hacer que reaccione el compuesto (XI) con un agente de arilación o un agente de heteroarilación para producir el compuesto (II).

Esta etapa se puede realizar bajo las mismas condiciones que en (ii) de la etapa 2-6.

Procedimiento de producción 4

El producto intermedio (II) del compuesto de la presente invención también se puede producir mediante el siguiente procedimiento:



5

En estas fórmulas, R es tal como se ha definido en lo que antecede; Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo; y Cbz representa un grupo benciloxicarbonilo.

(Etapa 4-1)

10 Esta etapa comporta hacer que reaccione el compuesto (XII) que se describe en el folleto del documento WO2007/111323 con acetonitrilo usando una base en un disolvente inerte para producir el compuesto (XIII).

Esta etapa se puede realizar bajo las mismas condiciones que en la etapa 2-1.

(Etapa 4-2)

Esta etapa comporta hacer que reaccione el compuesto (XIII) con un compuesto de hidrazina en un disolvente inerte para producir el compuesto (XIV).

15 Esta etapa se puede realizar bajo las mismas condiciones que en la etapa 2-2.

(Etapa 4-3)

20 Esta etapa comporta proteger un átomo de nitrógeno en el anillo de piperidina del compuesto (XIV) con Boc para producir el compuesto (XV) y se puede realizar de acuerdo con el procedimiento que se describe en N. Suryakiran, P. Prabhakar, Y. Venkateswarlu *Synth. Commun.*, 2008, Vol. 38, p. 177 - 185 o un procedimiento equivalente al mismo.

El disolvente que se usa en esta etapa es preferentemente diclorometano.

El reactivo que se usa en esta etapa es preferentemente tricloruro de bismuto.

La temperatura de reacción de esta etapa es de 0 °C a 100 °C, más preferentemente de 0 °C a 50 °C.

25 El tiempo de reacción de esta etapa es preferentemente de 5 minutos a 6 horas, más preferentemente de 10 minutos a 3 horas.

(Etapa 4-4)

Esta etapa comporta retirar Cbz del compuesto (XV) para producir el compuesto (XVI).

30 Los ejemplos de un reactivo para su uso en la retirada de Cbz del compuesto (XV) incluyen reactivos capaces de retirar Cbz tal como se describe en, por ejemplo, P. G. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. Tercera Edición, 2006, John Wiley & Sons, Inc.

El disolvente que se usa en esta etapa es preferentemente metanol, etanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, cloroformo, acetato de etilo o tolueno, más preferentemente metanol.

El reactivo que se usa en esta etapa es paladio - carbono, hidróxido de paladio - carbono, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, más preferentemente paladio - carbono.

- 5 La temperatura de reacción de esta etapa es preferentemente de 0 °C a 100 °C, más preferentemente de 0 °C a 50 °C.

El tiempo de reacción de esta etapa es preferentemente de 5 minutos a 24 horas, más preferentemente de 1 hora a 10 horas.

(Etapa 4-5)

- 10 Esta etapa comporta hacer que reaccione el compuesto (XVI) con un agente de arilación o un agente de heteroarilación para producir el compuesto (XVII).

Esta etapa se puede realizar bajo las mismas condiciones que en (ii) de la etapa 2-6.

(Etapa 4-6)

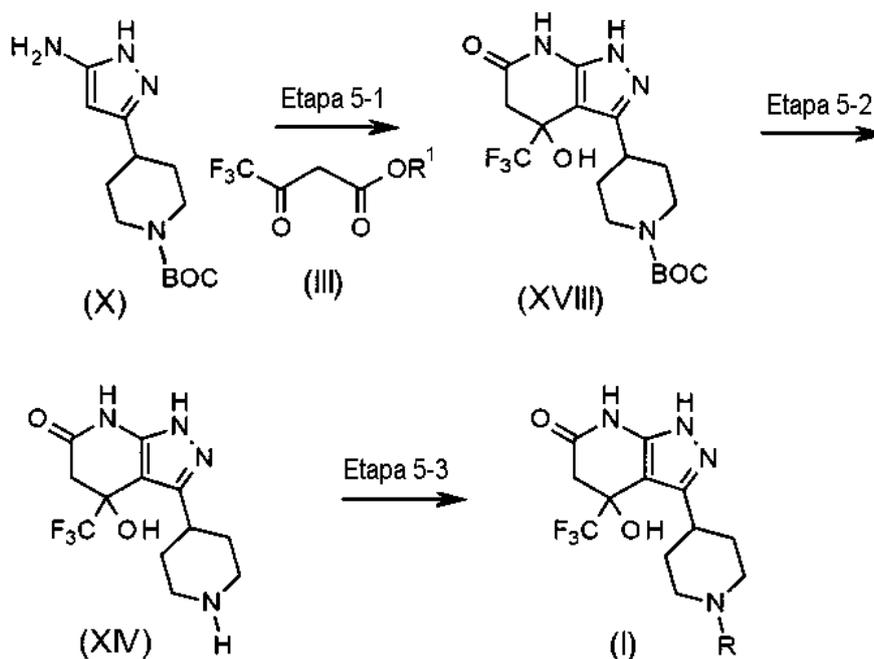
Esta etapa comporta retirar Boc del compuesto (XVII) para producir el compuesto (II).

- 15 Esta etapa se puede realizar bajo las mismas condiciones que en la etapa 3-1.

Procedimiento de producción 5

El procedimiento de producción 5 es un procedimiento para producir el compuesto (I) de la presente invención a partir del compuesto (X) que se conoce en la técnica.

[Fórmula 8]



20

En estas fórmulas, R es tal como se ha definido en lo que antecede, y Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo.

(Etapa 5-1)

- 25 Esta etapa comporta condensar el compuesto (X) que se describe en el folleto del documento WO2011/045344 con el compuesto (III) bajo calentamiento en un disolvente inerte a la reacción o en ausencia de un disolvente para producir el compuesto (XVIII).

Esta etapa se puede realizar bajo las mismas condiciones que en la etapa 1.

(Etapa 5-2)

Esta etapa comporta retirar el grupo Boc del compuesto (XVIII) para producir el compuesto (XIV).

Esta etapa se puede realizar bajo las mismas condiciones que en la etapa 3-1.

(Etapa 5-3)

Esta etapa comporta hacer que reaccione el compuesto (XIV) con un agente de arilación o un agente de heteroarilación para producir el compuesto (I).

- 5 Esta etapa se puede realizar bajo las mismas condiciones que en (ii) de la etapa 2-6. Sin embargo, cuando el agente de heteroarilación es un compuesto de N-óxido, la reacción se puede realizar bajo las mismas condiciones que en (ii) de la etapa 2-6, seguido de reacción con un agente reductor para producir el compuesto (I).

El agente reductor que se usa en la reacción es, por ejemplo, polvo de hierro, paladio - carbono, níquel Raney u óxido de platino y es más preferentemente polvo de hierro.

- 10 El disolvente que se usa en la reacción es, por ejemplo, ácido acético, un disolvente de alcohol, THF o agua y es preferentemente ácido acético.

La temperatura de reacción es preferentemente de 0 °C a 100 °C, más preferentemente de 20 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 5 minutos a 24 horas, más preferentemente de 1 hora a 5 horas.

- 15 Si es necesario, el producto de cada etapa que se ha mencionado en lo que antecede se puede aislar como un compuesto libre o una sal del mismo de la mezcla de reacción a continuación de la compleción de la reacción mediante un procedimiento de rutina, por ejemplo, (1) un procedimiento de concentrar directamente la solución de reacción, (2) un procedimiento de separar por filtración la materia insoluble tal como un catalizador y concentrar el filtrado, (3) un procedimiento de adición de agua y un disolvente inmiscible con agua (por ejemplo, dicloroetano, dietil éter, acetato de etilo o tolueno) a la solución de reacción para extraer un producto, o (4) un procedimiento de recoger un producto cristalizado o precipitado por filtración. El producto aislado se puede purificar, si es necesario, mediante un procedimiento de rutina, por ejemplo, recristalización, reprecipitación o diversas técnicas de cromatografía. Como alternativa, el producto de cada etapa se puede usar en la etapa subsiguiente sin aislarse o purificarse.
- 20

- 25 El compuesto (I) de la presente invención se aísla y se purifica como un compuesto libre o una sal farmacológicamente aceptable, un hidrato o un solvato del mismo. La sal farmacológicamente aceptable del compuesto (I) de la presente invención se puede producir a través de una reacción de formación de sal del compuesto (I) mediante un procedimiento de rutina. El aislamiento y la purificación se llevan a cabo mediante la aplicación de operaciones químicas habituales tales como extracción, concentración, destilación, cristalización, filtración, recristalización o diversas técnicas de cromatografía.

- 30 Diversos isómeros se pueden separar al aprovechar diferencias en las propiedades fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, una mezcla racémica se puede convertir de un isómero ópticamente puro mediante, por ejemplo, cristalización fraccionada para producir una sal de diastereómero con una base o ácido ópticamente activo o cromatografía usando una columna quirral. Asimismo, una mezcla diastereomérica se puede separar mediante, por ejemplo, cristalización fraccionada o diversas técnicas de cromatografía. Como alternativa, un compuesto ópticamente activo también se puede producir usando un material de partida ópticamente activo apropiado.

- 35 Los ejemplos de formas de dosificación del compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o la sal farmacológicamente aceptable del mismo pueden incluir: formas de administración oral tales como comprimidos, gránulos, polvos, cápsulas y jarabes; y formas de administración parenteral tales como inyecciones y supositorios. Estas formulaciones se pueden administrar de forma sistémica o local.

- 40 Los ejemplos de formas de medicamentos orales que comprenden el compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o la sal farmacológicamente aceptable del mismo incluyen comprimidos, píldoras, gránulos, polvos, cápsulas, soluciones, suspensión, emulsiones, jarabes y elixires. Los ejemplos de formas de medicamentos parenterales que comprenden el compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o la sal farmacológicamente aceptable del mismo incluyen inyecciones, pomadas, geles, cremas, parches, aerosoles, inhalantes, pulverizaciones, gotas para los ojos y supositorios. Los medicamentos en estas formas puede prepararse de acuerdo con un procedimiento de rutina usando aditivos seleccionados de forma apropiada según sean necesario de entre aditivos farmacéuticamente aceptables tales como excipientes, aglutinantes, diluyentes, estabilizantes, antisépticos, colorantes, solubilizantes, agentes de suspensión, tampones y agentes de humectación.
- 45

- 50 La dosis a la que se administra el compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o la sal farmacológicamente aceptable del mismo difiere dependiendo de los síntomas, el peso corporal y la edad de un receptor (un animal de sangre caliente, por ejemplo, un ser humano), el procedimiento de administración, etc. Por ejemplo, en el caso de la administración oral, una sola dosis es de 0,01 mg / kg de peso corporal (preferentemente de 0,03 mg / kg de peso corporal) como el límite inferior y de 300 mg / kg de peso corporal (preferentemente de 100 mg / kg de peso corporal) como el límite superior y se administra, de forma deseable, de una a varias veces al día de acuerdo con los síntomas. En el caso de la administración intravenosa, una sola dosis es de 0,01 mg / kg de peso corporal (preferentemente de 0,03 mg / kg de peso corporal) como el límite inferior y de 300 mg / kg de peso
- 55

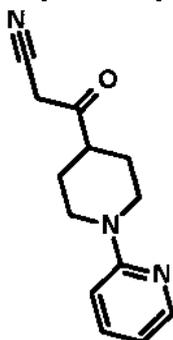
corporal (preferentemente de 100 mg / kg de peso corporal) como el límite superior y se administra, de forma deseable, de una a varias veces al día de acuerdo con los síntomas.

- 5 En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá con más detalle con referencia a los Ejemplos, Ejemplos de Prueba y Ejemplos de Formulación. Sin embargo, no se tiene por objeto que el ámbito de la presente invención esté limitado por estos. En los Ejemplos que se dan en lo sucesivo, hexano representa n-hexano; THF representa tetrahidrofurano; y DMF representa N,N'-dimetilformamida.

Ejemplos

(Ejemplo de Referencia 1) 3-Oxo-3-[1-(piridin-2-il)piperidin-4-il]propanonitrilo

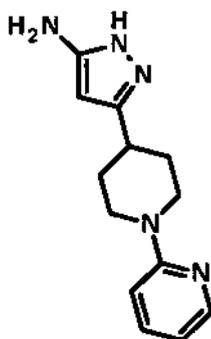
[Fórmula 9]



- 10 Se añadieron cinco gotas de DMF a una solución de ácido 1-(piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico (1,10 g, 5,33 mmol) en diclorometano (20 ml), a continuación se añadió cloruro de oxalilo (0,60 ml, 6,88 mmol) a la misma a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 25 minutos. A continuación, el disolvente en la solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida para obtener un compuesto de cloruro de ácido.
- 15 Se añadió gota a gota n-butil-litio (solución 2,69 M en hexano, 7,50 ml, 20,18 mmol), a -78 °C a una solución de ácido cianoacético (800 mg, 9,41 mmol) y 2,2'-bipiridilo (5 mg, 0,03 mmol) en THF anhidro (50 ml) y, después, la mezcla se agitó a la misma temperatura de antes durante 30 minutos. A la solución de reacción resultante, se añadió gota a gota una solución del compuesto de cloruro de ácido obtenido anteriormente en THF anhidro (10 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura de antes durante 1 hora. Una solución acuosa de cloruro de amonio saturado se añadió a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluto: hexano / acetato de etilo = 100 / 0 - 40 / 60 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (138 mg, rendimiento; 11 %).
- 20
- 25 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,19 - 8,17 (1H, m), 7,50 - 7,46 (1H, m), 6,67 (1H, d, J = 9 Hz), 6,65 - 6,61 (1H, m), 4,33 (2H, dt, J = 13 Hz, 3 Hz), 3,56 (2H, s), 2,98 - 2,91 (2H, m), 2,81 (1H, tt, J = 12 Hz, 4 Hz), 1,99 (2H, dd, J = 15 Hz, 3 Hz), 1,72 (2H, c d, J = 12 Hz, 4 Hz).

(Ejemplo de Referencia 2) 3-[1-(Piridin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina

[Fórmula 10]



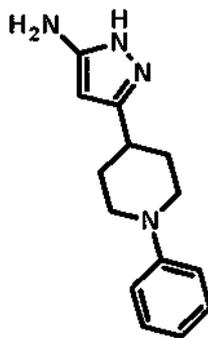
- 30 Se añadió monohidrato de hidrazina (0,20 ml, 4,12 mmol) a una solución de 3-oxo-3-[1-(piridin-2-il)piperidin-4-il]propanonitrilo (138 mg, 0,60 mmol) producida en el Ejemplo de Referencia 1 en etanol (20 ml), y la mezcla se agitó durante 5 horas con calentamiento a reflujo. La solución de reacción se dejó hasta alcanzar la temperatura ambiente y, después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por

cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluto: acetato de etilo / metanol = 100 / 0 - 94 / 6 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (130 mg, rendimiento; 89 %).

5 RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,18 (1H, s a), 8,09 (1H, d, J = 4 Hz), 7,50 (1H, t, J = 8 Hz), 6,83 (1H, d, J = 9 Hz), 6,59 (1H, t, J = 6 Hz), 5,18 (1H, s), 4,45 (2H, s a), 4,31 (2H, d, J = 13 Hz), 2,85 (2H, t, J = 13 Hz), 2,70 (1H, t, J = 12 Hz), 1,87 (2H, d, J = 13 Hz), 1,55 - 1,44 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 3) 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina

[Fórmula 11]



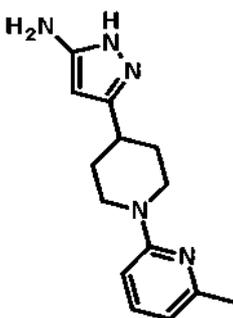
10 (1) Se obtuvo 3-oxo-3-(1-fenilpiperidin-4-il)propanonitrilo a través de la misma reacción que en el Ejemplo de Referencia 1 usando ácido 1-fenilpiperidin-4-carboxílico (1,01 g, 4,92 mmol) en lugar de ácido 1-(piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico.

(2) El compuesto del título (648 mg, rendimiento; 54 %) se obtuvo a través de la misma reacción que en el Ejemplo de Referencia 2 usando el compuesto que se obtiene en (1) en lugar de 3-oxo-3-[1-(piridin-2-il)piperidin-4-il]propanonitrilo.

15 RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,19 (1H, s a), 7,23 (2H, t, J = 8 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8 Hz), 6,78 (1H, t, J = 7 Hz), 5,25 (1H, s a), 4,40 (1H, s a), 4,15 (1H, s a), 3,73 (2H, d, J = 13 Hz), 2,75 (2H, td, J = 12 Hz, 2 Hz), 2,68 - 2,58 (1H, m), 1,98 - 1,91 (2H, m), 1,67 (2H, c d, J = 12 Hz, 4 Hz).

(Ejemplo de Referencia 4) 3-[1-(6-Metilpiridin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina

[Fórmula 12]



20 Se añadió gota a gota n-butil-litio (solución 2,69 M en hexano, 7,60 ml, 20,44 mmol) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a una solución de acetonitrilo anhidro (1,10 ml, 21,01 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml). Después de agitar a la misma temperatura de antes durante 20 minutos, se añadió gota a gota una solución de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (un compuesto que se describe en el folleto del documento WO2010/097576, 1,70 g, 6,85 mmol) en THF anhidro (10 ml) a la misma a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, y la mezcla se agitó a la misma temperatura de antes durante 30 minutos. Se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio saturado a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida.

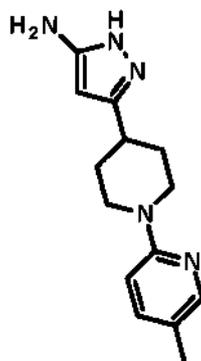
30 Se añadió monohidrato de hidrazina (1,00 ml, 20,58 mmol) a una solución del residuo obtenido en etanol (50 ml) y la mezcla se agitó durante 3 horas con calentamiento a reflujo. La solución de reacción se dejó a temperatura ambiente y, después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluto: acetato de etilo / metanol = 100 / 0 - 94 / 6 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (1,52 g, rendimiento; 86 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,13 (1H, s a), 7,39 (1H, t, J = 8 Hz), 6,61 (1H, d, J = 8 Hz), 6,46 (1H, d,

J = 7 Hz), 5,19 (1H, s a), 4,45 - 4,23 (4H, m), 2,81 (2H, t, J = 12 Hz), 2,68 (1H, s a), 2,29 (3H, s), 1,88 (2H, d, J = 13 Hz), 1,50 (2H, c d, J = 12 Hz, 4 Hz).

(Ejemplo de Referencia 5) 3-[1-(5-Metilpiridin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina

[Fórmula 13]



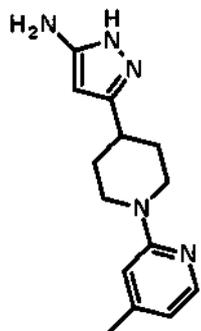
5

El compuesto del título (480 mg, rendimiento; 45 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 1-(5-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (un compuesto que se describe en el folleto del documento WO2010/097576, 1,02 g, 4,11 mmol) en lugar de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo.

- 10 RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,11 (1H, s a), 7,93 (1H, s), 7,35 (1H, dd, J = 9 Hz, 2 Hz), 6,76 (1H, d, J = 9 Hz), 5,18 (1H, s), 4,41 (2H, s a), 4,23 (2H, d, J = 13 Hz), 2,80 (2H, td, J = 13 Hz, 2 Hz), 2,67 (1H, t, J = 11 Hz), 2,13 (3H, s), 1,86 (2H, d, J = 12 Hz), 1,50 (2H, c d, J = 12 Hz, 4 Hz).

(Ejemplo de Referencia 6) 3-[1-(4-Metilpiridin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina

[Fórmula 14]



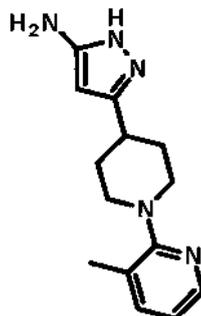
15

El compuesto del título (1,07 g, rendimiento; 69 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 1-(4-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (un compuesto que se describe en el folleto del documento WO2010/097576, 1,49 g, 6,00 mmol) en lugar de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo.

- 20 RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,12 (1H, s a), 7,95 (1H, d, J = 5 Hz), 6,67 (1H, s), 6,44 (1H, d, J = 4 Hz), 5,19 (1H, s a), 4,49 - 4,26 (4H, m), 2,84 (2H, t, J = 12 Hz), 2,70 (1H, s a), 2,21 (3H, s), 1,87 (2H, d, J = 12 Hz), 1,54 - 1,44 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 7) 3-[1-(3-Metilpiridin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina

[Fórmula 15]

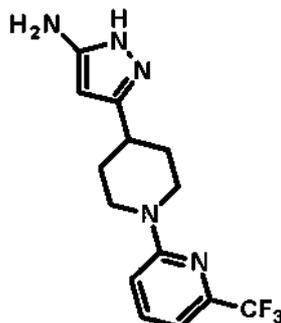


- 5 El compuesto del título (2,20 g, rendimiento; 80 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 1-(3-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (un compuesto que se describe en el folleto del documento WO2010/097576, 2,64 g, 10,64 mmol) en lugar de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,09 (1H, d, J = 5 Hz), 7,48 (1H, d, J = 7 Hz), 6,90 (1H, dd, J = 7 Hz, 5 Hz), 5,24 (1H, s), 3,41 (2H, d, J = 13 Hz), 2,76 (2H, t, J = 12 Hz), 2,61 (1H, t, J = 12 Hz), 2,24 (3H, s), 1,92 (2H, d, J = 12 Hz), 1,69 (2H, tt, J = 18 Hz, 6 Hz).

- 10 (Ejemplo de Referencia 8) 3-{1-[6-(Trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1H-pirazol-5-amina

[Fórmula 16]



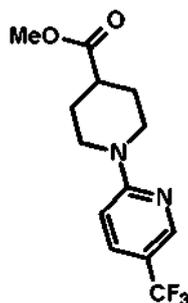
- 15 El compuesto del título (1,10 g, rendimiento; 98 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 1-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-carboxilato de metilo (1,04 g, 3,61 mmol) en lugar de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,15 (1H, s a), 7,72 (1H, t, J = 8 Hz), 7,14 (1H, d, J = 9 Hz), 6,99 (1H, d, J = 7 Hz), 5,21 (1H, s a), 4,36 (3H, d, J = 12 Hz), 2,95 (2H, t, J = 12 Hz), 2,75 (1H, s a), 1,91 (2H, d, J = 12 Hz), 1,51 (2H, c d, J = 12 Hz, 4 Hz).

(Ejemplo de Referencia 9) 1-[5-(Trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-carboxilato de metilo

20

[Fórmula 17]



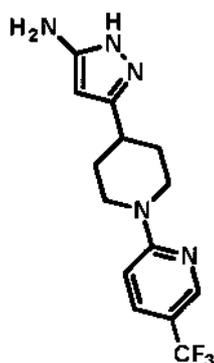
- 25 Se añadió yoduro de metilo (0,30 ml, 4,82 mmol) a una solución de ácido 1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-carboxílico (1,00 g, 3,65 mmol) y carbonato de potasio (800 mg, 5,79 mmol) en DMF (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con dietil éter dos veces. La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el

disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluto: hexano / acetato de etilo = 100 / 0 - 60 / 40 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (1,03 g, rendimiento; 98 %).

5 RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,38 (1H, s), 7,61 (1H, dd, J = 9 Hz, 2 Hz), 6,65 (1H, d, J = 9 Hz), 4,33 - 4,28 (2H, m), 3,71 (3H, s), 3,10 - 3,05 (2H, m), 2,61 (1H, tt, J = 11 Hz, 4 Hz), 2,04 - 1,98 (2H, m), 1,80 - 1,71 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 10) 3-{1-[5-(Trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1H-pirazol-5-amina

[Fórmula 18]



10 Se añadió n-butil-litio (solución 2,69 M en hexano, 4,00 ml, 10,8 mmol) gota a gota a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a una solución de acetonitrilo anhidro (0,60 ml, 11,5 mmol) en THF anhidro (30 ml) y, después, la mezcla se agitó a la misma temperatura de antes durante 20 minutos. A continuación, una solución de 1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-carboxilato de metilo (1,03 g, 3,57 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 9 en THF anhidro (10 ml) se añadió gota a gota a la misma a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, y la mezcla se agitó a la misma temperatura de antes durante 30 minutos.

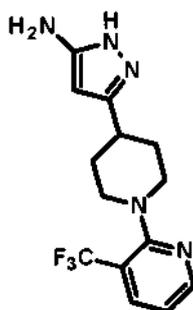
15 Una solución acuosa de cloruro de amonio saturado se añadió a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida.

20 Se añadió hidrazina monohidratada (1,00 ml, 20,6 mmol) a una solución del residuo obtenido en etanol (30 ml), y la mezcla se agitó durante 3 horas con calentamiento a reflujo. La solución de reacción se dejó a temperatura ambiente y, después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluto: acetato de etilo / metanol = 100 / 0 - 94 / 6 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (880 mg, rendimiento; 79 %).

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 11,14 (1H, s a), 8,39 (1H, s), 7,76 (1H, dd, J = 9 Hz, 2 Hz), 6,98 (1H, d, J = 9 Hz), 5,20 (1H, s a), 4,51 - 4,25 (4H, m), 3,01 (2H, t, J = 12 Hz), 2,78 (1H, s a), 1,90 (2H, d, J = 12 Hz), 1,49 (2H, c d, J = 12 Hz, 4 Hz).

25 (Ejemplo de Referencia 11) 3-{1-[3-(Trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1H-pirazol-5-amina

[Fórmula 19]

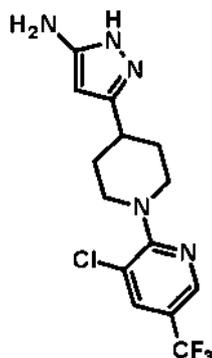


30 El compuesto del título (765 mg, rendimiento; 81 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 1-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (1,00 g, 3,31 mmol) en lugar de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 11,15 (1H, s a), 8,51 (1H, dd, J = 5 Hz, 1 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 8 Hz, 5 Hz), 5,21 (1H, s a), 4,45 (2H, s a), 3,52 (2H, d, J = 13 Hz), 2,95 (2H, t, J = 11 Hz), 2,71 - 2,60 (1H, m), 1,92 (2H, d, J = 11 Hz), 1,65 (2H, c d, J = 12 Hz, 3 Hz).

(Ejemplo de Referencia 12) 3-{1-[3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1H-pirazol-5-amina

[Fórmula 20]

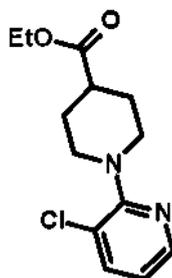


- 5 El compuesto del título (1,16 g, rendimiento; 57 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (2,00 g, 5,94 mmol) en lugar de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,15 (1H, s a), 8,54 (1H, s), 8,17 (1H, d, J = 2 Hz), 5,21 (1H, s a), 4,55 - 4,36 (2H, m), 4,02 (2H, d, J = 14 Hz), 3,11 - 2,96 (2H, m), 2,73 (1H, t, J = 12 Hz), 1,93 (2H, t, J = 11 Hz), 1,67 (2H, c d, J = 12 Hz, 3 Hz).

- 10 (Ejemplo de Referencia 13) 1-(3-Cloropiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo

[Fórmula 21]



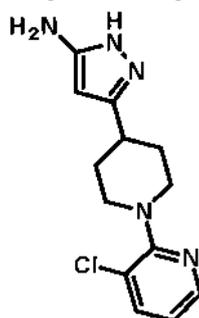
- 15 Se añadieron terc-butóxido de sodio (0,936 g, 9,74 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,364 g, 0,585 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,178 g, 0,195 mmol) a una solución de piperidin-4-carboxilato de etilo (2,45 g, 15,6 mmol) y 2-bromo-3-cloropiridina (1,50 g, 7,79 mmol) en tolueno (30 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 4 horas con calentamiento a reflujo. Una solución acuosa de cloruro de amonio saturado se añadió a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo dos veces. La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera y, después, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluto: hexano / acetato de etilo = 90 / 10] para obtener el compuesto del título (0,813 g, rendimiento; 39 %).

20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,17 (1H, dd, J = 5 Hz, 2 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 8 Hz, 5 Hz), 4,17 (2H, c, J = 7 Hz), 3,81 - 3,76 (2H, m), 2,92 - 2,85 (2H, m), 2,54 - 2,45 (1H, m), 2,05 - 1,85 (4H, m), 1,28 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 14) 3-[1-(3-Cloropiridin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina

25

[Fórmula 22]

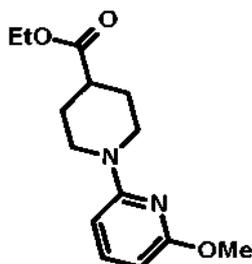


El compuesto del título (667 mg, rendimiento; 79 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 1-(3-cloropiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (813 mg, 3,03 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 13 en lugar de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,19 (1H, dd, J = 5 Hz, 2 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 8 Hz, 5 Hz), 5,53 (1H, s), 3,90 - 3,85 (2H, m), 2,95 - 2,88 (2H, m), 2,80 - 2,71 (1H, m), 2,06 - 2,00 (2H, m), 1,93 - 1,82 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 15) 1-(6-Metoxipiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo

[Fórmula 23]



10

Se añadió diisopropiletilamina (2,16 ml, 12,7 mmol) a una solución de piperidin-4-carboxilato de etilo (2,00 g, 12,7 mmol) y 2-cloro-6-metoxipiridina (1,48 ml, 12,7 mmol) en DMF (10 ml), y la mezcla se agitó al tiempo que se irradiaba con microondas a 150 °C durante 3 horas usando Initiator(R) fabricado por Biotage Japan Ltd. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluto: hexano / acetato de etilo = 90 / 10] para obtener el compuesto del título (365 mg, rendimiento; 11 %).

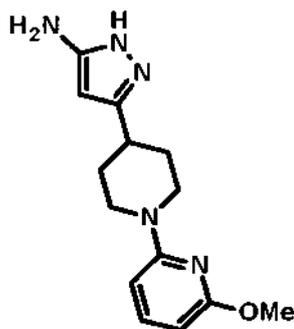
15

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,39 (1H, t, J = 8 Hz), 6,18 (1H, d, J = 8 Hz), 6,05 (1H, d, J = 8 Hz), 4,25 - 4,19 (2H, m), 4,15 (2H, c, J = 7 Hz), 3,86 (3H, s), 2,97 - 2,89 (2H, m), 2,55 - 2,47 (1H, m), 2,00 - 1,94 (2H, m), 1,81 - 1,71 (2H, m), 1,27 (3H, t, J = 7 Hz).

20

(Ejemplo de Referencia 16) 3-[1-(6-Metoxipiridin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina

[Fórmula 24]



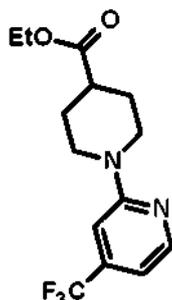
25 El compuesto del título (386 mg, rendimiento; 75 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 1-(6-metoxipiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (500 mg, 1,89 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 15 en lugar de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo.

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ : 7,40 (1H, t, J = 8 Hz), 6,28 (1H, d, J = 8 Hz), 6,01 (1H, d, J = 8 Hz), 5,44 (1H, s), 4,39 - 4,33 (2H, m), 3,82 (3H, s), 2,92 - 2,85 (2H, m), 2,81 - 2,75 (1H, m), 1,98 - 1,91 (2H, m), 1,71 - 1,61 (2H, m).

30

(Ejemplo de Referencia 17) 1-[4-(Trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo

[Fórmula 25]



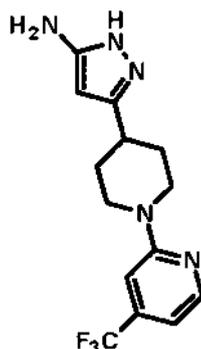
5 El compuesto del título (1,12 g, rendimiento; 42 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 13 usando 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina (2,00 g, 8,85 mmol) en lugar de 2-bromo-3-cloropiridina.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,29 (1H, d, J = 5 Hz), 6,81 (1H, s), 6,75 (1H, d, J = 5 Hz), 4,28 - 4,25 (2H, m), 4,16 (2H, c, J = 7 Hz), 3,06 - 3,01 (2H, m), 2,60 - 2,54 (1H, m), 2,04 - 1,99 (2H, m), 1,81 - 1,72 (2H, m), 1,27 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 18) 3-{1-[4-(Trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1H-pirazol-5-amina

10

[Fórmula 26]



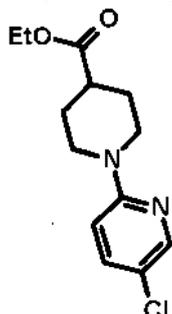
15

El compuesto del título (1,02 g, rendimiento; 89 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (1,12 g, 3,70 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 17 en lugar de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,29 (1H, d, J = 5 Hz), 6,82 (1H, s), 6,76 (1H, d, J = 5 Hz), 5,47 (1H, s), 4,44 - 4,37 (2H, m), 3,03 - 2,95 (2H, m), 2,88 - 2,79 (1H, m), 2,07 - 1,99 (2H, m), 1,75 - 1,64 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 19) 1-(5-Cloropiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo

[Fórmula 27]



20

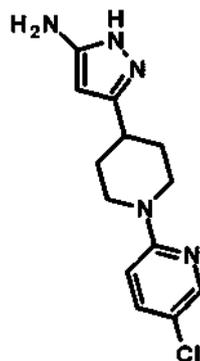
Se añadieron t-butoxido de sodio (1,25 g, 13,0 mmol), 2,2-bis(difenilfosfino)-1,1-binaftilo (0,485 g, 0,779 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,238 g, 0,260 mmol) a una solución de piperidin-4-carboxilato de etilo (2,00 g, 10,4 mmol) y 2-bromo-5-cloropiridina (2,00 g, 10,4 mmol) en tolueno (50 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora con calentamiento a reflujo. Una solución acuosa de cloruro de amonio saturado se añadió a la solución de

reacción, seguido de la extracción con tolueno dos veces. La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera y, después, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluto: hexano / acetato de etilo = 85 / 15] para obtener el compuesto del título (1,47 g, rendimiento; 53 %).

- 5 RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,10 (1H, d, J = 3 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 9 Hz, 3 Hz), 6,60 (1H, d, J = 9 Hz), 4,18 - 4,10 (4H, m), 2,99 - 2,93 (2H, m), 2,55 - 2,49 (1H, m), 2,01 - 1,96 (2H, m), 1,80 - 1,71 (2H, m), 1,26 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 20) 3-[1-(5-Cloropiridin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina

[Fórmula 28]



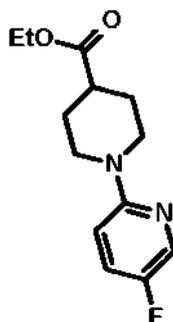
- 10 Se añadió n-butil-litio (solución 2,69 M en hexano, 6,10 ml, 16,4 mmol) gota a gota a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a una solución de acetonitrilo anhidro (0,71 ml, 17,0 mmol) en THF anhidro (60 ml) y, después, la mezcla se agitó a la misma temperatura de antes durante 20 minutos. A continuación, una solución de 1-(5-cloropiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (1,47 g, 5,47 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 19 en THF anhidro (10 ml) se añadió gota a gota a la misma a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, y la mezcla se agitó a la misma temperatura de antes durante 30 minutos.
- 15 Una solución acuosa de cloruro de amonio saturado se añadió a la solución de reacción, seguido de la extracción con una solución mixta de ácido acético - metanol dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida.

- 20 Se añadió hidrazina monohidratada (0,795 ml, 16,4 mmol) a una solución del residuo obtenido en etanol (20 ml), y la mezcla se agitó a $50\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 horas. La solución de reacción se dejó a temperatura ambiente y, después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en acetato de etilo. La materia insoluble se separó por filtración, y el disolvente en el filtrado se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluto: acetato de etilo / metanol = 95 / 5 - 93 / 7 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (0,484 g, rendimiento; 32 %).

- 25 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,11 (1H, d, J = 3 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 9 Hz, 3 Hz), 6,62 (1H, d, J = 9 Hz), 5,47 (1H, s), 4,32 - 4,26 (2H, m), 2,97 - 2,89 (2H, m), 2,84 - 2,75 (1H, m), 2,03 - 1,98 (2H, m), 1,74 - 1,64 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 21) 1-(5-Fluoropiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo

[Fórmula 29]

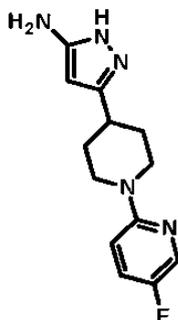


- 30 El compuesto del título (2,24 g, rendimiento; 67 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 13 usando 2-bromo-5-fluoropiridina (2,35 g, 13,4 mmol) en lugar de 2-bromo-3-cloropiridina.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,04 (1H, d, J = 3 Hz), 7,26 - 7,22 (1H, m), 6,63 (1H, dd, J = 9 Hz, 3 Hz), 4,18 - 4,08 (4H, m), 2,96 - 2,89 (2H, m), 2,54 - 2,47 (1H, m), 2,02 - 1,97 (2H, m), 1,82 - 1,73 (2H, m), 1,27 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 22) 3-[1-(5-Fluoropiridin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina

[Fórmula 30]

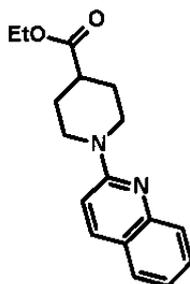


5 El compuesto del título (1,46 g, rendimiento; 63 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 1-(5-fluoropiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (2,24 g, 8,88 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 21 en lugar de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo.

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,97 (1H, d, J = 3 Hz), 7,40 - 7,34 (1H, m), 6,84 (1H, dd, J = 9 Hz, 3 Hz), 5,44 (1H, s), 4,26 - 4,20 (2H, m), 2,94 - 2,87 (2H, m), 2,81 - 2,73 (1H, m), 2,00 - 1,93 (2H, m), 1,73 - 1,62 (2H, m).

10 (Ejemplo de Referencia 23) 1-(Quinolin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo

[Fórmula 31]



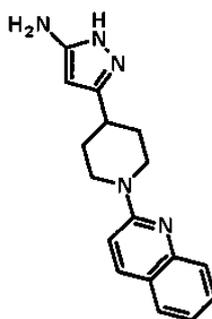
15 Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,79 g, 9,34 mmol) a una solución de clorhidrato de ácido 1-(quinolin-2-il)piperidin-4-carboxílico (1,14 g, 3,89 mmol), N,N-dimetil-4-aminopiridina (1,42 g, 11,6 mmol), y etanol (546 μl , 9,34 mmol) en diclorometano (20 ml), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A continuación, el disolvente en la solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida. Una solución del residuo obtenido en acetato de etilo se lavó con agua dos veces y salmuera una vez y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y, después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluto: hexano / acetato de etilo = 95 / 5 - 60 / 40 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (1,07 g, rendimiento; 96 %).

20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,88 (1H, d, J = 9 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 8 Hz, 1 Hz), 7,55 - 7,50 (1H, m), 7,25 - 7,19 (1H, m), 7,00 (1H, d, J = 9 Hz), 4,50 - 4,43 (2H, m), 4,16 (2H, c, J = 7 Hz), 3,15 - 3,06 (2H, m), 2,62 - 2,54 (1H, m), 2,08 - 2,00 (2H, m), 1,86 - 1,75 (2H, m), 1,27 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 24) 3-[1-(Quinolin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina

25

[Fórmula 32]

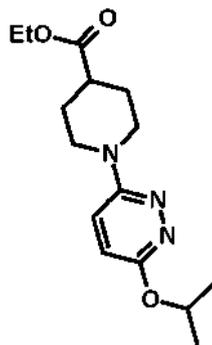


El compuesto del título (1,01 g, rendimiento; 98 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 1-(quinolin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (1,00 g, 3,52 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 23 en lugar de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,94 (1H, s a), 8,01 (1H, d, J = 9 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8 Hz), 7,56 - 7,48 (2H, m), 7,27 (1H, d, J = 9 Hz), 7,25 - 7,18 (1H, m), 5,20 (1H, s), 4,61 - 4,54 (2H, m), 4,13 (2H, s a), 3,04 - 2,89 (2H, m), 2,83 - 2,73 (1H, m), 1,96 - 1,90 (2H, m), 1,60 - 1,50 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 25) 1-[6-(Propan-2-iloxi)piridazin-3-il]piperidin-4-carboxilato de etilo

[Fórmula 33]



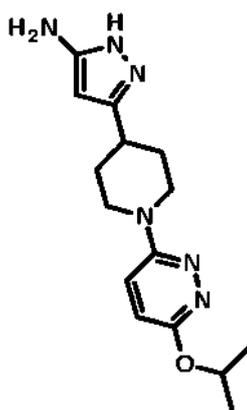
10

El compuesto del título (3,05 g, rendimiento; 67 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 13 usando 3-cloro-6-(propan-2-iloxi)piridazina (un compuesto que se describe en el folleto del documento WO2009/119537, 2,70 g, 15,6 mmol) en lugar de 2-bromo-3-cloropiridina.

- 15 RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,02 (1H, d, J = 10 Hz), 6,77 (1H, d, J = 10 Hz), 5,44 - 5,37 (1H, m), 4,15 (2H, c, J = 7 Hz), 4,12 - 4,07 (2H, m), 3,03 - 2,97 (2H, m), 2,56 - 2,48 (1H, m), 2,03 - 1,98 (2H, m), 1,85 - 1,77 (2H, m), 1,37 (6H, d, J = 6 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 26) 3-{1-[6-(Propan-2-iloxi)piridazin-3-il]piperidin-4-il}-1H-pirazol-5-amina

[Fórmula 34]



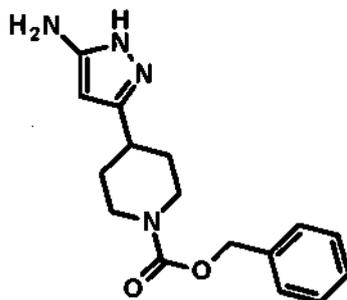
20

El compuesto del título (2,53 g, rendimiento; 80 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 1-[6-(propan-2-iloxi)piridazin-3-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (3,05 g, 10,4 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 25 en lugar de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo.

- 25 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,35 (1H, d, J = 10 Hz), 6,91 (1H, d, J = 10 Hz), 5,45 (1H, s), 5,27 - 5,20 (1H, m), 4,21 - 4,16 (2H, m), 3,02 - 2,94 (2H, m), 2,85 - 2,75 (1H, m), 2,03 - 1,96 (2H, m), 1,77 - 1,67 (2H, m), 1,35 (6H, d, J = 6 Hz).

(Ejemplo de Referencia 27) 4-(5-Amino-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo

[Fórmula 35]



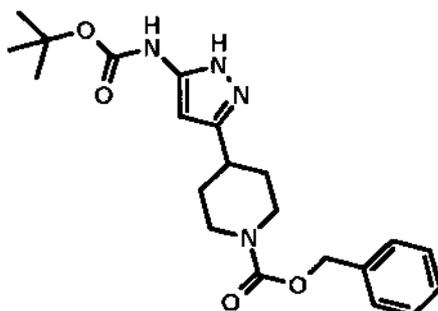
5 El compuesto del título (10,38 g, rendimiento; 61 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 4-metil-piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo (un compuesto que se describe en el folleto del documento WO2007/111323, 15,80 g, 56,98 mmol) en lugar de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,39 - 7,29 (5H, m), 5,44 (1H, s), 5,14 (2H, s), 4,65 (2H, s a), 4,32 - 4,17 (2H, m), 2,97 - 2,83 (2H, m), 2,77 - 2,68 (1H, m), 1,97 - 1,86 (2H, m), 1,66 - 1,52 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 28) 4-{5-[(Terc-butoxicarbonil)amino]-1H-pirazol-3-il}piperidin-1-carboxilato de bencilo

10

[Fórmula 36]



15

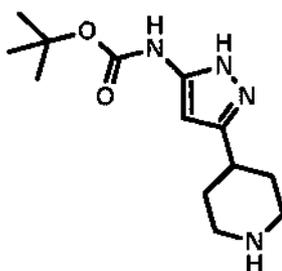
20

El Ejemplo de Referencia 28 se realizó de acuerdo con el procedimiento que se describe en la bibliografía (*Synth. Commun.*, 2008, Vol. 38, p. 177 - 185). Se añadió tricloruro de bismuto (0,543 g, 1,73 mmol) a una solución de 4-(5-amino-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (10,35 g, 34,4 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 27 y dicarbonato de di-terc-butilo (11,29 g, 51,7 mmol) en diclorometano (105 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado se añadió a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluto: hexano / acetato de etilo = 60 / 40 - 40 / 60 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (12,26 g, rendimiento; 89 %).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,39 - 7,28 (5H, m), 5,28 - 5,22 (3H, m), 5,14 (2H, s), 4,34 - 4,15 (2H, m), 2,95 - 2,71 (3H, m), 1,95 - 1,84 (2H, m), 1,71 - 1,49 (2H, m), 1,64 (9H, s).

(Ejemplo de Referencia 29) [3-(Piperidin-4-il)-1H-pirazol-5-il]carbamato de terc-butilo

[Fórmula 37]



25

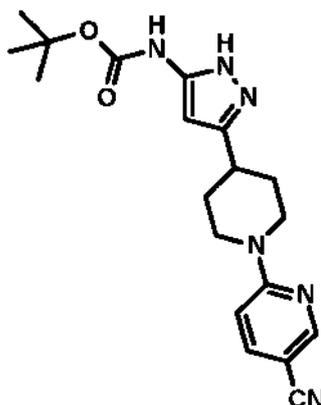
Se añadió paladio - carbono al 10 % (tipo M, producto húmedo, 2,50 g) a una solución de 4-{5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1H-pirazol-3-il}piperidin-1-carboxilato de bencilo (12,25 g, 30,59 mmol) que se produce en el

Ejemplo de Referencia 28 en metanol (130 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador en la solución de reacción se separó por filtración, y el disolvente en el filtrado obtenido se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (8,50 g).

EM (ESI) m / z: 267 (M + H)⁺.

- 5 (Ejemplo de Referencia 30) {3-[1-(5-Cianopiridin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-il}carbamato de terc-butilo

[Fórmula 38]

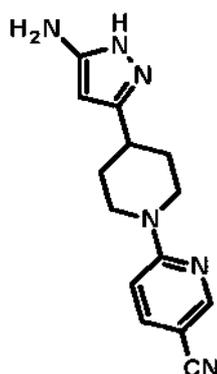


- 10 Se añadió N,N-diisopropiletilamina (1,18 ml, 6,76 mmol) a una solución de (3-piperidin-4-il-1H-pirazol-5-il)carbamato de terc-butilo (0,600 g, 2,25 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 29 y 2-cloro-5-cianopiridina (0,468 g, 3,38 mmol) en N-metilpirrolidinona (12 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 71 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluto: hexano / acetato de etilo = 60 / 40 - 40 / 60 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (0,387 g, rendimiento; 49 %).

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,41 - 8,39 (1H, m), 7,59 (1H, dd, J = 9 Hz, 2 Hz), 6,64 - 6,60 (1H, m), 5,28 - 5,22 (3H, m), 4,51 - 4,45 (2H, m), 3,07 - 2,99 (2H, m), 2,95 - 2,87 (1H, m), 2,05 - 1,99 (2H, m), 1,69 - 1,60 (2H, m), 1,65 (9H, s).

(Ejemplo de Referencia 31) 6-(5-Amino-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il]piridin-3-carbonitrilo

[Fórmula 39]

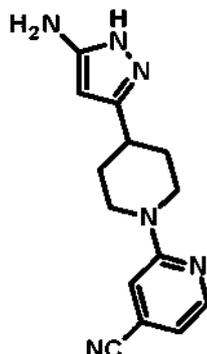


- 20 Se añadió ácido trifluoroacético (4 ml) a una solución de {3-[1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-il}carbamato de terc-butilo (0,381 g, 1,03 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 30 en diclorometano (8 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N, seguido de la extracción con acetato de etilo.
- 25 La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluto: acetato de etilo / metanol = 90 / 10] para obtener el compuesto del título (0,211 g, rendimiento; 76 %).

- 30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,12 (1H, s a), 8,47 - 8,45 (1H, m), 7,81 (1H, dd, J = 9 Hz, 2 Hz), 6,97 - 6,93 (1H, m), 5,18 (1H, s), 4,56 - 4,32 (4H, m), 3,08 - 2,99 (2H, m), 2,83 - 2,72 (1H, m), 1,94 - 1,86 (2H, m), 1,53 - 1,43 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 32) 2-[4-(5-Amino-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il]piridin-4-carbonitrilo

[Fórmula 40]



5 Un producto en bruto de {3-[1-(4-cianopiridin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-il}carbamato de terc-butilo se obtuvo a través de una reacción a 60 °C durante 2 horas y adicionalmente a 100 °C durante 6,5 horas de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 30 usando 2-cloro-4-cianopiridina (0,390 g, 2,82 mmol) en lugar de 2-cloro-5-cianopiridina.

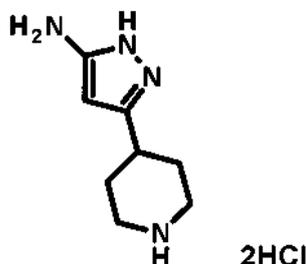
10 El compuesto del título (0,119 g, rendimiento; 24 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 31 usando el producto en bruto que se ha obtenido en lo que antecede en lugar de {3-[1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-il}carbamato de terc-butilo.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,13 (1H, s a), 8,27 (1H, dd, J = 5 Hz, 1 Hz), 7,33 - 7,31 (1H, m), 6,89 (1H, dd, J = 5 Hz, 1 Hz), 5,18 (1H, s), 4,45 (2H, s a), 4,41 - 4,34 (2H, m), 3,00 - 2,91 (2H, m), 2,79 - 2,71 (1H, m), 1,92 - 1,85 (2H, m), 1,53 - 1,44 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 33) Clorhidrato de 3-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina

15

[Fórmula 41]

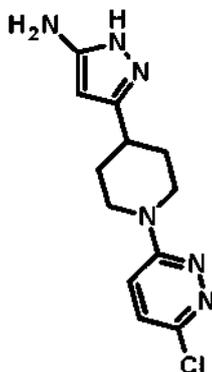


20 Se añadió ácido clorhídrico (solución 4 M en dioxano, 31,7 ml, 127 mmol) gota a gota a una solución de 4-(5-amino-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (un compuesto que se describe en el folleto del documento WO2011/045344, 13,5 g, 50,7 mmol) en acetato de etilo (60 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió acetato de etilo (40 ml) a la solución de reacción, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación, el precipitado obtenido se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (12,5 g, rendimiento; 100 %).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,06 - 8,85 (2H, m), 5,71 (1H, s), 3,34 - 3,26 (2H, m), 3,03 - 2,91 (3H, m), 2,11 - 2,03 (2H, m), 1,85 - 1,73 (2H, m).

25 (Ejemplo de Referencia 34) 3-[1-(6-Cloropiridazin-3-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina

[Fórmula 42]



5 Se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno (0,750 ml, 5,02 mmol) a una suspensión de clorhidrato de 3-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina (0,400 g, 1,67 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 33 en dimetil sulfóxido (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, 3,6-dicloropiridazina (0,249 g, 1,67 mmol) se añadió a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a 60 °C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía

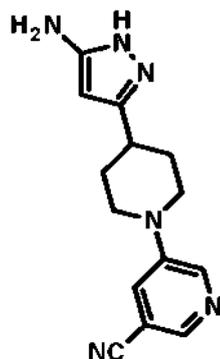
10 en columna sobre gel de sílice [eluto: acetato de etilo / metanol = 95 / 5 - 90 / 10 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (0,330 g, rendimiento; 71 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,13 (1H, s a), 7,49 (1H, d, J = 10 Hz), 7,41 (1H, d, J = 10 Hz), 5,19 (1H, s a), 4,43 (2H, s a), 4,39 - 4,31 (2H, m), 3,05 - 2,98 (2H, m), 2,81 - 2,73 (1H, m), 1,94 - 1,87 (2H, m), 1,58 - 1,49 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 35) 5-[4-(5-Amino-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il]piridin-3-carbonitrilo

15

[Fórmula 43]

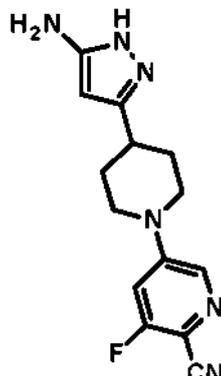


El compuesto del título (0,167 g, rendimiento; 37 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 34 usando 5-fluoropiridin-3-carbonitrilo (0,204 g, 1,67 mmol) en lugar de 3,6-dicloro-piridazina.

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,13 (1H, s a), 8,59 (1H, d, J = 3 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 3 Hz, 2 Hz), 5,20 (1H, s a), 4,45 (2H, s a), 3,94 - 3,87 (2H, m), 2,93 - 2,85 (2H, m), 2,73 - 2,64 (1H, m), 1,94 - 1,87 (2H, m), 1,65 - 1,55 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 36) 5-[4-(5-Amino-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il]-3-fluoropiridin-2-carbonitrilo

[Fórmula 44]

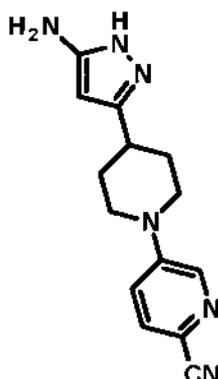


El compuesto del título (0,276 g, rendimiento; 58 %) se obtuvo a través de una reacción a temperatura ambiente durante 3 horas de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 34 usando 3,5-difluoropiridin-2-carbonitrilo (0,234 g, 1,67 mmol) en lugar de 3,6-dicloropiridazina.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 11,13 (1H, s a), 8,32 - 8,30 (1H, m), 7,40 (1H, dd, $J = 14$ Hz, 2 Hz), 5,19 (1H, s), 4,47 (2H, s a), 4,11 - 4,04 (2H, m), 3,13 - 3,05 (2H, m), 2,82 - 2,74 (1H, m), 1,95 - 1,87 (2H, m), 1,62 - 1,51 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 37) 5-[4-(5-Amino-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il]piridin-2-carbonitrilo

[Fórmula 45]



10

La reacción se realizó a temperatura ambiente durante 18 horas de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 34 usando 5-fluoropiridin-2-carbonitrilo (0,133 g, 1,09 mmol) en lugar de 3,6-dicloropiridazina. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo dos veces. A continuación, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Un disolvente mixto de acetato de etilo y hexano se añadió al residuo obtenido, y el precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (0,121 g, rendimiento; 54 %).

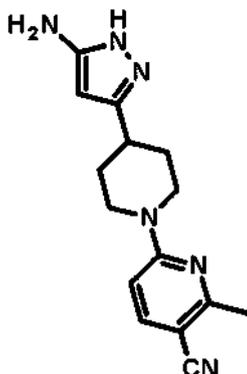
15

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,17 (1H, s a), 8,43 (1H, d, $J = 3$ Hz), 7,72 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,38 (1H, dd, $J = 9$ Hz, 3 Hz), 5,21 (1H, s a), 4,36 (2H, s a), 4,07 - 3,97 (2H, m), 3,05 - 2,95 (2H, m), 2,80 - 2,68 (1H, m), 1,94 - 1,86 (2H, m), 1,63 - 1,51 (2H, m).

20

(Ejemplo de Referencia 38) 6-[4-(5-Amino-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il]-2-metilpiridin-3-carbonitrilo

[Fórmula 46]

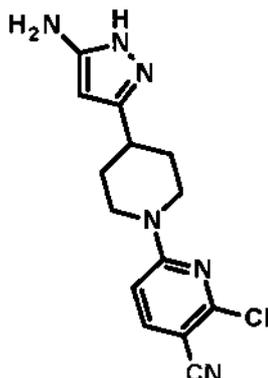


5 El compuesto del título (0,458 g, rendimiento; 78 %) se obtuvo a través de una reacción a temperatura ambiente durante 4 horas de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 34 usando 6-cloro-2-metilpiridin-3-carbonitrilo (0,319 g, 2,09 mmol) en lugar de 3,6-dicloropiridazina.

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,61 (1H, d, $J = 9$ Hz), 6,68 (1H, d, $J = 9$ Hz), 5,43 (1H, s), 4,61 - 4,53 (2H, m), 3,08 - 3,00 (2H, m), 2,92 - 2,83 (1H, m), 2,50 (3H, s), 2,00 - 1,94 (2H, m), 1,67 - 1,54 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 39) 6-[4-(5-Amino-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il]-2-cloropiridin-3-carbonitrilo

[Fórmula 47]



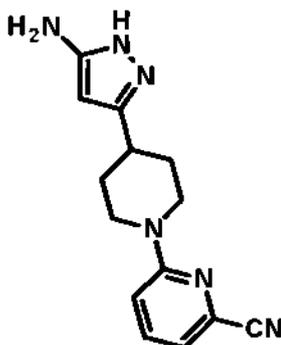
10

El compuesto del título (0,245 g, rendimiento; 65 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 34 usando 2,6-dicloropiridin-3-carbonitrilo (0,217 g, 1,25 mmol) en lugar de 3,6-dicloropiridazina.

15 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,71 (1H, d, $J = 9$ Hz), 6,80 (1H, d, $J = 9$ Hz), 5,44 (1H, s), 4,55 - 4,46 (2H, m), 3,14 - 3,07 (2H, m), 2,94 - 2,83 (1H, m), 2,05 - 1,96 (2H, m), 1,68 - 1,56 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 40) 6-[4-(5-Amino-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il]-2-carbonitrilo

[Fórmula 48]



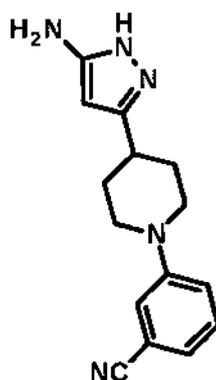
El compuesto del título (0,150 g, rendimiento; 51 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el

procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 34 usando 6-cloropiridin-2-carbonitrilo (0,152 g, 1,10 mmol) en lugar de 3,6-dicloro-piridazina.

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,12 (1H, s a), 7,67 (1H, dd, J = 9 Hz, 7 Hz), 7,21 (1H, d, J = 9 Hz), 7,15 (1H, d, J = 7 Hz), 5,19 (1H, s), 4,42 (2H, s a), 4,35 - 4,28 (2H, m), 3,00 - 2,90 (2H, m), 2,79 - 2,70 (1H, m), 1,93 - 1,87 (2H, m), 1,55 - 1,44 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 41) 3-[4-(5-Amino-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il]benzonitrilo

[Fórmula 49]



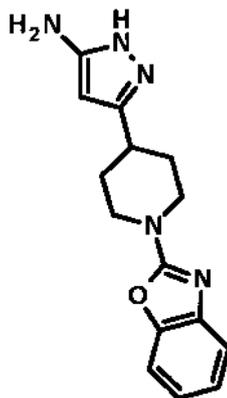
10 El compuesto del título (49,0 mg, rendimiento; 44 %) se obtuvo a través de una reacción a 130 °C durante 3 horas de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 34 usando 3-fluorobenzonitrilo (253 mg, 2,09 mmol) en lugar de 3,6-dicloropiridazina.

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,38 - 7,34 (1H, m), 7,29 - 7,25 (2H, m), 7,10 - 7,07 (1H, m), 5,46 (1H, s), 3,86 - 3,80 (2H, m), 2,90 - 2,82 (2H, m), 2,79 - 2,70 (1H, m), 2,05 - 1,97 (2H, m), 1,82 - 1,71 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 42) 3-[1-(1,3-Benzoxazol-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina

15

[Fórmula 50]

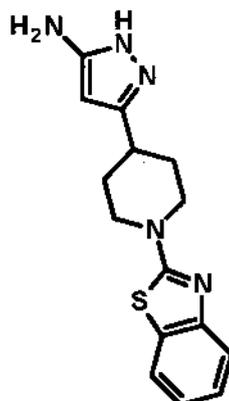


El compuesto del título (0,93 g, rendimiento; 85 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 1-(1,3-benzoxazol-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (1,00 g, 3,84 mmol) en lugar de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo.

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 11,16 (1H, s a), 7,39 (1H, d, J = 8 Hz), 7,28 (1H, d, J = 8 Hz), 7,14 (1H, td, J = 8 Hz, 1 Hz), 7,00 (1H, td, J = 7 Hz, 1 Hz), 5,21 (1H, s a), 4,39 (1H, s a), 4,20 - 4,13 (2H, m), 3,22 - 3,20 (2H, m), 2,84 - 2,69 (1H, m), 1,96 - 1,90 (2H, m), 1,66 - 1,54 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 43) 3-[1-(1,3-Benzotiazol-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina

[Fórmula 51]



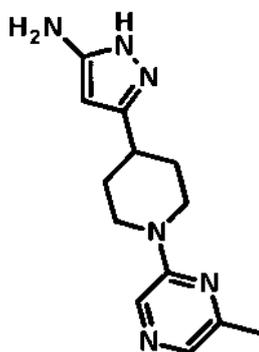
5 El compuesto del título (0,58 g, rendimiento; 54 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 1-(1,3-benzotiazol-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (1,00 g, 3,62 mmol) en lugar de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 11,18 (1H, s a), 7,75 (1H, dd, J = 8 Hz, 1 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8 Hz, 1 Hz), 7,27 (1H, td, J = 8 Hz, 1 Hz), 7,05 (1H, td, J = 8 Hz, 1 Hz), 5,21 (1H, s), 4,40 (1H, s a), 4,09 - 4,02 (2H, m), 3,25 (2H, m), 2,78 (1H, m), 1,98 - 1,91 (2H, m), 1,68 - 1,56 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 44) 3-[1-(6-Metilpirazin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina

10

[Fórmula 52]

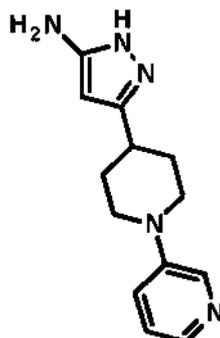


El compuesto del título (0,99 g, rendimiento; 95 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 1-(6-metilpirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (1,00 g, 4,01 mmol) en lugar de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo.

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 11,15 (1H, s a), 8,12 (1H, s), 7,69 (1H, s), 5,21 (1H, s), 4,45 - 4,25 (3H, m), 2,92 (2H, td, J = 13 Hz, 2 Hz), 2,82 - 2,66 (1H, m), 2,29 (3H, s), 1,91 - 1,89 (2H, m), 1,57 - 1,46 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 45) 3-[1-(Piridin-3-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina

[Fórmula 53]



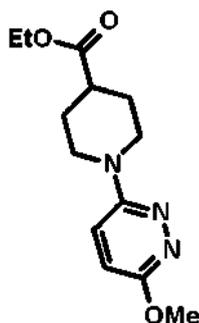
20 El compuesto del título (397 mg, rendimiento; 81 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el

procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 1-(piridin-3-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (un compuesto que se describe en el folleto del documento WO2005/19200, 0,470 g, 2,01 mmol) en lugar de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,14 (1H, s a), 8,32 - 8,29 (1H, m), 7,96 (1H, dd, J = 5 Hz, 1 Hz), 7,35 - 7,30 (1H, m), 7,21 - 7,17 (1H, m), 5,21 (1H, s), 4,45 (2H, s a), 3,82 - 3,73 (2H, m), 2,83 - 2,73 (2H, m), 2,69 - 2,57 (1H, m), 1,96 - 1,87 (2H, m), 1,70 - 1,57 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 46) 1-(6-Metoxipiridazin-3-il)piperidin-4-carboxilato de etilo

[Fórmula 54]

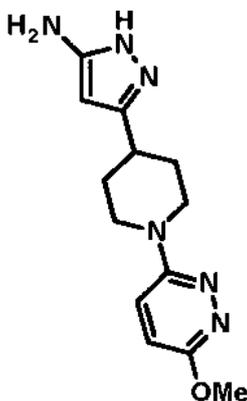


- 10 El compuesto del título (7,23 g, rendimiento; 66 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 13 usando 3-cloro-6-metoxipiridazina (6,00 g, 41,5 mmol) en lugar de 2-bromo-3-cloropiridina.

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,04 (1H, d, J = 10 Hz), 6,84 (1H, d, J = 10 Hz), 4,15 (2H, c, J = 7 Hz, 2 Hz), 4,14 - 4,09 (2H, m), 4,03 (3H, s), 3,07 - 2,99 (2H, m), 2,57 - 2,50 (1H, m), 2,05 - 1,99 (2H, m), 1,86 - 1,77 (2H, m), 1,26 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 47) 3-[1-(6-Metoxipiridazin-3-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina

[Fórmula 55]

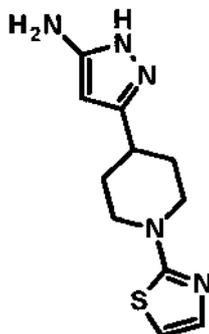


- 20 El compuesto del título (4,82 g, rendimiento; 65 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 1-(6-metoxipiridazin-3-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (7,22 g, 27,2 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 46 en lugar de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo.

- 25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,14 (1H, s a), 7,40 (1H, d, J = 10 Hz), 7,00 (1H, d, J = 10 Hz), 5,19 (1H, s), 4,41 (2H, s a), 4,22 - 4,14 (2H, m), 3,89 (3H, s), 2,95 - 2,84 (2H, m), 2,76 - 2,64 (1H, m), 1,94 - 1,83 (2H, m), 1,62 - 1,49 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 48) 3-[1-(1,3-Tiazol-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina

[Fórmula 56]



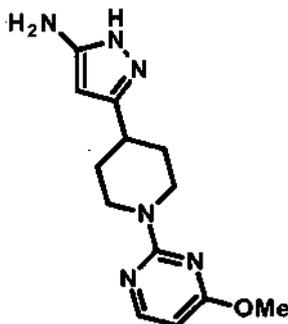
5 El compuesto del título (4,73 g, rendimiento; 92 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 1-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (un compuesto que se describe en el folleto del documento WO2011/41152, 4,93 g, 20,5 mmol) en lugar de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,19 (1H, d, J = 4 Hz), 6,57 (1H, d, J = 4 Hz), 5,47 (1H, s), 5,00 (2H, s a), 4,10 - 4,02 (2H, m), 3,16 - 3,06 (2H, m), 2,83 - 2,74 (1H, m), 2,06 - 1,98 (2H, m), 1,85 - 1,72 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 49) 3-[1-(4-Metoxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina

10

[Fórmula 57]

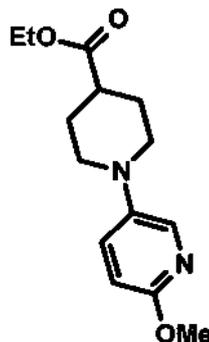


El compuesto del título (0,549 g, rendimiento; 100 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 1-(4-metoxipirimidin-2-il)piperidin-4-carboxilato de metilo (0,500 g, 1,99 mmol) en lugar de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo.

15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,05 (1H, d, J = 6 Hz), 5,98 (1H, d, J = 6 Hz), 5,47 (1H, s), 4,87 - 4,76 (2H, m), 4,72 (2H, s a), 3,89 (3H, s), 3,01 - 2,92 (2H, m), 2,87 - 2,78 (1H, m), 2,03 - 1,96 (2H, m), 1,69 - 1,58 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 50) 1-(6-Metoxipiridin-3-il)piperidin-4-carboxilato de etilo

[Fórmula 58]



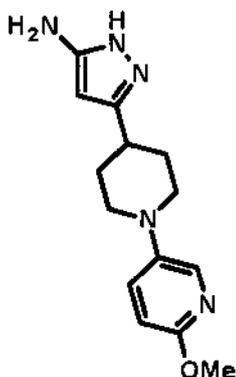
20 El compuesto del título (0,906 g, rendimiento; 65 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 13 usando 5-bromo-2-metoxipiridina (1,000 g, 5,319 mmol) en lugar de 2-bromo-3-cloropiridina.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,81 - 7,78 (1H, m), 7,29 (1H, dd, $J = 9$ Hz, 3 Hz), 6,67 (1H, dd, $J = 9$ Hz, 1 Hz), 4,16 (2H, c, $J = 7$ Hz), 3,89 (3H, s), 3,47 - 3,41 (2H, m), 2,77 - 2,69 (2H, m), 2,45 - 2,36 (1H, m), 2,08 - 1,99 (2H, m), 1,96 - 1,84 (2H, m), 1,27 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(Ejemplo de Referencia 51) 3-[1-(6-Metoxipiridin-3-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina

5

[Fórmula 59]



El compuesto del título (0,917 g, rendimiento; 99 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 1-(6-metoxipiridin-3-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (0,900 g, 3,41 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 50 en lugar de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo.

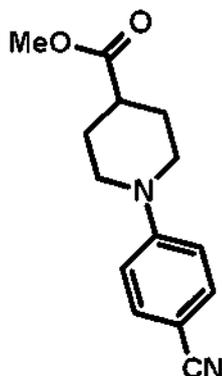
10

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 11,15 (1H, s a), 7,80 - 7,78 (1H, m), 7,45 (1H, dd, $J = 9$ Hz, 3 Hz), 6,70 (1H, dd, $J = 9$ Hz, 1 Hz), 5,22 (1H, s a), 4,37 (2H, s a), 3,77 (3H, s), 3,57 - 3,51 (2H, m), 2,70 - 2,63 (2H, m), 2,60 - 2,52 (1H, m), 1,95 - 1,88 (2H, m), 1,72 - 1,62 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 52) 1-(4-Cianofenil)piperidin-4-carboxilato de metilo

15

[Fórmula 60]



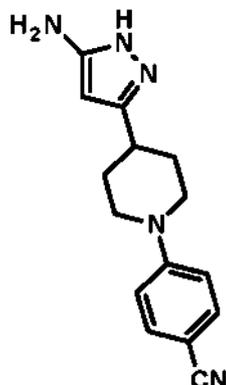
Se añadió (trimetilsilil)diazometano (solución 2,0 M en hexano, 2,7 ml, 5,40 mmol) a una solución mixta de ácido 1-(4-cianofenil)piperidin-4-carboxílico (1,13 g, 4,91 mmol) en THF (13 ml) y metanol (6,5 ml) (2 : 1, v / v), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió ácido acético (cantidad apropiada) a la solución de reacción para detener la reacción. A continuación, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Una solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado se añadió al residuo obtenido, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluto: hexano / acetato de etilo = 80 / 20] para obtener el compuesto del título (1,06 g, rendimiento; 88 %).

20

25 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,50 - 7,46 (2H, m), 6,88 - 6,84 (2H, m), 3,83 - 3,76 (2H, m), 3,71 (3H, s), 3,02 - 2,94 (2H, m), 2,60 - 2,51 (1H, m), 2,06 - 1,99 (2H, m), 1,88 - 1,77 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 53) 4-[4-(5-Amino-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il]benzonitrilo

[Fórmula 61]



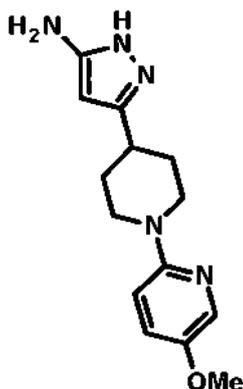
5 El compuesto del título (1,000 g, rendimiento; 87 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 1-(4-cianofenil)piperidin-4-carboxilato de metilo (1,052 g, 4,306 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 52 en lugar de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,14 (1H, s a), 7,57 - 7,52 (2H, m), 7,05 - 7,00 (2H, m), 5,19 (1H, s a), 4,35 (2H, s a), 3,99 - 3,90 (2H, m), 2,99 - 2,89 (2H, m), 2,78 - 2,65 (1H, m), 1,94 - 1,84 (2H, m), 1,62 - 1,49 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 54) 3-[1-(5-Metoxipiridin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina

10

[Fórmula 62]



15

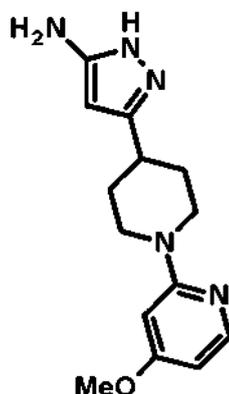
El compuesto del título (0,821 g, rendimiento; 94 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 1-(5-metoxipiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (un compuesto que se describe en el folleto del documento US2011/53948, 0,847 g, 3,20 mmol) en lugar de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,10 (1H, s a), 7,87 - 7,85 (1H, m), 7,23 (1H, dd, J = 9 Hz, 3 Hz), 6,82 (1H, d, J = 9 Hz), 5,18 (1H, s a), 4,40 (2H, s a), 4,18 - 4,09 (2H, m), 3,72 (3H, s), 2,81 - 2,72 (2H, m), 2,69 - 2,58 (1H, m), 1,91 - 1,82 (2H, m), 1,59 - 1,47 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 55) 3-[1-(4-Metoxipiridin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina

20

[Fórmula 63]

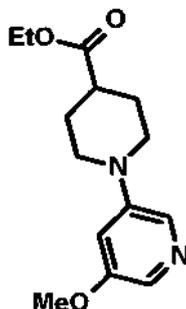


5 El compuesto del título (0,723 g, rendimiento; 99 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 1-(4-metoxipiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (un compuesto que se describe en el folleto del documento WO2010/97576, 0,704 g, 2,66 mmol) en lugar de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 11,11 (1H, s a), 7,91 (1H, d, J = 6 Hz), 6,28 (1H, d, J = 2 Hz), 6,24 (1H, dd, J = 6 Hz, 2 Hz), 5,18 (1H, s), 4,43 (2H, s a), 4,34 - 4,26 (2H, m), 3,77 (3H, s), 2,87 - 2,79 (2H, m), 2,73 - 2,64 (1H, m), 1,90 - 1,83 (2H, m), 1,55 - 1,44 (2H, m).

10 (Ejemplo de Referencia 56) 1-(5-Metoxipiridin-3-il)piperidin-4-carboxilato de etilo

[Fórmula 64]



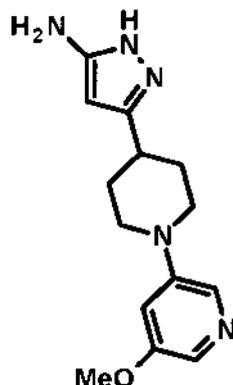
15 El compuesto del título (1,010 g, rendimiento; 72 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 13 usando 3-bromo-5-metoxipiridina (1,000 g, 5,32 mmol) en lugar de 2-bromo-3-cloropiridina.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,96 (1H, d, J = 2 Hz), 7,81 (1H, d, J = 2 Hz), 6,71 - 6,69 (1H, m), 4,16 (2H, c, J = 7 Hz), 3,84 (3H, s), 3,68 - 3,62 (2H, m), 2,90 - 2,82 (2H, m), 2,50 - 2,43 (1H, m), 2,07 - 2,00 (2H, m), 1,91 - 1,82 (2H, m), 1,27 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 57) 3-[1-(5-Metoxipiridin-3-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina

20

[Fórmula 65]

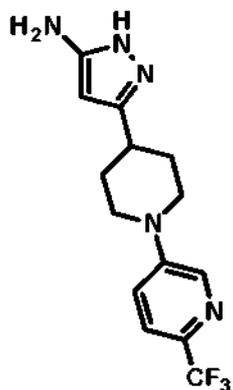


- 5 El compuesto del título (0,881 g, rendimiento; 85 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 1-(5-metoxipiridin-3-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (1,003 g, 3,80 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 56 en lugar de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 11,14 (1H, s a), 7,92 (1H, d, J = 2 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2 Hz), 6,87 - 6,84 (1H, m), 5,21 (1H, s), 4,45 (2H, s a), 3,82 - 3,75 (2H, m), 3,79 (3H, s), 2,83 - 2,75 (2H, m), 2,67 - 2,59 (1H, m), 1,95 - 1,88 (2H, m), 1,68 - 1,58 (2H, m).

- 10 (Ejemplo de Referencia 58) 3-{1-[6-(Trifluorometil)piridin-3-il]piperidin-4-il}-1H-pirazol-5-amina

[Fórmula 66]

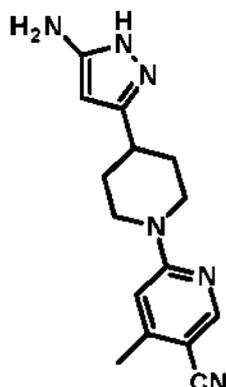


- 15 El compuesto del título (0,343 g, rendimiento; 66 %) se obtuvo a través de una reacción a temperatura ambiente durante 92 horas de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 34 usando 5-fluoro-2-(trifluorometil)piridina (0,276 g, 1,67 mmol) en lugar de 3,6-dicloropiridazina.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 11,14 (1H, s a), 8,43 (1H, d, J = 3 Hz), 7,61 (1H, d, J = 9 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 9 Hz, 3 Hz), 5,20 (1H, s), 4,41 (2H, s a), 4,00 - 3,93 (2H, m), 2,99 - 2,91 (2H, m), 2,76 - 2,67 (1H, m), 1,96 - 1,89 (2H, m), 1,66 - 1,56 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 59) 6-[4-(5-Amino-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il]-4-metilpiridin-3-carbonitrilo

[Fórmula 67]

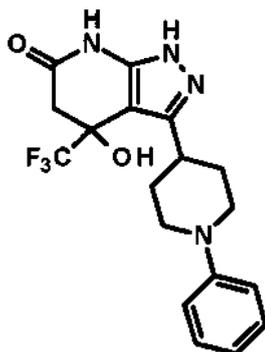


El compuesto del título (0,410 g, rendimiento; 87 %) se obtuvo a través de una reacción a temperatura ambiente durante 67 horas de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 34 usando 6-cloro-4-metilpiridin-3-carbonitrilo (0,255 g, 1,67 mmol) en lugar de 3,6-dicloropiridazina.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 11,12 (1H, s a), 8,37 (1H, s), 6,89 (1H, s), 5,18 (1H, s), 4,54 - 4,39 (4H, m), 3,06 - 2,98 (2H, m), 2,83 - 2,75 (1H, m), 2,33 (3H, s), 1,92 - 1,86 (2H, m), 1,52 - 1,42 (2H, m).

(Ejemplo 1) 4-Hidroxi-3-(1-fenilpiperidin-4-il)-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 68]



10

Se añadió trifluoroacetoacetato de etilo (1,50 g, 8,15 mmol) a una solución de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina (648 mg, 2,67 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 3 en ácido acético (10 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas y 30 minutos. Una solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado se añadió a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [columna de NH - gel de sílice, eluto: acetato de etilo / metanol = 100 / 0 - 96 / 4 (gradiente)] y se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice [eluto: hexano / acetato de etilo = 60 / 40 - 0 / 100 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (430 mg, rendimiento; 42 %).

15

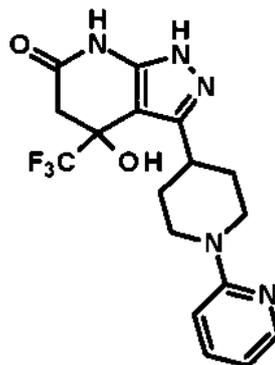
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,29 (1H, s), 10,51 (1H, s), 7,21 (2H, dd, J = 9 Hz, 7 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8 Hz), 6,77 (1H, t, J = 7 Hz), 6,72 (1H, s), 3,79 (2H, d, J = 10 Hz), 3,16 - 3,07 (1H, m), 2,90 (1H, d, J = 16 Hz), 2,72 (1H, d, J = 16 Hz), 2,69 - 2,61 (2H, m), 1,96 - 1,72 (4H, m); EM (ESI) m / z: 381 (M + H) $^+$.

20

(Ejemplo 2) 4-Hidroxi-3-[1-(piridin-2-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

25

[Fórmula 69]



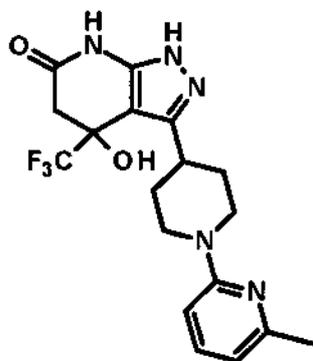
La reacción se realizó de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-[1-
 5 (piridin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina (130 mg, 0,53 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 2 en
 lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna
 sobre gel de sílice [columna de NH - gel de sílice, eluto: acetato de etilo / metanol = 100 / 0 - 88 / 12 (gradiente)] y se
 purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluto: hexano / acetato de etilo = 60 / 40 -
 0 / 100 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (35 mg, rendimiento; 17 %).

10 RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,24 (1H, s), 10,50 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 5 Hz), 7,53 - 7,49 (1H, m), 6,85
 (1H, d, J = 9 Hz), 6,74 (1H, s), 6,60 (1H, dd, J = 7 Hz, 5 Hz), 4,45 (2H, d, J = 13 Hz), 3,28 - 3,17 (1H, m), 2,90 (1H, d,
 J = 16 Hz), 2,81 - 2,69 (3H, m), 1,92 - 1,62 (4H, m);
 EM (ESI) m / z: 382 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 3) 4-Hidroxi-3-[1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-
 b]piridin-6-ona

15

[Fórmula 70]

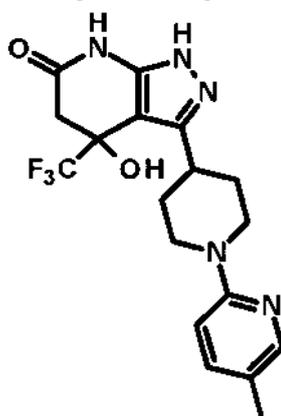


El compuesto del título (900 mg, rendimiento; 39 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el
 procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-[1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina
 20 (1,52 g, 5,91 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 4 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-
 amina.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,24 (1H, s), 10,51 (1H, s), 7,40 (1H, dd, J = 9 Hz, 7 Hz), 6,74 (1H, s), 6,63
 (1H, d, J = 9 Hz), 6,47 (1H, d, J = 7 Hz), 4,46 (2H, d, J = 13 Hz), 3,26 - 3,17 (1H, m), 3,17 (3H, s), 2,90 (1H, d,
 J = 16 Hz), 2,77 - 2,68 (3H, m), 1,91 - 1,64 (4H, m);
 EM (ESI) m / z: 396 (M + H) $^+$.

25 (Ejemplo 4) 4-Hidroxi-3-[1-(5-metilpiridin-2-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-
 b]piridin-6-ona

[Fórmula 71]

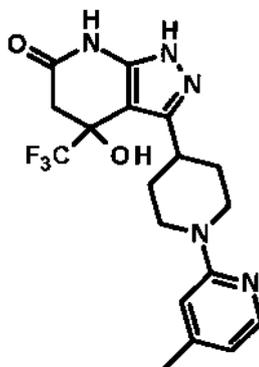


5 La reacción se realizó de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-[1-(5-metilpiridin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina (480 mg, 1,87 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 5 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluto: acetato de etilo / hexano = 50 / 50 - 0 / 100 (gradiente)] y se volvió a cristalizar a partir de acetato de etilo para obtener el compuesto del título (183 mg, rendimiento; 25 %).

10 RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,25 (1H, s), 10,52 (1H, s), 7,98 (1H, d, J = 2 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 9 Hz, 2 Hz), 6,81 (1H, d, J = 9 Hz), 6,75 (1H, s), 4,40 (2H, d, J = 10 Hz), 3,28 - 3,19 (1H, m), 2,92 (1H, d, J = 17 Hz), 2,79 - 2,72 (3H, m), 2,17 (3H, s), 1,92 - 1,65 (4H, m);
EM (ESI) m / z: 396 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 5) 4-Hidroxi-3-[1-(4-metilpiridin-2-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 72]

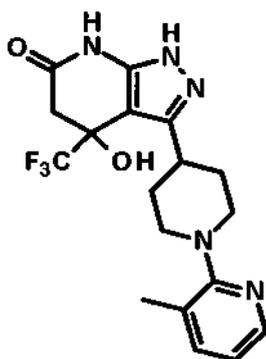


15 El compuesto del título (570 mg, rendimiento; 35 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-[1-(4-metilpiridin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina (1,07 g, 4,16 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 6 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

20 RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,22 (1H, s), 10,50 (1H, s), 7,96 (1H, d, J = 5 Hz), 6,73 (1H, s), 6,69 (1H, s), 6,45 (1H, d, J = 5 Hz), 4,48 - 4,41 (2H, m), 3,18 - 3,15 (1H, m), 2,89 (1H, d, J = 17 Hz), 2,80 - 2,70 (3H, m), 2,21 (3H, s), 1,90 - 1,63 (4H, m);
EM (ESI) m / z: 396 (M + H) $^+$.

25 (Ejemplo 6) 4-Hidroxi-3-[1-(3-metilpiridin-2-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 73]

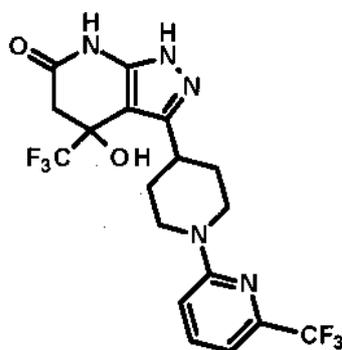


5 La reacción se realizó de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-[1-(3-metilpiridin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina (2,15 g, 8,36 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 7 en lugar de 3-(1-fenil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluto: hexano / acetato de etilo = 50 / 50 - 0 / 100 (gradiente)] y se lavó con un disolvente mixto de metanol - acetato de etilo para obtener el compuesto del título (1,08 g, rendimiento; 33 %).

10 RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,32 (1H, s), 10,50 (1H, s), 8,10 (1H, dd, J = 5 Hz, 1 Hz), 7,50 (1H, d, J = 6 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 7 Hz, 5 Hz), 6,72 (1H, s), 3,50 (2H, d, J = 10 Hz), 3,13 (1H, t, J = 12 Hz), 2,90 (1H, d, J = 16 Hz), 2,75 - 2,63 (3H, m), 2,27 (3H, s), 1,96 - 1,74 (4H, m);
EM (ESI) m / z: 396 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 7) 4-Hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 74]

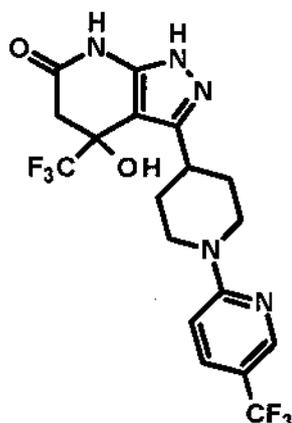


15 El compuesto del título (810 mg, rendimiento; 51 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-{1-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1H-pirazol-5-amina (1,10 g, 3,53 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 8 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

20 RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,25 (1H, s), 10,53 (1H, s), 7,76 (1H, t, J = 8 Hz), 7,18 (1H, d, J = 9 Hz), 7,02 (1H, d, J = 7 Hz), 6,78 (1H, s), 4,52 (2H, d, J = 12 Hz), 3,29 (1H, s a), 2,96 - 2,86 (3H, m), 2,75 (1H, d, J = 17 Hz), 1,94 (1H, d, J = 12 Hz), 1,79 - 1,65 (3H, m);
EM (ESI) m / z: 450 (M + H) $^+$.

25 (Ejemplo 8) 4-Hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 75]

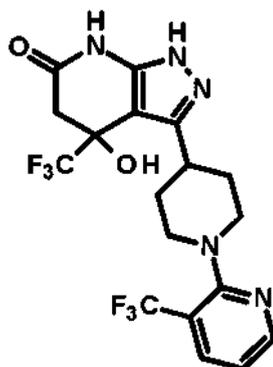


Se añadió trifluoroacetoacetato de etilo (1,50 g, 8,15 mmol) a una solución de 3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1H-pirazol-5-amina (880 mg, 2,83 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 10 en ácido acético (10 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. Una solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado se añadió a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [columna de NH - gel de sílice, eluto: acetato de etilo / metanol = 100 / 0 - 96 / 4 (gradiente)] y se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluto: hexano / acetato de etilo = 60 / 40 - 0 / 100 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (610 mg, rendimiento; 48 %).

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,20 (1H, s), 10,50 (1H, s), 8,42 (1H, s), 7,79 (1H, dd, J = 9 Hz, 2 Hz), 7,00 (1H, d, J = 9 Hz), 6,75 (1H, s), 4,58 (2H, s), 2,98 - 2,87 (4H, m), 2,73 (1H, d, J = 17 Hz), 1,90 (1H, d, J = 12 Hz), 1,75 - 1,60 (3H, m);
EM (ESI) m / z: 450 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 9) 4-Hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 76]



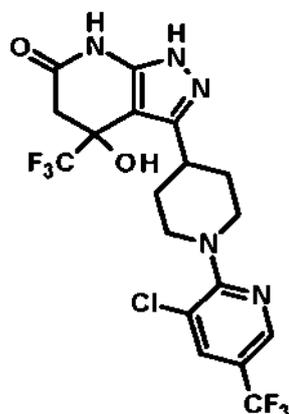
El compuesto del título (440 mg, rendimiento; 40 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-{1-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1H-pirazol-5-amina (765 mg, 2,46 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 11 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,34 (1H, s), 10,50 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 4 Hz), 8,06 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 7 Hz, 5 Hz), 6,73 (1H, s), 3,65 - 3,57 (2H, m), 3,16 (1H, t, J = 12 Hz), 2,94 - 2,87 (3H, m), 2,73 (1H, d, J = 17 Hz), 1,97 - 1,73 (4H, m);
EM (ESI) m / z: 450 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 10) 3-{1-[3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

30

[Fórmula 77]

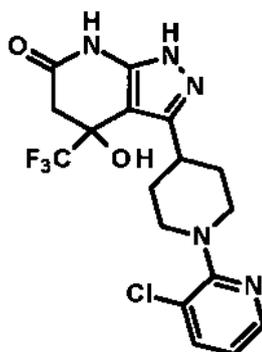


- 5 El compuesto del título (703 mg, rendimiento; 43 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-[1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina (1,16 g, 3,36 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 12 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,31 (1H, s), 10,51 (1H, s), 8,57 (1H, dd, J = 2 Hz, 1 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2 Hz), 6,76 (1H, s), 4,20 - 4,12 (2H, m), 3,30 - 3,21 (1H, m), 2,98 - 2,87 (3H, m), 2,73 (1H, d, J = 17 Hz), 1,98 - 1,75 (4H, m); EM (FAB) m / z: 484 (M + H) $^+$.

- 10 (Ejemplo 11) 3-[1-(3-Cloropiridin-2-il)piperidin-4-il]-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 78]

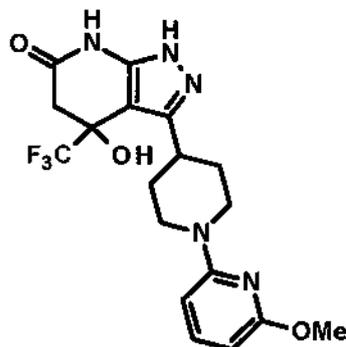


- 15 El compuesto del título (165 mg, rendimiento; 17 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-[1-(3-cloropiridin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina (667 mg, 2,40 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 14 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,33 (1H, s), 10,51 (1H, s), 8,23 (1H, dd, J = 5 Hz, 2 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7,00 (1H, dd, J = 8 Hz, 5 Hz), 6,74 (1H, s), 3,88 - 3,81 (2H, m), 3,21 - 3,12 (1H, m), 2,90 (1H, d, J = 16 Hz), 2,82 - 2,69 (3H, m), 1,98 - 1,86 (3H, m), 1,80 - 1,74 (1H, m); EM (ESI) m / z: 416 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 12) 4-Hidroxi-3-[1-(6-metoxipiridin-2-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 79]



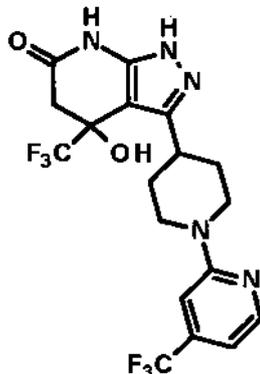
El compuesto del título (324 mg, rendimiento; 56 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-[1-(6-metoxipiridin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina (0,386 g, 1,41 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 16 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,27 (1H, s), 10,51 (1H, s), 7,73 (1H, d, J = 9 Hz), 6,75 (1H, s), 6,54 (1H, s), 6,42 (1H, d, J = 9 Hz), 4,48 - 4,38 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,28 - 3,20 (1H, m), 2,92 - 2,70 (4H, m), 1,92 - 1,86 (1H, m), 1,78 - 1,67 (3H, m);

EM (ESI) m / z: 412 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 13) 4-Hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 80]



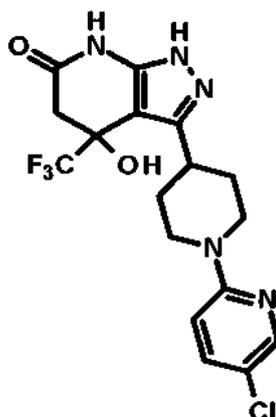
El compuesto del título (0,645 g, rendimiento; 44 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-{1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1H-pirazol-5-amina (1,02 g, 3,28 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 18 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,21 (1H, s), 10,50 (1H, s), 8,33 (1H, d, J = 5 Hz), 7,12 (1H, s), 6,85 (1H, d, J = 5 Hz), 6,75 (1H, s), 4,61 - 4,52 (2H, m), 3,33 - 3,23 (1H, m), 2,95 - 2,85 (3H, m), 2,73 (1H, d, J = 16 Hz), 1,92 - 1,86 (1H, m), 1,77 - 1,60 (3H, m);

EM (ESI) m / z: 450 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 14) 3-[1-(5-Cloropiridin-2-il)piperidin-4-il]-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 81]

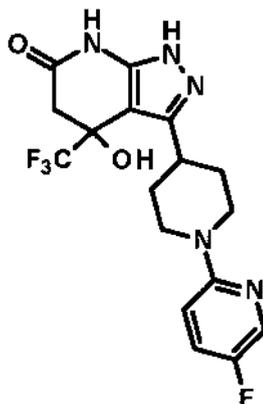


Se añadió trifluoroacetato de etilo (1,28 g, 6,97 mmol) a una solución de 3-[1-(5-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-amina (0,484 g, 1,74 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 20 en ácido acético (8 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1,5 horas. Una solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado se añadió a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo dos veces. La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [columna de NH - gel de sílice, eluto: acetato de etilo / metanol = 100 / 0 - 95 / 5 (gradiente)] y se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluto: hexano / acetato de etilo = 20 / 80 - 0 / 100 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (0,283 g, rendimiento; 39 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,23 (1H, s), 10,51 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 3 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 9 Hz, 3 Hz), 6,91 (1H, d, J = 9 Hz), 6,75 (1H, s), 4,46 - 4,38 (2H, m), 3,28 - 3,20 (1H, m), 2,93 - 2,79 (3H, m), 2,72 (1H, d, J = 16 Hz), 1,89 - 1,83 (1H, m), 1,75 - 1,61 (3H, m);
EM (ESI) m / z: 416 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 15) 3-[1-(5-Fluoropiridin-2-il)piperidin-4-il]-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 82]

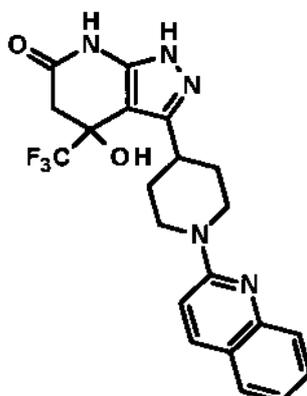


La reacción se realizó de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-[1-(5-fluoropiridin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina (1,46 g, 5,59 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 22 en lugar de 3-(1-fenil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [NH - gel de sílice, eluto: acetato de etilo / metanol = 100 / 0 - 95 / 5 (gradiente)]. Se añadió acetato de etilo al producto en bruto obtenido, y la suspensión resultante se agitó. El precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (0,647 g, rendimiento; 29 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,23 (1H, s), 10,50 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 3 Hz), 7,50 (1H, ddd, J = 10 Hz, 7 Hz, 2 Hz), 6,90 (1H, dd, J = 10 Hz, 3 Hz), 6,73 (1H, s), 4,39 - 4,33 (2H, m), 3,25 - 3,16 (1H, m), 2,90 (1H, d, J = 16 Hz), 2,82 - 2,68 (3H, m), 1,90 - 1,84 (1H, m), 1,80 - 1,63 (3H, m);
EM (ESI) m / z: 400 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 16) 4-Hidroxi-3-[1-(quinolin-2-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 83]

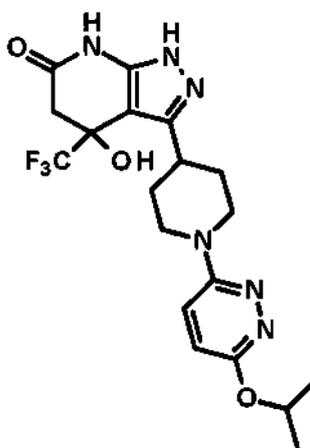


El compuesto del título (415 mg, rendimiento; 28 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-[1-(quinolin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina (1,01 g, 3,44 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 24 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,21 (1H, s), 10,49 (1H, s), 8,03 (1H, d, J = 9 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8 Hz), 7,57 - 7,49 (2H, m), 7,29 (1H, d, J = 9 Hz), 7,22 - 7,17 (1H, m), 6,75 (1H, s), 4,76 - 4,69 (2H, m), 3,18 - 3,13 (1H, m), 2,96 - 2,86 (3H, m), 2,73 (1H, d, J = 16 Hz), 1,97 - 1,89 (1H, m), 1,80 - 1,67 (3H, m);
EM (ESI) m / z: 432 (M + H) $^+$.

10 (Ejemplo 17) 4-Hidroxi-3-{1-[6-(propan-2-iloxi)piridazin-3-il]piperidin-4-il}-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 84]

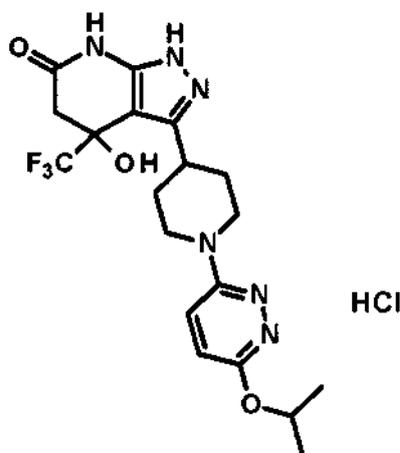


La reacción se realizó de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-{1-[6-(propan-2-iloxi)piridazin-3-il]piperidin-4-il}-1H-pirazol-5-amina (2,53 g, 8,37 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 26 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina. Se añadió etanol al residuo obtenido, y la suspensión resultante se agitó a 70 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado resultante se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (1,16 g, rendimiento; 32 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,25 (1H, s), 10,50 (1H, s), 7,40 (1H, d, J = 10 Hz), 6,94 (1H, d, J = 10 Hz), 6,73 (1H, s), 5,28 - 5,21 (1H, m), 4,35 - 4,28 (2H, m), 3,28 - 3,18 (1H, m), 2,93 - 2,77 (3H, m), 2,73 (1H, d, J = 16 Hz), 1,91 - 1,67 (4H, m), 1,31 (6H, d, J = 6 Hz);
EM (ESI) m / z: 441 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 18) Clorhidrato de 4-hidroxi-3-{1-[6-(propan-2-iloxi)piridazin-3-il]piperidin-4-il}-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 85]



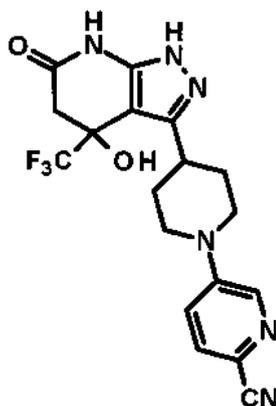
5 Se añadió ácido clorhídrico 1 N (0,295 ml, 0,295 mmol) gota a gota a temperatura ambiente a una suspensión de 4-hidroxi-3-{1-[6-(propan-2-iloxi)piridazin-3-il]piperidin-4-il}-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (100 mg, 0,227 mmol) que se produce en el Ejemplo 17 en etanol (2 ml). A continuación, el disolvente en la solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida. Se añadió THF al residuo obtenido, y la suspensión resultante se agitó. El precipitado resultante se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (88,0 mg, 81 %).

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,29 (1H, s), 10,55 (1H, s), 8,06 - 7,99 (1H, m), 7,60 - 7,52 (1H, m), 6,82 (1H, s), 5,15 - 5,09 (1H, m), 4,37 - 4,30 (2H, m), 3,39 - 3,32 (1H, m), 3,30 - 3,19 (2H, m), 2,92 (1H, d, J = 16 Hz), 2,73 (1H, d, J = 16 Hz), 2,01 - 1,95 (1H, m), 1,89 - 1,74 (3H, m), 1,36 (6H, d, J = 6 Hz); EM (ESI) m / z: 441 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 19) 5-{4-[4-Hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}piridin-2-carbonitrilo

15

[Fórmula 86]

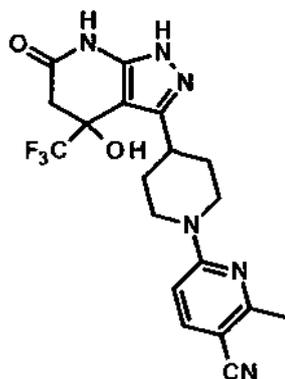


20 La reacción se realizó de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 5-[4-(5-amino-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il]piridin-2-carbonitrilo (121 mg, 0,451 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 37 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina. Se añadió etanol (2 ml) a la solución de reacción, y la suspensión resultante se agitó durante 30 minutos. El precipitado resultante se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (68,5 mg, rendimiento; 37 %).

25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,24 (1H, s), 10,51 (1H, s), 8,45 (1H, d, J = 3 Hz), 7,75 (1H, d, J = 9 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 9 Hz, 3 Hz), 6,75 (1H, s), 4,20 - 4,11 (2H, m), 3,32 - 3,22 (1H, m), 3,02 - 2,86 (3H, m), 2,73 (1H, d, J = 16 Hz), 1,93 - 1,86 (1H, m), 1,83 - 1,68 (3H, m); EM (ESI) m / z: 407 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 20) 6-{4-[4-Hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}2-metilpiridin-3-carbonitrilo

[Fórmula 87]

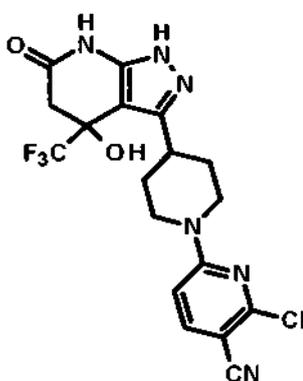


5 El compuesto del título (0,195 g, rendimiento; 29 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 19 usando 6-[4-(5-amino-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il]-2-metilpiridin-3-carbonitrilo (0,458 g, 1,62 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 38 en lugar de 5-[4-(5-amino-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il]piridin-2-carbonitrilo.

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,20 (1H, s), 10,51 (1H, s), 7,77 (1H, d, J = 9 Hz), 6,81 (1H, d, J = 9 Hz), 6,76 (1H, s), 4,65 - 4,58 (2H, m), 3,33 - 3,25 (1H, m), 2,97 - 2,87 (3H, m), 2,73 (1H, d, J = 16 Hz), 2,47 (3H, s), 1,94 - 1,88 (1H, m), 1,76 - 1,58 (3H, m);
EM (ESI) m / z: 421 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 21) 2-Cloro-6-[4-[4-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il]piridin-3-carbonitrilo

[Fórmula 88]



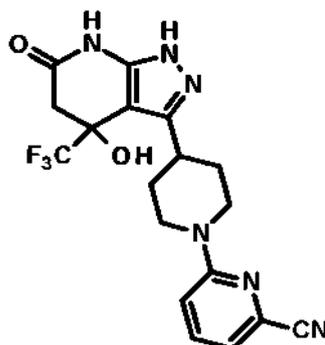
15 El compuesto del título (0,131 g, rendimiento; 37 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 19 usando 6-[4-(5-amino-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il]-2-cloropiridin-3-carbonitrilo (0,245 g, 0,809 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 39 en lugar de 5-[4-(5-amino-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il]piridin-2-carbonitrilo.

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,20 (1H, s), 10,52 (1H, s), 7,95 (1H, d, J = 9 Hz), 6,99 (1H, d, J = 9 Hz), 6,77 (1H, s), 4,56 - 4,47 (2H, m), 3,37 - 3,28 (1H, m), 3,08 - 2,98 (2H, m), 2,90 (1H, d, J = 16 Hz), 2,73 (1H, d, J = 16 Hz), 1,95 - 1,90 (1H, m), 1,78 - 1,60 (3H, m);
EM (ESI) m / z: 441 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 22) 6-[4-[4-Hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il]piridin-2-carbonitrilo

25

[Fórmula 89]

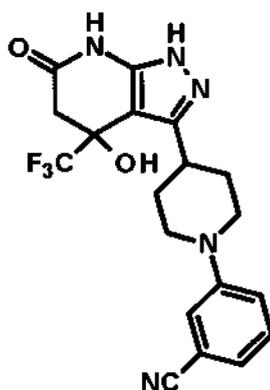


La reacción se realizó durante 2 horas de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 6-[4-(5-amino-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il]-2-carbonitrilo (0,150 g, 0,559 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 40 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluto: hexano / acetato de etilo = 40 / 60 - 20 / 80 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (0,112 g, rendimiento; 49 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,22 (1H, s), 10,51 (1H, s), 7,69 (1H, dd, J = 9 Hz, 7 Hz), 7,23 (1H, d, J = 9 Hz), 7,17 (1H, d, J = 7 Hz), 6,76 (1H, s), 4,50 - 4,43 (2H, m), 3,32 - 3,23 (1H, m), 2,94 - 2,84 (3H, m), 2,73 (1H, d, J = 17 Hz), 1,93 - 1,87 (1H, m), 1,76 - 1,61 (3H, m);
EM (ESI) m / z: 407 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 23) 3-{4-[4-Hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}benzonitrilo

[Fórmula 90]

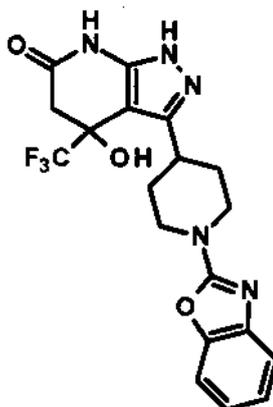


El compuesto del título (41,5 mg, rendimiento; 42 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 22 usando 3-[4-(5-amino-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il]benzonitrilo (65,0 mg, 0,243 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 41 en lugar de 6-[4-(5-amino-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il]-2-carbonitrilo.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,28 (1H, s), 10,52 (1H, s), 7,41 - 7,35 (2H, m), 7,32 - 7,29 (1H, m), 7,15 - 7,12 (1H, m), 6,74 (1H, s), 3,97 - 3,91 (2H, m), 3,21 - 3,12 (1H, m), 2,90 (1H, d, J = 16 Hz), 2,81 - 2,68 (3H, m), 1,94 - 1,69 (4H, m);
EM (ESI) m / z: 406 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 24) 3-[1-(1,3-Benzoxazol-2-il)piperidin-4-il]-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 91]

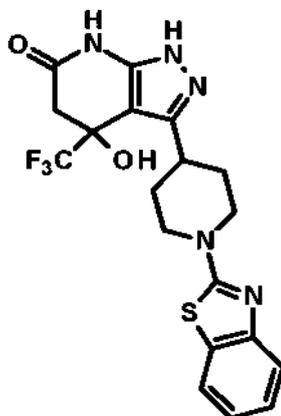


5 El compuesto del título (0,50 g, rendimiento; 36 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-[1-(1,3-benzoxazol-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina (0,93 g, 3,28 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 42 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 12,25 (1H, s), 10,51 (1H, s), 7,42 (1H, d, J = 8 Hz), 7,30 (1H, d, J = 8 Hz), 7,16 (1H, td, J = 8 Hz, 1 Hz), 7,02 (1H, td, J = 7 Hz, 1 Hz), 6,77 (1H, s), 4,27 - 4,25 (2H, m), 3,32 - 3,25 (1H, m), 3,21 - 3,13 (2H, m), 2,90 (1H, d, J = 17 Hz), 2,73 (1H, d, J = 17 Hz), 1,98 - 1,70 (4H, m);
EM (ESI) m / z: 422 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 25) 3-[1-(1,3-Benzotiazol-2-il)piperidin-4-il]-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 92]

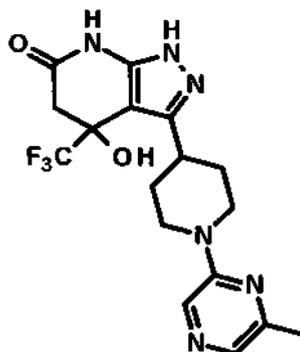


15 La reacción se realizó de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-[1-(1,3-benzotiazol-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina (0,58 g, 1,94 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 43 en lugar de 3-(1-fenil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [columna de NH - gel de sílice, eluto: acetato de etilo / metanol = 97 / 3 - 80 / 20 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (0,40 g, rendimiento; 47 %).

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 12,27 (1H, s), 10,52 (1H, s), 7,76 (1H, dd, J = 8 Hz, 1 Hz), 7,46 - 7,45 (1H, m), 7,30 - 7,25 (1H, m), 7,09 - 7,04 (1H, m), 6,78 (1H, s), 4,20 - 4,11 (2H, m), 3,32 - 3,18 (3H, m), 2,90 (1H, d, J = 16 Hz), 2,73 (1H, d, J = 16 Hz), 1,98 - 1,73 (4H, m);
EM (ESI) m / z: 438 (M + H) $^+$.

25 (Ejemplo 26) 4-Hidroxi-3-[1-(6-metilpirazin-2-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 93]

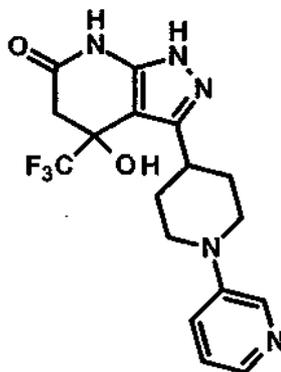


La reacción se realizó de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-[1-(6-metilpirazin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina (0,99 g, 3,83 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 44 en lugar de 3-(1-fenil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluto: acetato de etilo / metanol = 100 / 0 - 90 / 10 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (571 mg, rendimiento; 38 %).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 12,23 (1H, s), 10,51 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,70 (1H, s), 6,75 (1H, s), 4,51 - 4,49 (2H, m), 3,31 - 3,21 (1H, m), 2,93 - 2,81 (3H, m), 2,73 (1H, d, J = 16 Hz), 2,30 (3H, s), 1,94 - 1,61 (4H, m);
EM (ESI) m / z: 397 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 27) 4-Hidroxi-3-[1-(piridin-3-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 94]

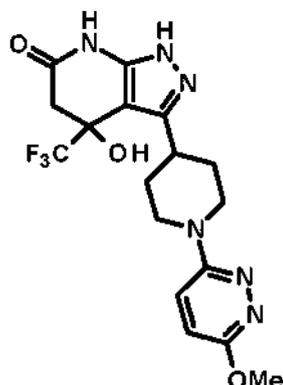


El compuesto del título (103 mg, rendimiento; 17 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-[1-(piridin-3-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina (0,393 g, 1,62 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 45 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,30 (1H, s), 10,51 (1H, s), 8,33 (1H, d, J = 3 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 5 Hz, 1 Hz), 7,37 - 7,33 (1H, m), 7,21 (1H, dd, J = 9 Hz, 5 Hz), 6,73 (1H, s), 3,91 - 3,84 (2H, m), 3,19 - 3,11 (1H, m), 2,90 (1H, d, J = 16 Hz), 2,77 - 2,72 (2H, m), 2,73 (1H, d, J = 16 Hz), 1,95 - 1,72 (4H, m);
EM (ESI) m / z: 382 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 28) 4-Hidroxi-3-[1-(6-metoxipiridazin-3-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 95]

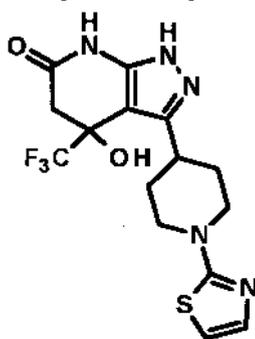


5 La reacción se realizó de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-[1-(6-
 Referencia 47 en lugar de 3-(1-fenil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina. A continuación, el disolvente en la solución de
 reacción se retiró por destilación a presión reducida, seguido de azeotropía con tolueno dos veces. Se añadió etanol
 (100 ml) al sólido obtenido, y la suspensión resultante se agitó a 60 °C durante 1 hora. Después de enfriar a
 temperatura ambiente, el sólido se recogió por filtración. Se añadió etanol (100 ml) a la misma de nuevo, y la mezcla
 se agitó adicionalmente a 100 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido se recogió
 10 por filtración. El sólido obtenido se volvió a suspender en etanol (100 ml) de nuevo, y la suspensión se agitó a 100 °C
 durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido se recogió por filtración para obtener el
 compuesto del título (2,04 g, rendimiento; 28 %).

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,24 (1H, s), 10,50 (1H, s), 7,42 (1H, d, J = 10 Hz), 7,03 (1H, d, J = 10 Hz),
 6,73 (1H, s), 4,36 - 4,29 (2H, m), 3,90 (3H, s), 3,27 - 3,20 (1H, m), 2,93 - 2,79 (3H, m), 2,73 (1H, d, J = 16 Hz), 1,91 -
 1,68 (4H, m);
 EM (ESI) m / z: 413 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 29) 4-Hidroxi-3-[1-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 96]

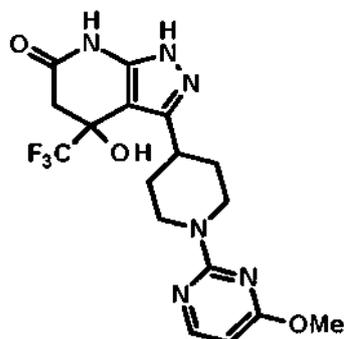


20 El compuesto del título (0,086 g, rendimiento; 13 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el
 procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-[1-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina (0,438 g,
 1,76 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 48 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,28 (1H, s), 10,51 (1H, s), 7,15 (1H, d, J = 4 Hz), 6,81 (1H, d, J = 4 Hz), 6,75
 (1H, s), 4,05 - 3,96 (2H, m), 3,27 - 3,17 (1H, m), 3,08 - 2,98 (2H, m), 2,89 (1H, d, J = 17 Hz), 2,72 (1H, d, J = 17 Hz),
 1,94 - 1,70 (4H, m);
 EM (ESI) m / z: 388 (M + H) $^+$.

30 (Ejemplo 30) 4-Hidro-3-[1-(4-metoxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazo[3,4-
 b]piridin-6-ona

[Fórmula 97]



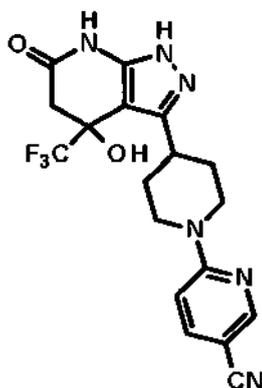
5 El compuesto del título (0,305 g, rendimiento; 38 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-[1-(4-metoxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina (0,536 g, 1,95 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 49 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,18 (1H, s), 10,49 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 6 Hz), 6,74 (1H, s), 6,05 (1H, d, J = 6 Hz), 4,85 - 4,77 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,32 - 3,22 (1H, m), 2,93 - 2,81 (3H, m), 2,72 (1H, d, J = 17 Hz), 1,92 - 1,85 (1H, m), 1,75 - 1,57 (3H, m);

10 EM (ESI) m / z: 413 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 31) 6-{4-[4-Hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}piridin-3-carbonitrilo

[Fórmula 98]

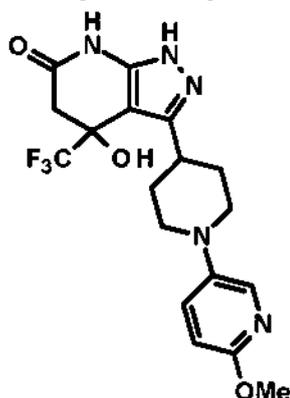


15 La reacción se realizó de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 6-(5-amino-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il]piridin-3-carbonitrilo (0,206 g, 0,768 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 31 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [NH - gel de sílice, eluto: acetato de etilo]. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (0,037 g, rendimiento; 12 %).

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,20 (1H, s), 10,50 (1H, s), 8,50 - 8,48 (1H, m), 7,84 (1H, dd, J = 9 Hz, 2 Hz), 7,00 - 6,96 (1H, m), 6,75 (1H, s), 4,65 - 4,56 (2H, m), 3,37 - 3,29 (1H, m), 3,01 - 2,93 (2H, m), 2,89 (1H, d, J = 17 Hz), 2,72 (1H, d, J = 17 Hz), 1,94 - 1,87 (1H, m), 1,77 - 1,60 (3H, m);
EM (ESI) m / z: 407 (M + H) $^+$.

25 (Ejemplo 32) 4-Hidroxi-3-[1-(6-metoxipiridin-3-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 99]

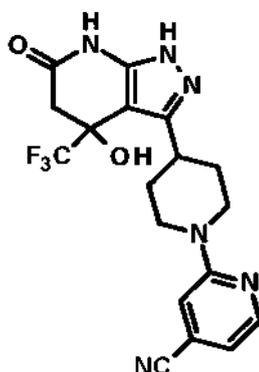


5 El compuesto del título (0,345 g, rendimiento; 25 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-[1-(6-metoxipiridin-3-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina (0,913 g, 3,34 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 51 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,30 (1H, s), 10,51 (1H, s), 7,82 - 7,80 (1H, m), 7,47 (1H, dd, J = 9 Hz, 3 Hz), 6,73 - 6,70 (2H, m), 3,78 (3H, s), 3,65 - 3,59 (2H, m), 3,12 - 3,04 (1H, m), 2,89 (1H, d, J = 16 Hz), 2,72 (1H, d, J = 16 Hz), 2,66 - 2,59 (2H, m), 1,96 - 1,81 (3H, m), 1,78 - 1,72 (1H, m);
EM (ESI) m / z: 412 (M + H)⁺.

(Ejemplo 33) 2-{4-[4-Hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}piridin-4-carbonitrilo

[Fórmula 100]



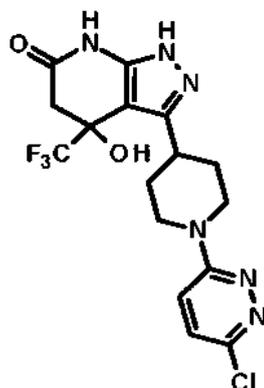
15 La reacción se realizó de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 2-[4-(5-amino-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il]piridin-4-carbonitrilo (0,114 g, 0,425 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 32 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice de capa fina [eluto: acetato de etilo / metanol = 92 / 8] y se purificó
20 adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluto: hexano / acetato de etilo = 50 / 50 - 0 / 100 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (0,080 g, rendimiento; 46 %).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,20 (1H, s), 10,50 (1H, s), 8,29 (1H, dd, J = 5 Hz, 1 Hz), 7,37 - 7,34 (1H, m), 6,91 (1H, dd, J = 5 Hz, 1 Hz), 6,74 (1H, s), 4,56 - 4,48 (2H, m), 3,32 - 3,25 (1H, m), 2,93 - 2,85 (3H, m), 2,73 (1H, d, J = 16 Hz), 1,91 - 1,85 (1H, m), 1,75 - 1,59 (3H, m);

EM (ESI) m / z: 407 (M + H)⁺.

25 (Ejemplo 34) 3-[1-(6-Cloropiridazin-3-il)piperidin-4-il]-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 101]



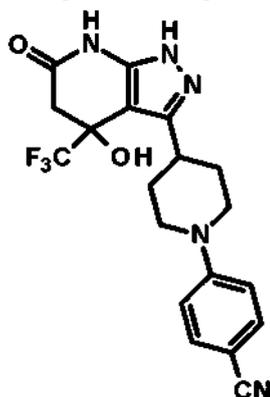
5 El compuesto del título (0,158 g, rendimiento; 33 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-[1-(6-cloropiridazin-3-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina (0,323 g, 1,16 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 34 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,20 (1H, s), 10,49 (1H, s), 7,52 (1H, d, J = 10 Hz), 7,43 (1H, d, J = 10 Hz), 6,73 (1H, s), 4,52 - 4,45 (2H, m), 3,35 - 3,26 (1H, m), 3,00 - 2,85 (3H, m), 2,72 (1H, d, J = 16 Hz), 1,93 - 1,86 (1H, m), 1,81 - 1,65 (3H, m);

10 EM (ESI) m / z: 417 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 35) 4-{4-[4-Hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}benzonitrilo

[Fórmula 102]

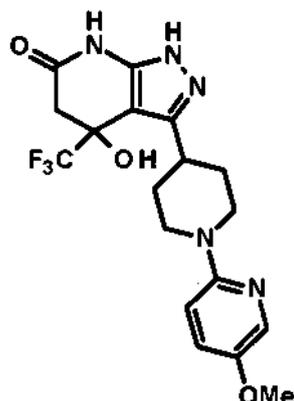


15 La reacción se realizó de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 4-[4-(5-amino-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il]benzonitrilo (0,994 g, 3,72 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 53 en lugar de 3-(1-fenil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina. A continuación, se añadió etanol (60 ml) a la solución de reacción, y el precipitado se recogió por filtración. Se añadió etanol (50 ml) al sólido obtenido, y la suspensión resultante se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se recogió
20 por filtración para obtener el compuesto del título (0,668 g, rendimiento; 44 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,23 (1H, s), 10,48 (1H, s), 7,59 - 7,54 (2H, m), 7,06 - 7,02 (2H, m), 6,71 (1H, s), 4,12 - 4,02 (2H, m), 3,29 - 3,19 (1H, m), 2,94 - 2,84 (3H, m), 2,72 (1H, d, J = 17 Hz), 1,93 - 1,67 (4H, m);
EM (ESI) m / z: 406 (M + H) $^+$.

25 (Ejemplo 36) 4-Hidroxi-3-[1-(5-metoxipiridin-2-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 103]



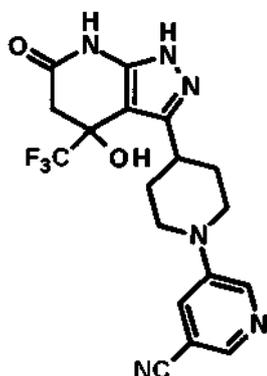
El compuesto del título (0,460 g, rendimiento; 38 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-[1-(5-metoxipiridin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina (0,815 g, 2,98 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 54 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,22 (1H, s), 10,47 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 3 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 9 Hz, 3 Hz), 6,83 (1H, d, J = 9 Hz), 6,69 (1H, s), 4,31 - 4,23 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,21 - 3,12 (1H, m), 2,88 (1H, d, J = 17 Hz), 2,75 - 2,63 (3H, m), 1,91 - 1,65 (4H, m);

EM (ESI) m / z: 412 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 37) 5-{4-[4-Hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}piridin-3-carbonitrilo

[Fórmula 104]



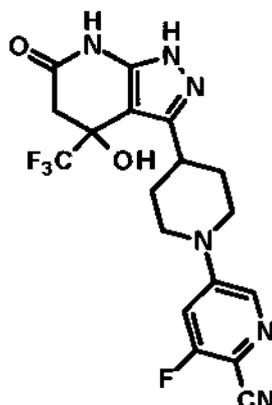
El compuesto del título (0,080 g, rendimiento; 33 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 5-[4-(5-amino-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il]piridin-3-carbonitrilo (0,161 g, 0,600 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 35 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,25 (1H, s), 10,50 (1H, s), 8,61 (1H, d, J = 3 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2 Hz), 7,81 - 7,79 (1H, m), 6,73 (1H, s), 4,07 - 3,99 (2H, m), 3,25 - 3,17 (1H, m), 2,92 - 2,82 (3H, m), 2,73 (1H, d, J = 16 Hz), 1,93 - 1,69 (4H, m);

EM (ESI) m / z: 407 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 38) 3-Fluoro-5-{4-[4-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}piridin-2-carbonitrilo

[Fórmula 105]



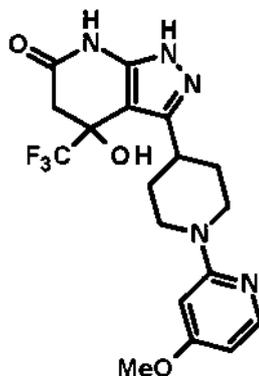
El compuesto del título (0,128 g, rendimiento; 32 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 35 usando 5-[4-(5-amino-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il]-3-fluoropiridin-2-carbonitrilo (0,270 g, 0,943 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 36 en lugar de 4-[4-(5-amino-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il]benzonitrilo.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,21 (1H, s), 10,50 (1H, s), 8,36 - 8,33 (1H, m), 7,44 (1H, dd, J = 14 Hz, 2 Hz), 6,74 (1H, s), 4,25 - 4,16 (2H, m), 3,35 - 3,26 (1H, m), 3,11 - 3,01 (2H, m), 2,88 (1H, d, J = 16 Hz), 2,73 (1H, d, J = 16 Hz), 1,93 - 1,86 (1H, m), 1,84 - 1,68 (3H, m);

EM (ESI) m / z: 425 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 39) 4-Hidroxi-3-[1-(4-metoxipiridin-2-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 106]



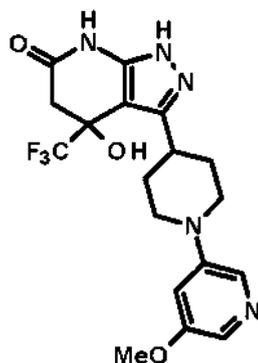
El compuesto del título (0,407 g, rendimiento; 38 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-[1-(4-metoxipiridin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina (0,716 g, 2,62 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 55 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 12,22 (1H, s), 10,49 (1H, s), 7,92 (1H, d, J = 6 Hz), 6,72 (1H, s), 6,30 (1H, d, J = 2 Hz), 6,25 (1H, dd, J = 6 Hz, 2 Hz), 4,48 - 4,41 (2H, m), 3,78 (3H, s), 3,26 - 3,18 (1H, m), 2,89 (1H, d, J = 17 Hz), 2,79 - 2,70 (3H, m), 1,90 - 1,84 (1H, m), 1,78 - 1,62 (3H, m);

EM (ESI) m / z: 412 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 40) 4-Hidroxi-3-[1-(5-metoxipiridin-3-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 107]



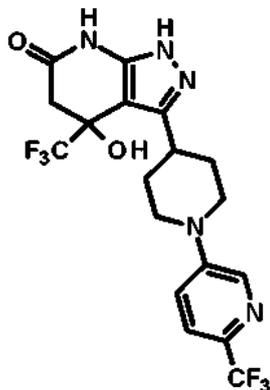
El compuesto del título (0,495 g, rendimiento; 38 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-[1-(5-metoxipiperidin-3-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina (0,870 g, 3,18 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 57 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 12,28 (1H, s), 10,50 (1H, s), 7,94 (1H, d, J = 2 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2 Hz), 6,89 - 6,87 (1H, m), 6,72 (1H, s), 3,93 - 3,86 (2H, m), 3,80 (3H, s), 3,20 - 3,11 (1H, m), 2,89 (1H, d, J = 16 Hz), 2,79 - 2,70 (3H, m), 1,94 - 1,71 (4H, m);

EM (ESI) m / z: 412 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 41) 4-Hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 108]



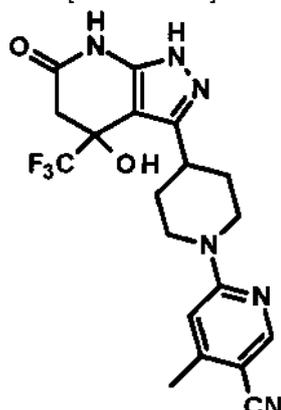
El compuesto del título (0,228 g, rendimiento; 47 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-{1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidin-4-il}-1H-pirazol-5-amina (0,338 g, 1,09 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 58 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 12,26 (1H, s), 10,50 (1H, s), 8,45 (1H, d, J = 3 Hz), 7,64 (1H, d, J = 9 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 9 Hz, 3 Hz), 6,74 (1H, s), 4,14 - 4,05 (2H, m), 3,30 - 3,21 (1H, m), 2,97 - 2,86 (3H, m), 2,73 (1H, d, J = 17 Hz), 1,94 - 1,70 (4H, m);

EM (ESI) m / z: 450 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 42) 6-{4-[4-Hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}-4-metilpiridin-3-carbonitrilo

[Fórmula 109]

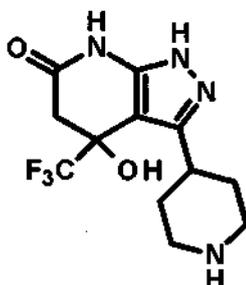


- 5 El compuesto del título (0,179 g, rendimiento; 30 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 35 usando 6-[4-(5-amino-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il]-4-metilpiridin-3-carbonitrilo (0,405 g, 1,43 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 59 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 12,19 (1H, s), 10,49 (1H, s), 8,40 (1H, s), 6,92 (1H, s), 6,74 (1H, s), 4,65 - 4,55 (2H, m), 3,36 - 3,27 (1H, m), 3,00 - 2,86 (3H, m), 2,73 (1H, d, J = 16 Hz), 2,34 (3H, s), 1,93 - 1,87 (1H, m), 1,76 - 1,58 (3H, m); EM (ESI) m / z: 421 (M + H) $^+$.

- 10 (Ejemplo de Referencia 60) Clorhidrato de 4-hidroxi-3-(piperidin-4-il)-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahydro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 110]



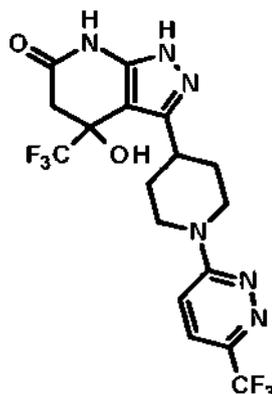
- 15 Un sólido (1,27 g, rendimiento; 71 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 4-(5-amino-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (un compuesto que se describe en el folleto del documento WO2011/045344, 1 g, 4,42 mmol) en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

- 20 Una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano (0,742 ml, 2,97 mmol) se añadió a 0 °C a una solución del sólido obtenido (400 mg, 0,989 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 80 minutos. Hexano se añadió a la solución de reacción, y el precipitado obtenido se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (366 mg, cuantitativo).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,55 (1H, s), 9,00 - 8,89 (1H, m), 8,67 - 8,51 (1H, m), 6,85 (1H, s a), 3,41 - 3,29 (2H, m), 3,27 - 3,15 (1H, m), 3,05 - 2,87 (2H, m), 2,92 (1H, d, J = 16 Hz), 2,73 (1H, d, J = 16 Hz), 2,11 - 1,72 (4H, m).

- 25 (Ejemplo 43) 4-Hidroxi-4-(trifluorometil)-3-[1-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]piperidin-4-il]-1,4,5,7-tetrahydro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 111]

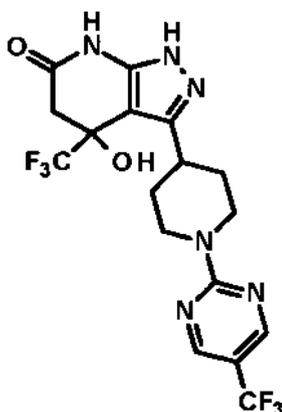


- 5 Se añadieron N,N-diisopropiletilamina (59,8 μ l, 0,352 mmol) y 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina (80,2 mg, 0,439 mmol) a una solución de clorhidrato de 4-hidroxi-3-(piperidin-4-il)-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (100 mg, 0,293 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 60 en dimetil sulfóxido (0,5 ml), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, una solución acuosa de cloruro de amonio saturado, y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluto: acetato de etilo / metanol = 100 / 0 - 90 / 10 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (39,8 mg, rendimiento; 30 %).

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 12,21 (1H, s), 10,51 (1H, s), 7,81 (1H, d, J = 10 Hz), 7,46 (1H, d, J = 10 Hz), 6,76 (1H, s), 4,72 - 4,61 (2H, m), 3,42 - 3,34 (1H, m), 3,12 - 3,01 (2H, m), 2,90 (1H, d, J = 17 Hz), 2,73 (1H, d, J = 17 Hz), 1,98 - 1,89 (1H, m), 1,80 - 1,65 (3H, m);
EM (ESI) m / z: 451 (M + H) $^+$.

- 15 (Ejemplo 44) 4-Hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 112]

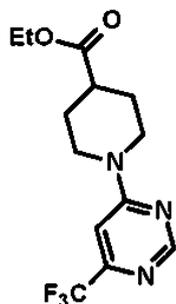


- 20 El compuesto del título (45,2 mg, rendimiento; 34 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 43 usando 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina (80,3 mg, 0,440 mmol) en lugar de 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina.

- 25 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 12,18 (1H, s), 10,50 (1H, s), 8,73 - 8,71 (2H, m), 6,76 (1H, s), 4,92 - 4,81 (2H, m), 3,39 - 3,33 (1H, m), 3,07 - 2,97 (2H, m), 2,90 (1H, d, J = 17 Hz), 2,73 (1H, d, J = 17 Hz), 1,97 - 1,90 (1H, m), 1,80 - 1,58 (3H, m);
EM (ESI) m / z: 451 (M + H) $^+$.

(Ejemplo de Referencia 61) 1-[6-(Trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-carboxilato de etilo

[Fórmula 113]



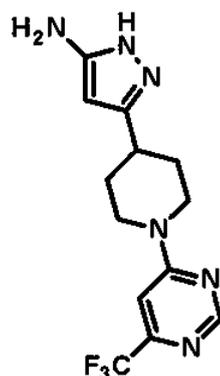
5 El compuesto del título (1,06 g, rendimiento; 90 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 9 usando ácido 1-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-carboxílico (1,07 g, 3,89 mmol) en lugar de ácido 1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-carboxílico y yoduro de etilo (0,42 ml, 5,22 mmol) en lugar de yoduro de metilo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,62 (1H, s), 6,78 (1H, s), 4,09 (2H, c, J = 7 Hz), 3,18 - 3,11 (2H, m), 2,61 (1H, tt, J = 11 Hz, 4 Hz), 2,04 - 1,97 (3H, m), 1,77 - 1,68 (2H, m), 1,24 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 62) 3-{1-[6-(Trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-il}-1H-pirazol-5-amina

10

[Fórmula 114]



15

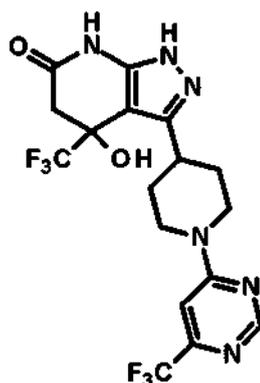
El compuesto del título (512 mg, rendimiento; 47 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 1-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (1,06 g, 3,50 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 61 en lugar de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 11,12 (1H, s a), 8,90 (1H, s a), 8,57 (1H, s), 7,25 (1H, s), 5,17 (1H, s a), 4,34 (1H, s a), 4,13 - 4,04 (2H, m), 3,14 - 3,00 (2H, m), 2,79 (1H, s a), 1,92 - 1,84 (2H, m), 1,46 (2H, c d, J = 12 Hz, 4 Hz).

(Ejemplo 45) 4-Hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

20

[Fórmula 115]

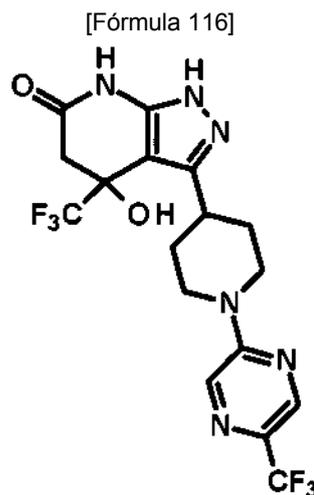


El compuesto del título (335 mg, rendimiento; 45 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-{1-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-il}-1H-pirazol-5-amina (512 mg, 1,64 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 62 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,19 (1H, s), 10,52 (1H, s), 8,64 (1H, s), 7,33 (1H, s), 6,79 (1H, s), 3,68 - 3,36 (3H, m), 3,03 (2H, s a), 2,90 (1H, d, J = 17 Hz), 2,73 (1H, d, J = 16 Hz), 1,93 (1H, d, J = 11 Hz), 1,75 - 1,59 (3H, m); EM (ESI) m / z: 451 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 46) 4-Hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

10

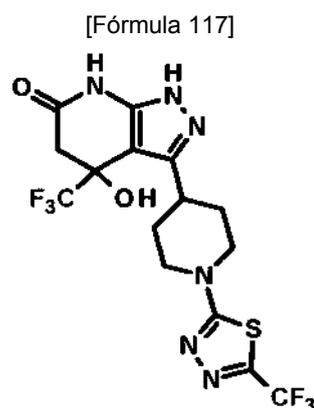


El compuesto del título (141 mg, rendimiento; 76 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 43 usando 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (135 mg, 0,440 mmol) en lugar de 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina.

- 15 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 12,20 (1H, s), 10,52 (1H, s), 8,50 (2H, m), 6,77 (1H, s), 4,64 - 4,61 (2H, m), 3,42 - 3,35 (1H, m), 3,05 (2H, t, J = 14 Hz), 2,90 (1H, d, J = 17 Hz), 2,73 (1H, d, J = 16 Hz), 1,92 (1H, d, J = 12 Hz), 1,79 - 1,65 (3H, m); EM (ESI) m / z: 451 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 47) 4-Hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

20



El compuesto del título (145 mg, rendimiento; 69 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 43 usando 2-cloro-5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol (140 mg, 0,742 mmol) en lugar de 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina.

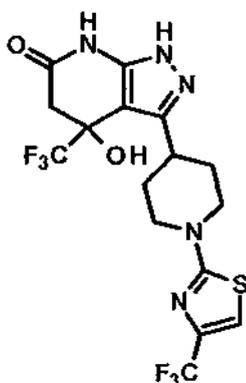
25

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,28 (1H, s), 10,54 (1H, s), 6,80 (1H, s), 4,04 (2H, dd, J = 13 Hz, 6 Hz), 3,44 - 3,30 (3H, m), 2,90 (1H, d, J = 17 Hz), 2,73 (1H, d, J = 16 Hz), 1,96 - 1,76 (4H, m); EM (ESI) m / z: 457 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 48) 4-Hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-

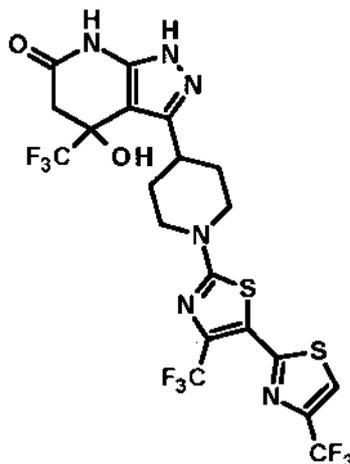
pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (a la que se hace referencia, en lo sucesivo en el presente documento, como compuesto 48-a)

[Fórmula 118]



- 5 y 3-{1-[4,4'-bis(trifluorometil)-2,5'-bi-1,3-tiazol-2'-il]piperidin-4-il}-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (a la que se hace referencia, en lo sucesivo en el presente documento, como compuesto 48-b)

[Fórmula 119]



- 10 Se añadió cloruro de cobre (II) (2,90 g, 21,57 mmol) a una solución de 2-amino-4-(trifluorometil)tiazol (3,05 g, 18,14 mmol) en acetonitrilo (80 ml), a continuación se añadió nitrito de isoamilo (3,60 ml, 27,04 mmol) gota a gota a la misma a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a 50 °C durante 2 horas. A continuación, el disolvente en la solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluto: hexano / acetato de etilo = 100 / 0 - 70 / 30 (gradiente)] para obtener un aceite (1,12 g).

- 15 Se añadieron 4-hidroxi-3-(piperidin-4-il)-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (62 mg, 0,18 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 60 y N,N-diisopropiletilamina (40 µl, 0,24 mmol) a una solución del aceite obtenido (55 mg) en dimetil sulfóxido (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y adicionalmente a 0 °C durante 2 horas y 30 minutos. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluto: hexano / acetato de etilo = 70 / 30 - 10 / 90 (gradiente)] para obtener el compuesto del título 48-a (6 mg, rendimiento; 6 %) y compuesto 48-b (18 mg, rendimiento; 16 %).

Compuesto 48-a

- 25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,29 (1H, s), 10,53 (1H, s), 7,54 (1H, s), 6,79 (1H, s), 4,05 - 3,96 (2H, m), 3,40 - 3,20 (1H, m), 3,14 (2H, t, J = 12 Hz), 2,90 (1H, d, J = 16 Hz), 2,73 (1H, d, J = 16 Hz), 1,94 - 1,74 (4H, m); EM (ESI) m / z: 456 (M + H)⁺.

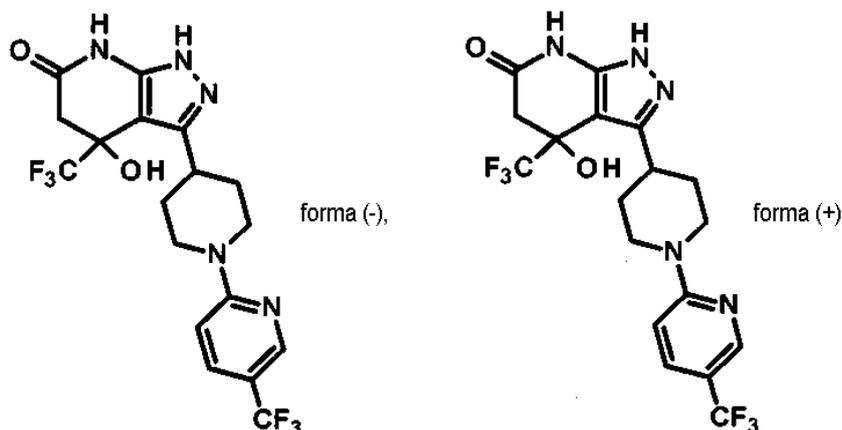
Compuesto 48-b

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,27 (1H, s), 10,54 (1H, s), 8,61 (1H, s), 6,80 (9H, s), 4,10 (2H, d, J = 13 Hz),

3,33 - 3,18 (3H, m), 2,90 (1H, d, J = 16 Hz), 2,73 (1H, d, J = 16 Hz), 1,99 - 1,74 (4H, m);
EM (ESI) m / z: 607 (M + H)⁺.

(Ejemplo 49) (-)-4-Hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona y (+)-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 120]



Una solución mixta de 4-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (180 mg, 0,401 mmol) que se produce en el Ejemplo 8 en THF y hexano (1 / 1) (60 ml) se purificó en 6 porciones divididas por CL ultrarrápida [SP1; fabricado por Biotage Japan Ltd., columna: Chiralflash IA (d. i. 30 mm x 100 mm); fabricada por Daicel Corporation, eluto: THF / hexano = 50 / 50, caudal: 10 ml / min] para obtener cada uno de un compuesto que se eluye en primer lugar (al que se hace referencia, en lo sucesivo en el presente documento, como compuesto 49-1) (83,0 mg, rendimiento; 46 %) y un compuesto que se eluye en segundo lugar (al que se hace referencia, en lo sucesivo en el presente documento, como compuesto 49-2) (81,5 mg, rendimiento; 45 %).

La pureza óptica de cada compuesto se midió por HPLC [columna: Chiralpak IA (d. i. 4,6 mm x 150 mm); fabricada por Daicel Corporation, eluto: THF / hexano = 50 / 50].

Compuesto 49-1:

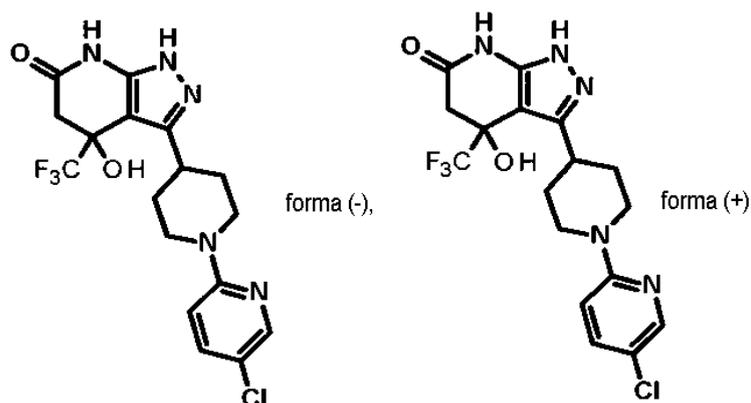
Pureza óptica: 99 % o más alta (tiempo de retención: 3,4 min);
[α]_D²⁵ = -10° (DMF, c = 1,04).

Compuesto 49-2:

Pureza óptica: 99 % o más alta (tiempo de retención: 6,0 min)
[α]_D²⁵ = +10° (DMF, c = 1,02).

(Ejemplo 50) (-)-3-[1-(5-Cloropiridin-2-il)piperidin-4-il]-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona y (+)-3-[1-(5-cloropiridin-2-il)piperidin-4-il]-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 121]



Una solución mixta de 3-[1-(5-cloropiridin-2-il)piperidin-4-il]-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (220 mg, 0,529 mmol) que se produce en el Ejemplo 14 en acetato de etilo (2 ml) y metanol (2 ml) se adsorbió sobre un gel de sílice y, después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se compactó en una columna y se purificó por CL ultrarrápida [SP1; fabricado por Biotage Japan Ltd., columna: Chiralflash IA (d. i. 30 mm x 100 mm); fabricada por Daicel Corporation, eluto: 2-propanol (al que se hace referencia, en lo sucesivo en el presente documento, como IPA) / hexano = 20 / 80 - 30 / 70 (gradiente), caudal: 12 ml / min] para obtener cada uno de un compuesto que se eluye en primer lugar (al que se hace referencia, en lo sucesivo en el presente documento, como compuesto 50-1) (93,0 mg, rendimiento; 42 %) y un compuesto que se eluye en segundo lugar (al que se hace referencia, en lo sucesivo en el presente documento, como compuesto 50-2) (91,0 mg, rendimiento; 41 %).

La pureza óptica de cada compuesto se midió por HPLC [columna: Chiralpak IA (d. i. 4,6 mm x 150 mm); fabricada por Daicel Corporation, eluto: IPA / hexano = 40 / 60].

Compuesto 50-1:

Pureza óptica: 99 % o más alta (tiempo de retención: 3,7 min);
 $[\alpha]_D^{25} = -14^\circ$ (DMF, c = 1,01).

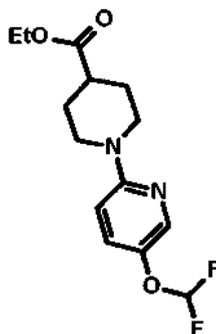
Compuesto 50-2:

Pureza óptica: 99 % o más alta (tiempo de retención: 7,3 min)
 $[\alpha]_D^{25} = +14^\circ$ (DMF, c = 1,00).

(Ejemplo de Referencia 63) 1-[5-(Difluorometoxi)piridin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo

20

[Fórmula 122]



25

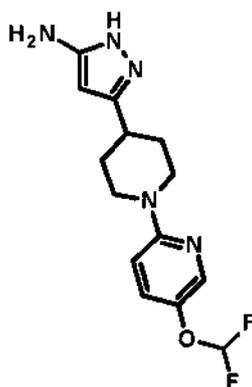
El compuesto del título (544 mg, rendimiento; 41 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 13 usando 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina (un compuesto que se describe en *J. Med. Chem.*, 2010, Vol. 53, p. 8421 - 8439, 1,00 g, 4,46 mmol) en lugar de 2-bromo-3-cloropiridina.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,08 (1H, d, J = 3 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 6,67 (1H, d, J = 9 Hz), 6,42 (1H, t, J = 74 Hz), 4,22 - 4,17 (2H, m), 4,18 (2H, c, J = 7 Hz), 3,04 - 2,97 (2H, m), 2,59 - 2,52 (1H, m), 2,06 - 2,00 (2H, m), 1,84 - 1,75 (2H, m), 1,29 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 64) 3-{1-[5-(Difluorometoxi)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1H-pirazol-5-amina

30

[Fórmula 123]



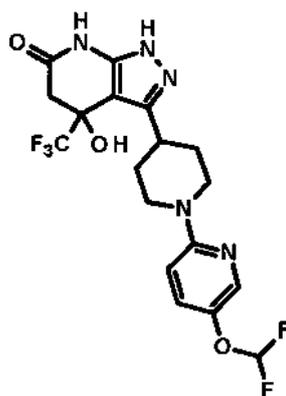
El compuesto del título (462 mg, rendimiento; 85 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 1-[5-(difluorometoxi)piridin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (526 mg, 1,75 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 63 en lugar de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,12 (1H, s a), 8,00 (1H, d, J = 3 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 7,03 (1H, t, J = 74 Hz), 6,89 (1H, d, J = 9 Hz), 5,18 (1H, s a), 4,39 (2H, s a), 4,30 - 4,22 (2H, m), 2,92 - 2,84 (2H, m), 2,74 - 2,66 (1H, m), 1,91 - 1,85 (2H, m), 1,56 - 1,46 (2H, m).

(Ejemplo 51) 3-{1-[5-(Difluorometoxi)piridin-2-il]piperidin-4-il}-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

10

[Fórmula 124]



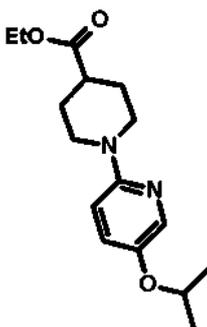
El compuesto del título (300 mg, rendimiento; 45 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-{1-[5-(difluorometoxi)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1H-pirazol-5-amina (458 mg, 1,48 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 64 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

15

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,22 (1H, s), 10,49 (1H, s), 8,02 (1H, d, J = 3 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 7,05 (1H, t, J = 74 Hz), 6,91 (1H, d, J = 9 Hz), 6,72 (1H, s), 4,44 - 4,36 (2H, m), 3,27 - 3,19 (1H, m), 2,92 - 2,86 (1H, m), 2,84 - 2,77 (2H, m), 2,72 (1H, d, J = 16 Hz), 1,91 - 1,85 (1H, m), 1,79 - 1,63 (3H, m); EM (ESI) m/z: 448 (M + H) $^+$.

- 20 (Ejemplo de Referencia 65) 1-[5-(Propan-2-iloxi)piridin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo

[Fórmula 125]



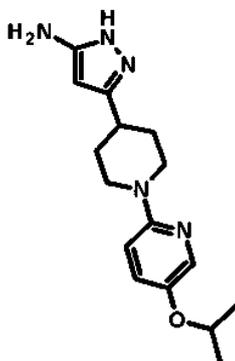
El compuesto del título (803 mg, rendimiento; 59 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 13 usando 2-bromo-5-(propan-2-iloxi)piridina (un compuesto que se describe en el folleto del documento WO2009/81789, 1,00 g, 4,63 mmol) en lugar de 2-bromo-3-cloropiridina.

25

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,91 (1H, d, J = 3 Hz), 7,18 - 7,13 (1H, m), 6,66 (1H, d, J = 9 Hz), 4,41 - 4,33 (1H, m), 4,15 (2H, c, J = 7 Hz), 4,10 - 4,05 (2H, m), 2,95 - 2,86 (2H, m), 2,52 - 2,45 (1H, m), 2,04 - 1,98 (2H, m), 1,85 - 1,75 (2H, m), 1,30 (6H, d, J = 6 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7 Hz).

- 30 (Ejemplo de Referencia 66) 3-{1-[5-(Propan-2-iloxi)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1H-pirazol-5-amina

[Fórmula 126]

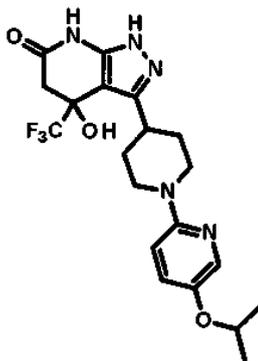


- 5 El compuesto del título (726 mg, rendimiento; 89 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 1-[5-(propan-2-iloxi)piridin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (796 mg, 2,72 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 65 en lugar de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,13 (1H, s a), 7,82 (1H, d, J = 3 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 6,80 (1H, d, J = 9 Hz), 5,20 (1H, s a), 4,46 - 4,38 (1H, m), 4,33 (2H, s a), 4,18 - 4,10 (2H, m), 2,81 - 2,73 (2H, m), 2,69 - 2,59 (1H, m), 1,91 - 1,84 (2H, m), 1,58 - 1,48 (2H, m), 1,22 (6H, d, J = 6 Hz).

- 10 (Ejemplo 52) 4-Hidroxi-3-{1-[5-(propan-2-iloxi)piridin-2-il]piperidin-4-il}-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 127]

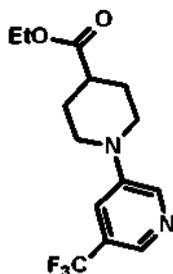


- 15 El compuesto del título (377 mg, rendimiento; 36 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-{1-[5-(propan-2-iloxi)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1H-pirazol-5-amina (721 mg, 2,39 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 66 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,24 (1H, s), 10,48 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 3 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 6,81 (1H, d, J = 9 Hz), 6,71 (1H, s), 4,47 - 4,39 (1H, m), 4,31 - 4,24 (2H, m), 3,20 - 3,13 (1H, m), 2,89 (1H, d, J = 16 Hz), 2,73 - 2,65 (2H, m), 2,72 (1H, d, J = 16 Hz), 1,91 - 1,85 (1H, m), 1,82 - 1,65 (3H, m), 1,23 (6H, d, J = 6 Hz);
EM (ESI) m / z: 440 (M + H) $^+$.

(Ejemplo de Referencia 67) 1-[5-(Trifluorometil)piridin-3-il]piperidin-4-carboxilato de etilo

[Fórmula 128]

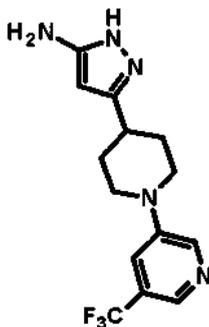


El compuesto del título (1,02 g, rendimiento; 76 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 13 usando 3-bromo-5-(trifluorometil)piridina (1,00 g, 4,43 mmol) en lugar de 2-bromo-3-cloropiridina.

5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,45 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8,31 - 8,29 (1H, m), 7,34 - 7,32 (1H, m), 4,18 (2H, c, $J = 7$ Hz), 3,75 - 3,69 (2H, m), 2,99 - 2,92 (2H, m), 2,55 - 2,48 (1H, m), 2,10 - 2,05 (2H, m), 1,93 - 1,84 (2H, m), 1,28 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(Ejemplo de Referencia 68) 3-{1-[5-(Trifluorometil)piridin-3-il]piperidin-4-il}-1H-pirazol-5-amina

[Fórmula 129]

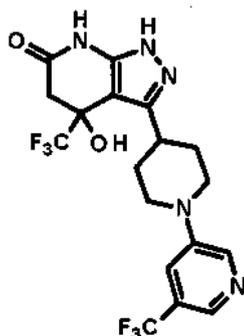


10 El compuesto del título (608 mg, rendimiento; 59 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 1-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (1,01 g, 3,33 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 67 en lugar de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo.

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 11,15 (1H, s a), 8,59 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8,26 - 8,24 (1H, m), 7,57 - 7,55 (1H, m), 5,21 (1H, s a), 4,46 (2H, s a), 3,97 - 3,90 (2H, m), 2,94 - 2,86 (2H, m), 2,72 - 2,64 (1H, m), 1,96 - 1,90 (2H, m), 1,67 - 1,57 (2H, m).

(Ejemplo 53) 4-Hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 130]



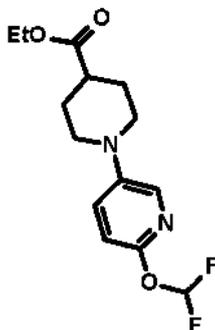
20 El compuesto del título (353 mg, rendimiento; 41 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidin-4-il}-1H-pirazol-5-amina (602 mg, 1,93 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 68 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,27 (1H, s), 10,50 (1H, s), 8,61 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8,27 - 8,25 (1H, m), 7,60 - 7,57 (1H, m), 6,74 (1H, s), 4,09 - 4,03 (2H, m), 3,25 - 3,17 (1H, m), 2,92 - 2,83 (3H, m), 2,73 (1H, d, $J = 16$ Hz), 1,96 - 1,71 (4H, m);
EM (ESI) m/z : 450 ($M + H$) $^+$.

(Ejemplo de Referencia 69) 1-[6-(Difluorometoxi)piridin-3-il]piperidin-4-carboxilato de etilo

30

[Fórmula 131]

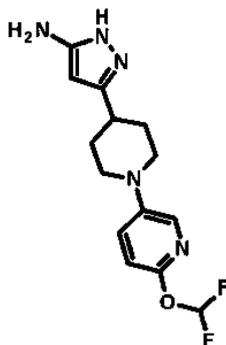


- 5 El compuesto del título (361 mg, rendimiento; 27 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 13 usando 5-bromo-2-(difluorometoxi)piridina (un compuesto que se describe en *J. Med. Chem.*, 2010, Vol. 53, p. 8421 - 8439, 1,00 g, 4,46 mmol) en lugar de 2-bromo-3-cloropiridina.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,83 - 7,79 (1H, m), 7,38 - 7,32 (1H, m), 7,33 (1H, t, J = 74 Hz), 6,82 (1H, d, J = 9 Hz), 4,17 (2H, c, J = 7 Hz), 3,55 - 3,49 (2H, m), 2,85 - 2,76 (2H, m), 2,49 - 2,40 (1H, m), 2,10 - 2,01 (2H, m), 1,95 - 1,83 (2H, m), 1,28 (3H, t, J = 7 Hz).

- 10 (Ejemplo de Referencia 70) 3-{1-[6-(Difluorometoxi)piridin-3-il]piperidin-4-il}-1H-pirazol-5-amina

[Fórmula 132]

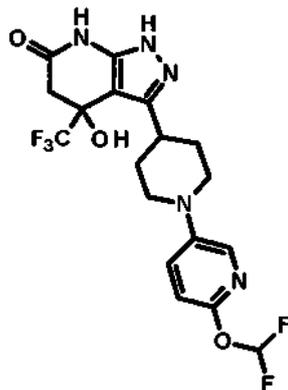


- 15 El compuesto del título (323 mg, rendimiento; 88 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 1-[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (355 mg, 1,18 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 69 en lugar de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 11,15 (1H, s a), 7,89 (1H, d, J = 3 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 7,54 (1H, t, J = 74 Hz), 6,94 (1H, d, J = 9 Hz), 5,22 (1H, s a), 4,37 (2H, s a), 3,71 - 3,65 (2H, m), 2,79 - 2,71 (2H, m), 2,65 - 2,56 (1H, m), 1,96 - 1,88 (2H, m), 1,70 - 1,61 (2H, m).

- 20 (Ejemplo 54) 3-{1-[6-(Difluorometoxi)piridin-3-il]piperidin-4-il}-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 133]



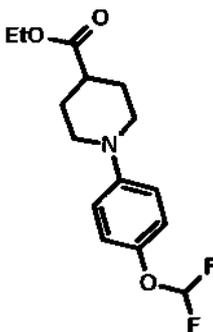
El compuesto del título (180 mg, rendimiento; 39 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-{1-[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]piperidin-4-il}-1H-pirazol-5-amina (319 mg, 1,03 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 70 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,29 (1H, s), 10,50 (1H, s), 7,91 (1H, d, J = 3 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 7,55 (1H, t, J = 74 Hz), 6,96 (1H, d, J = 9 Hz), 6,72 (1H, s), 3,81 - 3,73 (2H, m), 3,18 - 3,08 (1H, m), 2,89 (1H, d, J = 17 Hz), 2,76 - 2,66 (3H, m), 1,95 - 1,71 (4H, m);
EM (ESI) m / z: 448 (M + H) $^+$.

(Ejemplo de Referencia 71) 1-[4-(Difluorometoxi)fenil]piperidin-4-carboxilato de etilo

10

[Fórmula 134]



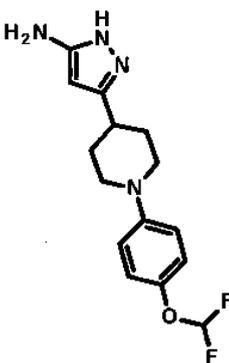
Se añadieron terc-butóxido de sodio (2,29 g, 23,8 mmol), acetato de paladio (II) (428 mg, 1,91 mmol) y tri-terc-butilfosfina (370 μl , 1,52 mmol) a una solución de piperidin-4-carboxilato de etilo (3,52 ml, 22,9 mmol) y 1-bromo-4-(difluorometoxi)benceno (4,25 g, 19,1 mmol) en tolueno (122 ml), y la mezcla se agitó a 80 $^\circ\text{C}$ durante 30 minutos.

- 15 Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera y, después, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluto: hexano / acetato de etilo = 100 / 0 - 90 / 10] para obtener el compuesto del título (3,17 g, rendimiento; 56 %).

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,07 - 7,00 (2H, m), 6,95 - 6,87 (2H, m), 6,41 (1H, t, J = 75 Hz), 4,16 (2H, c, J = 7 Hz), 3,61 - 3,55 (2H, m), 2,84 - 2,73 (2H, m), 2,47 - 2,39 (1H, m), 2,08 - 1,99 (2H, m), 1,95 - 1,83 (2H, m), 1,27 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 72) 3-{1-[4-(Difluorometoxi)fenil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-5-amina

[Fórmula 135]



- 25 Se añadió n-butil-litio (solución 2,69 M en hexano, 11,8 ml, 31,7 mmol) gota a gota a -78 $^\circ\text{C}$ a una solución de acetonitrilo anhidro (1,71 ml, 32,8 mmol) en THF anhidro (80 ml) y, después, la mezcla se agitó a la misma temperatura de antes durante 15 minutos. A continuación, una solución de 1-[4-(difluorometoxi)fenil]piperidin-4-carboxilato de etilo (3,17 g, 10,6 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 71 en THF anhidro (13 ml) se añadió gota a gota a la misma a -78 $^\circ\text{C}$, y la mezcla se agitó a la misma temperatura de antes durante 30 minutos.
- 30 Una solución acuosa de cloruro de amonio saturado se añadió a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida.

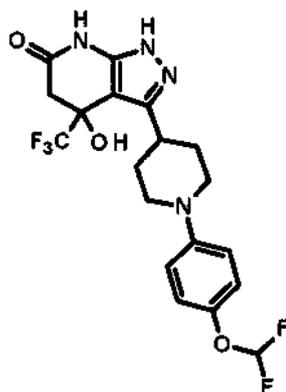
Se añadió hidrazina monohidratada (1,54 ml, 31,7 mmol) a una solución del residuo obtenido en etanol (93 ml), y la mezcla se agitó a 105 $^\circ\text{C}$ durante 4 horas. La solución de reacción se dejó a temperatura ambiente y, después, el

disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluto: acetato de etilo / metanol = 100 / 0 - 97,5 / 2,5 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (2,98 g, rendimiento; 91 %).

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,14 (1H, s a), 7,04 - 7,01 (2H, m), 7,04 (1H, t, J = 75 Hz), 6,99 - 6,95 (2H, m), 5,21 (1H, s a), 4,38 (2H, s a), 3,69 - 3,63 (2H, m), 2,74 - 2,67 (2H, m), 2,63 - 2,54 (1H, m), 1,94 - 1,88 (2H, m), 1,69 - 1,59 (2H, m).

(Ejemplo 55) 3-{1-[4-(Difluorometoxi)fenil]piperidin-4-il}-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 136]



10

Se añadió trifluoroacetato de etilo (5,64 ml, 38,5 mmol) a una solución de 3-{1-[4-(difluorometoxi)fenil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-5-amina (2,97 g, 9,63 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 72 en ácido acético (52 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, seguido de azeotropía con tolueno dos veces. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [columna de NH-gel de sílice, eluto: hexano / acetato de etilo = 100 / 0 - 0 / 100 (gradiente)] y se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluto: hexano / acetato de etilo = 100 / 0 - 40 / 60 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (1,84 g, rendimiento; 43 %).

15

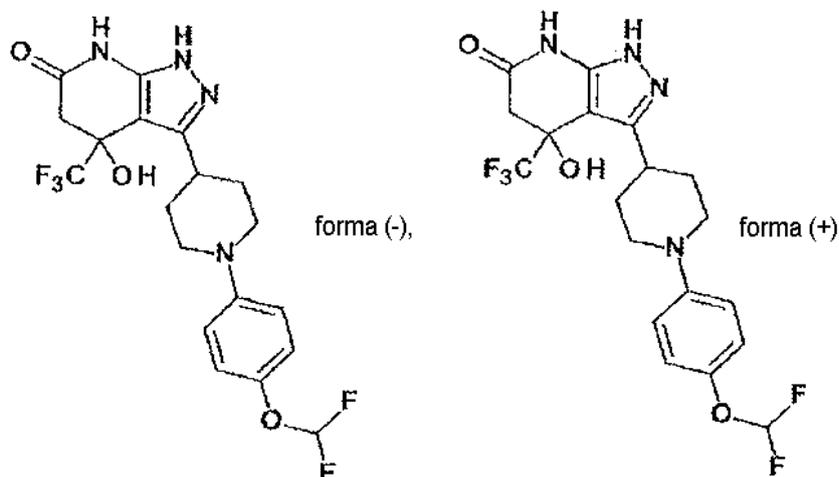
20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,29 (1H, s), 10,50 (1H, s), 7,06 - 7,02 (2H, m), 7,05 (1H, t, J = 75 Hz), 7,01 - 6,97 (2H, m), 6,72 (1H, s), 3,78 - 3,71 (2H, m), 3,14 - 3,07 (1H, m), 2,89 (1H, d, J = 16 Hz), 2,73 (1H, d, J = 16 Hz), 2,69 - 2,61 (2H, m), 1,94 - 1,72 (4H, m);
EM (ESI) m / z: 447 (M + H) $^+$.

20

(Ejemplo 56) (-)-3-{1-[4-(Difluorometoxi)fenil]piperidin-4-il}-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona y (+)-3-{1-[4-(difluorometoxi)fenil]piperidin-4-il}-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

25

[Fórmula 137]



- Una solución mixta de 3-{1-[4-(difluorometoxi)fenil]piperidin-4-il}-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (1,51 g) que se produce en el Ejemplo 55 en acetato de etilo (32 ml) y metanol (32 ml) se adsorbió sobre un gel de sílice (16 g) y, después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se compactó en 8 porciones divididas en una columna y se purificó por CL ultrarrápida [Purif- α 2; fabricado por Shoko Scientific Co., Ltd., columna: Chiralflash IA (d. i. 30 mm x 100 mm); fabricada por Daicel Corporation, eluto: IPA / hexano = 30 / 70, caudal: 12 ml / min] para obtener cada uno de un compuesto que se eluye en primer lugar (al que se hace referencia, en lo sucesivo en el presente documento, como compuesto 56-1) (677 mg, rendimiento; 45 %) y un compuesto que se eluye en segundo lugar (al que se hace referencia, en lo sucesivo en el presente documento, como compuesto 56-2) (667 mg, rendimiento; 45 %).
- 10 La pureza óptica de cada compuesto se midió por HPLC [columna: Chiralpak IA (d. i. 4,6 mm x 150 mm); fabricada por Daicel Corporation, eluto: THF / hexano = 50 / 50].

Compuesto 56-1:

Pureza óptica: 99 % o más alta (tiempo de retención: 5,6 min).

$[\alpha]_D^{25} = -28^\circ$ (DMF, c = 1,01).

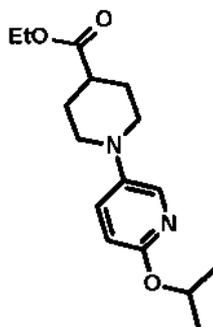
- 15 Compuesto 56-2:

Pureza óptica: 99 % o más alta (tiempo de retención: 9,2 min).

$[\alpha]_D^{25} = +28^\circ$ (DMF, c = 1,01).

(Ejemplo de Referencia 73) 1-[6-(Propan-2-iloxi)piridin-3-il]piperidin-4-carboxilato de etilo

[Fórmula 138]



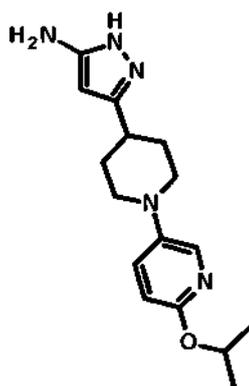
- 20

El compuesto del título (912 mg, rendimiento; 67 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 13 usando 5-bromo-2-(propan-2-iloxi)piridina (1,00 g, 4,63 mmol) en lugar de 2-bromo-3-cloropiridina.

- 25 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,81 - 7,77 (1H, m), 7,31 - 7,26 (1H, m), 6,61 (1H, d, J = 9 Hz), 5,23 - 5,15 (1H, m), 4,16 (2H, c, J = 7 Hz), 3,47 - 3,41 (2H, m), 2,76 - 2,69 (2H, m), 2,44 - 2,37 (1H, m), 2,07 - 2,00 (2H, m), 1,95 - 1,85 (2H, m), 1,32 (6H, d, J = 6 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 74) 3-{1-[6-(Propan-2-iloxi)piridin-3-il]piperidin-4-il}-1H-pirazol-5-amina

[Fórmula 139]



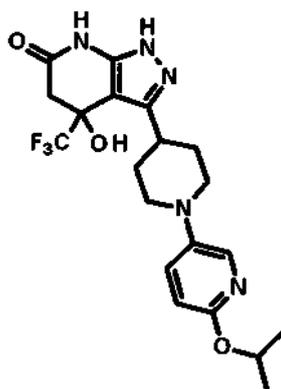
El compuesto del título (860 mg, rendimiento; 92 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 1-[6-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (909 mg, 3,11 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 73 en lugar de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,15 (1H, s a), 7,77 (1H, d, J = 3 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 6,61 (1H, d, J = 9 Hz), 5,22 (1H, s a), 5,17 - 5,06 (1H, m), 4,36 (2H, s a), 3,56 - 3,49 (2H, m), 2,70 - 2,48 (3H, m), 1,95 - 1,88 (2H, m), 1,72 - 1,61 (2H, m), 1,25 (6H, d, J = 6 Hz).

(Ejemplo 57) 4-Hidroxi-3-{1-[6-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]piperidin-4-il}-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

10

[Fórmula 140]



El compuesto del título (443 mg, rendimiento; 36 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-{1-[6-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]piperidin-4-il}-1H-pirazol-5-amina (856 mg, 2,84 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 74 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

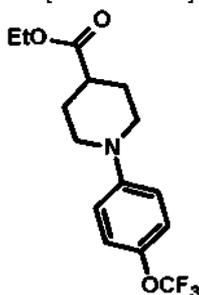
15

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,29 (1H, s), 10,50 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 3 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 6,71 (1H, s), 6,63 (1H, d, J = 9 Hz), 5,17 - 5,09 (1H, m), 3,64 - 3,57 (2H, m), 3,12 - 3,04 (1H, m), 2,89 (1H, d, J = 16 Hz), 2,72 (1H, d, J = 16 Hz), 2,65 - 2,58 (2H, m), 1,96 - 1,81 (3H, m), 1,78 - 1,72 (1H, m), 1,25 (6H, d, J = 6 Hz);

20 EM (ESI) m / z: 440 (M + H) $^+$.

(Ejemplo de Referencia 75) 1-[4-(Trifluorometoxi)fenil]piperidin-4-carboxilato de etilo

[Fórmula 141]



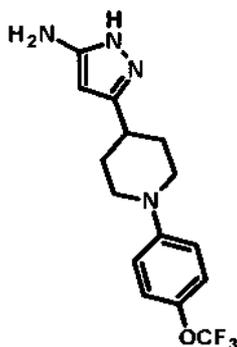
25 El compuesto del título (791 mg, rendimiento; 60 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 71 usando 1-bromo-4-(trifluorometoxi)benceno (1,00 g, 4,15 mmol) en lugar de 1-bromo-4-(difluorometoxi)benceno.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 7,13 - 7,08 (2H, m), 6,93 - 6,87 (2H, m), 4,16 (2H, c, J = 7 Hz), 3,63 - 3,58 (2H, m), 2,84 - 2,76 (2H, m), 2,47 - 2,40 (1H, m), 2,07 - 1,99 (2H, m), 1,92 - 1,83 (2H, m), 1,27 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 76) 3-{1-[4-(Trifluorometoxi)fenil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-5-amina

30

[Fórmula 142]

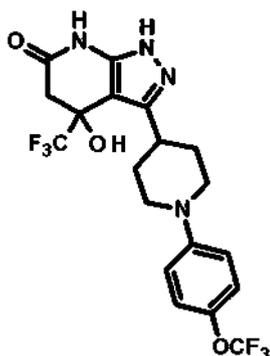


5 El compuesto del título (734 mg, rendimiento; 91 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 1-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-4-carboxilato de etilo (788 mg, 2,48 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 75 en lugar de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,15 (1H, s a), 7,19 - 7,14 (2H, m), 7,04 - 6,99 (2H, m), 5,22 (1H, s a), 4,35 (2H, s a), 3,76 - 3,69 (2H, m), 2,80 - 2,72 (2H, m), 2,67 - 2,56 (1H, m), 1,95 - 1,87 (2H, m), 1,68 - 1,57 (2H, m).

10 (Ejemplo 58) 4-Hidroxi-3-{1-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-4-il}-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 143]

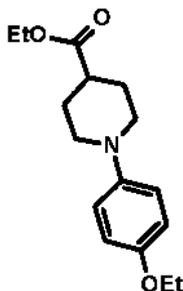


15 El compuesto del título (400 mg, rendimiento; 38 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-{1-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-4-il}-1H-pirazol-5-amina (731 mg, 2,24 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 76 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,29 (1H, s), 10,50 (1H, s), 7,21 - 7,16 (2H, m), 7,06 - 7,00 (2H, m), 6,72 (1H, s), 3,86 - 3,78 (2H, m), 3,18 - 3,09 (1H, m), 2,89 (1H, d, J = 17 Hz), 2,76 - 2,66 (3H, m), 1,95 - 1,71 (4H, m);
EM (ESI) m / z: 465 (M + H) $^+$.

20 (Ejemplo de Referencia 77) 1-(4-Etoxi)fenil]piperidin-4-carboxilato de etilo

[Fórmula 144]



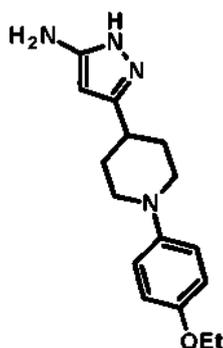
El compuesto del título (717 mg, rendimiento; 52 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 71 usando 1-bromo-4-etoxibenceno (1,00 g, 4,97 mmol)

en lugar de 1-bromo-4-(difluorometoxi)benceno.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,93 - 6,88 (2H, m), 6,85 - 6,80 (2H, m), 4,16 (2H, c, $J = 7$ Hz), 3,98 (2H, c, $J = 7$ Hz), 3,51 - 3,45 (2H, m), 2,74 - 2,66 (2H, m), 2,42 - 2,35 (1H, m), 2,07 - 1,98 (2H, m), 1,95 - 1,85 (2H, m), 1,38 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,27 (3H, t, $J = 7$ Hz).

- 5 (Ejemplo de Referencia 78) 3-[1-(4-Etoxifenil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina

[Fórmula 145]

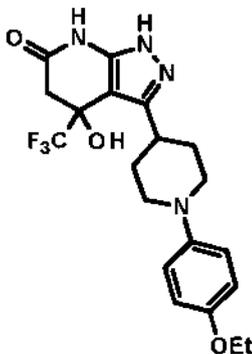


- 10 El compuesto del título (631 mg, rendimiento; 86 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 1-(4-etoxifenil)piperidin-4-carboxilato de etilo (709 mg, 2,56 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 77 en lugar de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 11,14 (1H, s a), 6,90 - 6,87 (2H, m), 6,81 - 6,77 (2H, m), 5,22 (1H, s a), 4,36 (2H, s a), 3,93 (2H, c, $J = 7$ Hz), 3,53 - 3,48 (2H, m), 2,65 - 2,58 (2H, m), 2,58 - 2,49 (1H, m), 1,93 - 1,88 (2H, m), 1,71 - 1,61 (2H, m), 1,28 (3H, t, $J = 7$ Hz).

- 15 (Ejemplo 59) 3-[1-(4-Etoxifenil)piperidin-4-il]-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 146]



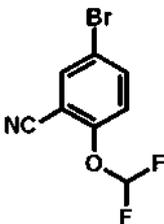
- 20 El compuesto del título (308 mg, rendimiento; 33 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-[1-(4-etoxifenil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina (626 mg, 2,19 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 78 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,28 (1H, s), 10,49 (1H, s), 6,92 - 6,88 (2H, m), 6,82 - 6,78 (2H, m), 6,70 (1H, s), 3,94 (2H, c, $J = 7$ Hz), 3,62 - 3,55 (2H, m), 3,10 - 3,02 (1H, m), 2,89 (1H, d, $J = 16$ Hz), 2,72 (1H, d, $J = 16$ Hz), 2,60 - 2,52 (2H, m), 1,96 - 1,81 (3H, m), 1,78 - 1,72 (1H, m), 1,29 (3H, t, $J = 7$ Hz).

- 25 EM (ESI) m/z : 425 ($M + H$) $^+$.

(Ejemplo de Referencia 79) 5-Bromo-2-(difluorometoxi)benzonitrilo

[Fórmula 147]



El Ejemplo de Referencia 79 se realizó de acuerdo con el procedimiento que se describe en el folleto del documento WO2012/7868.

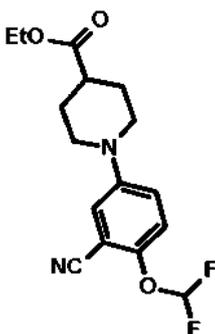
- 5 Se añadieron cloro(difluoro)acetato de sodio (9,62 g, 63,1 mmol) y carbonato de cesio (12,3 g, 37,9 mmol) a una solución mixta de 5-bromo-2-hidroxibenzonitrilo (5,00 g, 25,2 mmol) en DMF (50 ml) y agua (5 ml), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 30 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera y, después, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluto: hexano / acetato de etilo = 100 / 0 - 98 / 2] para obtener el compuesto del título (3,83 g, rendimiento; 61 %).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,80 (1H, d, J = 3 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 7,25 - 7,22 (1H, m), 6,64 (1H, t, J = 71 Hz).

(Ejemplo de Referencia 80) 1-[3-Ciano-4-(difluorometoxi)fenil]piperidin-4-carboxilato de etilo

15

[Fórmula 148]

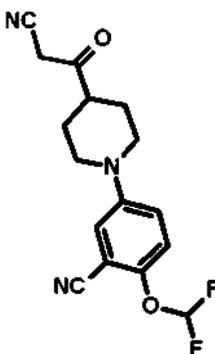


El compuesto del título (442 mg, rendimiento; 23 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 71 usando 5-bromo-2-(difluorometoxi)benzonitrilo (1,50 g, 6,05 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 79 en lugar de 1-bromo-4-(difluorometoxi)benceno.

- 20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,20 - 7,17 (1H, m), 7,12 - 7,09 (2H, m), 6,54 (1H, t, J = 72 Hz), 4,17 (2H, c, J = 7 Hz), 3,62 - 3,57 (2H, m), 2,89 - 2,82 (2H, m), 2,50 - 2,44 (1H, m), 2,08 - 2,02 (2H, m), 1,91 - 1,81 (2H, m), 1,28 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 81) 5-[4-(Cianoacetil)piperidin-1-il]-2-(difluorometoxi)benzonitrilo

[Fórmula 149]



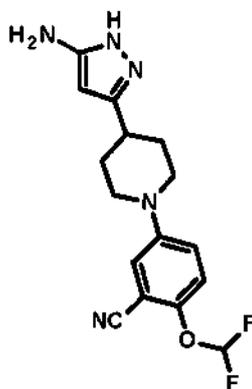
- 25 Se añadió n-butil-litio (solución 2,69 M en hexano, 1,50 ml, 4,04 mmol) gota a gota a -78 °C a una solución de

acetonitrilo anhidro (218 μ l, 4,18 mmol) en THF anhidro (7 ml). Después de agitar a la misma temperatura de antes durante 15 minutos, una solución de 1-[3-ciano-4-(difluorometoxi)fenil]piperidin-4-carboxilato de etilo (437 mg, 1,35 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 80 en THF anhidro (6 ml) se añadió gota a gota a la misma a -78 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura de antes durante 30 minutos. Una solución acuosa de cloruro de amonio saturado se añadió a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluto: hexano / acetato de etilo = 100 / 0 - 60 / 40] para obtener el compuesto del título (147 mg, rendimiento; 34 %).

5
10
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,22 - 7,19 (1H, m), 7,12 - 7,09 (2H, m), 6,55 (1H, t, J = 72 Hz), 3,70 - 3,64 (2H, m), 3,55 (2H, s), 2,90 - 2,83 (2H, m), 2,80 - 2,73 (1H, m), 2,08 - 2,02 (2H, m), 1,87 - 1,78 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 82) 5-[4-(5-Amino-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il]-2-(difluorometoxi)benzonitrilo

[Fórmula 150]

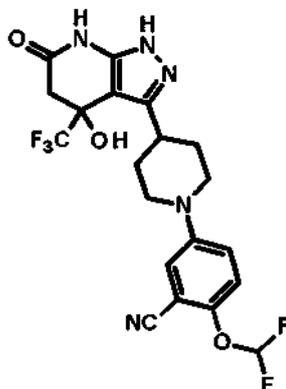


15 El compuesto del título (132 mg, rendimiento; 88 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 2 usando 5-[4-(cianoacetil)piperidin-1-il]-2-(difluorometoxi)benzonitrilo (143 mg, 0,448 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 81 en lugar de 3-oxo-3-[1-(piridin-2-il)piperidin-4-il]propanonitrilo.

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 11,13 (1H, s a), 7,41 (1H, d, J = 3 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 7,28 (1H, d, J = 9 Hz), 7,24 (1H, t, J = 73 Hz), 5,20 (1H, s a), 4,42 (2H, s a), 3,81 - 3,75 (2H, m), 2,84 - 2,76 (2H, m), 2,67 - 2,59 (1H, m), 1,94 - 1,87 (2H, m), 1,65 - 1,55 (2H, m).

(Ejemplo 60) 2-(Difluorometoxi)-5-[4-[4-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il]benzonitrilo

[Fórmula 151]



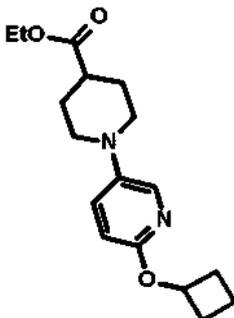
25 El compuesto del título (62 mg, rendimiento; 35 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 5-[4-(5-amino-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il]-2-(difluorometoxi)benzonitrilo (127 mg, 0,381 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 82 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

30 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,26 (1H, s), 10,49 (1H, s), 7,43 (1H, d, J = 3 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 7,29 (1H, d, J = 9 Hz), 7,25 (1H, t, J = 73 Hz), 6,72 (1H, s), 3,93 - 3,85 (2H, m), 3,20 - 3,12 (1H, m), 2,89 (1H, d, J = 16 Hz), 2,79 - 2,72 (2H, m), 2,73 (1H, d, J = 16 Hz), 1,93 - 1,70 (4H, m);

EM (ESI) m / z: 472 (M + H)⁺.

(Ejemplo de Referencia 83) 1-[6-(Ciclobutoxi)piridin-3-il]piperidin-4-carboxilato de etilo

[Fórmula 152]

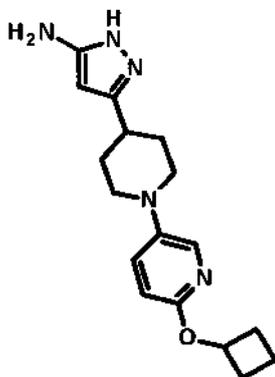


- 5 El compuesto del título (1,29 g, rendimiento; 64 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 13 usando 5-bromo-2-(ciclobutoxi)piridina (un compuesto que se describe en el folleto del documento WO2009/68194, 1,50 g, 6,59 mmol) en lugar de 2-bromo-3-cloropiridina.

10 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,80 - 7,76 (1H, m), 7,32 - 7,25 (1H, m), 6,62 (1H, d, J = 9 Hz), 5,13 - 5,04 (1H, m), 4,16 (2H, c, J = 7 Hz), 3,47 - 3,40 (2H, m), 2,77 - 2,68 (2H, m), 2,49 - 2,36 (3H, m), 2,17 - 1,98 (4H, m), 1,95 - 1,77 (3H, m), 1,72 - 1,57 (1H, m), 1,27 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 84) 3-{1-[6-(Ciclobutoxi)piridin-3-il]piperidin-4-il}-1H-pirazol-5-amina

[Fórmula 153]

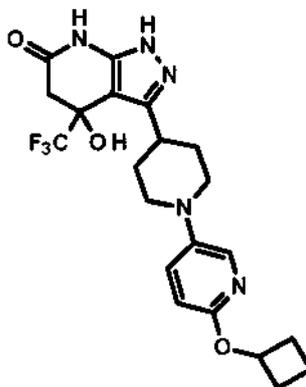


- 15 El compuesto del título (1,18 g, rendimiento; 90 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 1-[6-(ciclobutoxi)piridin-3-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (1,28 g, 4,20 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 83 en lugar de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,14 (1H, s a), 7,75 (1H, d, J = 3 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 6,64 (1H, d, J = 9 Hz), 5,22 (1H, s a), 5,07 - 4,98 (1H, m), 4,36 (2H, s a), 3,57 - 3,49 (2H, m), 2,70 - 2,48 (3H, m), 2,40 - 2,30 (2H, m), 2,06 - 1,86 (4H, m), 1,80 - 1,54 (4H, m).

(Ejemplo 61) 3-{1-[6-(Ciclobutoxi)piridin-3-il]piperidin-4-il}-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 154]

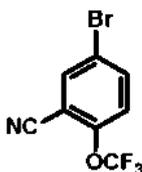


5 El compuesto del título (618 mg, rendimiento; 37 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-{1-[6-(ciclobutoxi)piridin-3-il]piperidin-4-il}-1H-pirazol-5-amina (1,18 g, 3,75 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 84 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,28 (1H, s), 10,48 (1H, s), 7,78 (1H, d, J = 3 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 6,69 (1H, s), 6,66 (1H, d, J = 9 Hz), 5,07 - 5,00 (1H, m), 3,64 - 3,57 (2H, m), 3,12 - 3,04 (1H, m), 2,89 (1H, d, J = 16 Hz), 2,72 (1H, d, J = 16 Hz), 2,65 - 2,58 (2H, m), 2,40 - 2,32 (2H, m), 2,05 - 1,71 (7H, m), 1,66 - 1,56 (1H, m); EM (ESI) m / z: 452 (M + H) $^+$.

(Ejemplo de Referencia 85) 5-Bromo-2-(trifluorometoxi)benzonitrilo

[Fórmula 155]

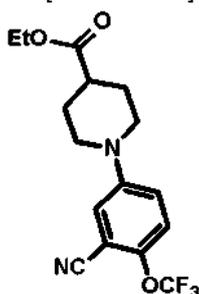


15 Se añadieron trietilamina (1,14 ml, 8,18 mmol) y anhídrido propilfosfónico (trímero cíclico) (solución aprox. 1,7 M en acetato de etilo, 4,8 ml, 8,18 mmol) en este orden a una solución de 5-bromo-2-(trifluorometoxi)benzaldehído (2,00 g, 7,43 mmol) y clorhidrato de hidroxiamina (568 mg, 8,18 mmol) en DMF (7,5 ml), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 8 horas. La solución de reacción se vertió en una solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluto: hexano / acetato de etilo = 100 / 0 - 98 / 2] para obtener el compuesto del título (1,71 g, rendimiento; 86 %).

20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,85 (1H, d, J = 3 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 7,31 - 7,27 (1H, m).

(Ejemplo de Referencia 86) 1-[3-Ciano-4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-4-carboxilato de etilo

[Fórmula 156]



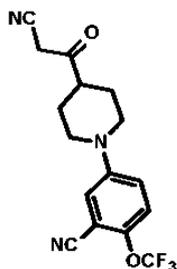
25

El compuesto del título (894 mg, rendimiento; 41 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 71 usando 5-bromo-2-(trifluorometoxi)benzonitrilo (1,70 g, 6,40 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 85 en lugar de 1-bromo-4-(difluorometoxi)benceno.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,25 - 7,21 (1H, m), 7,11 - 7,07 (2H, m), 4,17 (2H, c, J = 7 Hz), 3,66 - 3,59 (2H, m), 2,93 - 2,85 (2H, m), 2,53 - 2,44 (1H, m), 2,08 - 2,01 (2H, m), 1,90 - 1,80 (2H, m), 1,28 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 87) 5-[4-(Cianoacetil)piperidin-1-il]-2-(trifluorometoxi)benzonitrilo

[Fórmula 157]



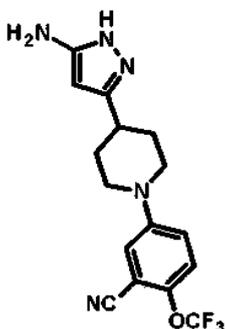
5

El compuesto del título (660 mg, rendimiento; 76 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 81 usando 1-[3-ciano-4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-4-carboxilato de etilo (886 mg, 2,59 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 86 en lugar de 1-[3-ciano-4-(difluorometoxi)fenil]piperidin-4-carboxilato de etilo.

10 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,27 - 7,23 (1H, m), 7,12 - 7,09 (2H, m), 3,73 - 3,68 (2H, m), 3,55 (2H, s), 2,94 - 2,87 (2H, m), 2,83 - 2,76 (1H, m), 2,09 - 2,03 (2H, m), 1,86 - 1,77 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 88) 5-[4-(5-Amino-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il]-2-(trifluorometoxi)benzonitrilo

[Fórmula 158]

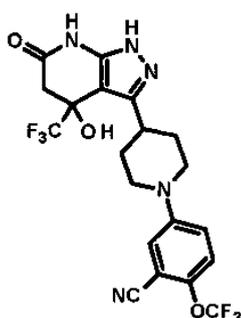


15 El compuesto del título (670 mg, rendimiento; 98 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 2 usando 5-[4-(cianoacetil)piperidin-1-il]-2-(trifluorometoxi)benzonitrilo (656 mg, 1,94 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 87 en lugar de 3-oxo-3-[1-(piridin-2-il)piperidin-4-il]propanonitrilo.

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 11,13 (1H, s a), 7,50 (1H, d, J = 3 Hz), 7,45 - 7,42 (1H, m), 7,34 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 5,20 (1H, s), 4,46 (2H, s a), 3,88 - 3,82 (2H, m), 2,91 - 2,83 (2H, m), 2,70 - 2,62 (1H, m), 1,94 - 1,87 (2H, m), 1,64 - 1,55 (2H, m).

(Ejemplo 62) 5-[4-[4-Hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il]-2-(trifluorometoxi)benzonitrilo

[Fórmula 159]



25

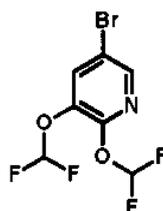
El compuesto del título (344 mg, rendimiento; 37 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 5-[4-(5-amino-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il]-2-(trifluorometoxi)benzocitrilo (665 mg, 1,89 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 88 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,25 (1H, s), 10,48 (1H, s), 7,52 (1H, d, J = 3 Hz), 7,47 - 7,43 (1H, m), 7,35 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 6,72 (1H, s), 4,00 - 3,93 (2H, m), 3,23 - 3,16 (1H, m), 2,92 - 2,79 (3H, m), 2,73 (1H, d, J = 16 Hz), 1,92 - 1,69 (4H, m);
EM (ESI) m / z: 490 (M + H) $^+$.

(Ejemplo de Referencia 89) 5-Bromo-2,3-bis(difluorometoxi)piridina

10

[Fórmula 160]

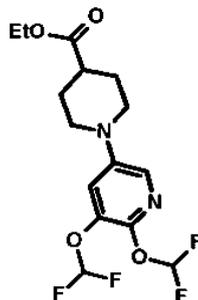


El compuesto del título (2,02 g, rendimiento; 33 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 79 usando 5-bromopiridin-2,3-diol (4,00 g, 21,1 mmol) en lugar de 5-bromo-2-hidroxibenzocitrilo.

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,58 (1H, d, J = 2 Hz), 6,23 - 6,21 (1H, m), 5,87 (1H, t, J = 72 Hz), 5,07 (1H, t, J = 73 Hz).

(Ejemplo de Referencia 90) 1-[5,6-Bis(difluorometoxi)piridin-3-il]piperidin-4-carboxilato de etilo

[Fórmula 161]

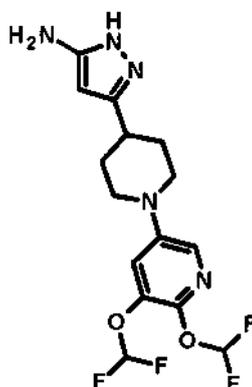


- 20 El compuesto del título (138 mg, rendimiento; 6 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 71 usando 5-bromo-2,3-bis(difluorometoxi)piridina (1,94 g, 6,70 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 89 en lugar de 1-bromo-4-(difluorometoxi)benceno.

- 25 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,72 - 7,69 (1H, m), 7,33 (1H, t, J = 73 Hz), 7,24 - 7,22 (1H, m), 6,59 (1H, t, J = 74 Hz), 4,17 (2H, c, J = 7 Hz), 3,57 - 3,51 (2H, m), 2,90 - 2,83 (2H, m), 2,51 - 2,44 (1H, m), 2,11 - 2,04 (2H, m), 1,94 - 1,86 (2H, m), 1,28 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 91) 3-{1-[5,6-bis(Difluorometoxi)piridin-3-il]piperidin-4-il}-1H-pirazol-5-amina

[Fórmula 162]

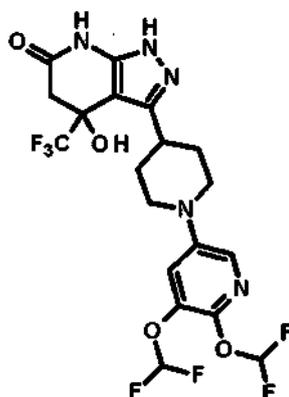


- El compuesto del título (113 mg, rendimiento; 82 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 1-[5,6-bis(difluorometoxi)piridin-3-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (135 mg, 0,369 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 90 en lugar de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,16 (1H, s a), 7,78 (1H, d, J = 3 Hz), 7,52 (1H, t, J = 73 Hz), 7,45 (1H, d, J = 3 Hz), 7,25 (1H, t, J = 73 Hz), 5,21 (1H, s), 4,46 (2H, s a), 3,77 - 3,69 (2H, m), 2,85 - 2,76 (2H, m), 2,68 - 2,58 (1H, m), 1,96 - 1,89 (2H, m), 1,70 - 1,58 (2H, m).

- 10 (Ejemplo 63) 3-{1-[5,6-bis(Difluorometoxi)piridin-3-il]piperidin-4-il}-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahydro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 163]

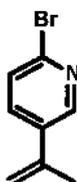


- El compuesto del título (50 mg, rendimiento; 33 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-{1-[5,6-bis(difluorometoxi)piridin-3-il]piperidin-4-il}-1H-pirazol-5-amina (110 mg, 0,293 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 91 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

- RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,28 (1H, s), 10,49 (1H, s), 7,80 (1H, d, J = 3 Hz), 7,54 (1H, t, J = 73 Hz), 7,48 (1H, d, J = 3 Hz), 7,26 (1H, t, J = 73 Hz), 6,72 (1H, s), 3,86 - 3,80 (2H, m), 3,19 - 3,11 (1H, m), 2,89 (1H, d, J = 16 Hz), 2,80 - 2,72 (2H, m), 2,73 (1H, d, J = 16 Hz), 1,95 - 1,72 (4H, m);
EM (ESI) m / z: 514 (M + H) $^+$.

(Ejemplo de Referencia 92) 2-Bromo-5-(prop-1-en-2-il)piridina

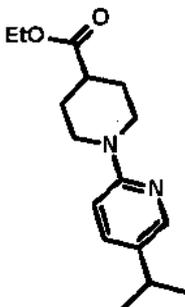
[Fórmula 164]



- Un complejo de cloruro de lantano (III) - bis(cloruro de litio) (solución 0,6 M en THF, 16,7 ml, 10 mmol) se añadió a una solución de 1-(6-bromopiridin-3-il)etanona (2 g, 10 mmol) en THF (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió bromuro de metil magnesio (solución 1,12 M en THF, 10,7 ml, 12 mmol) a la misma a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Una solución acuosa de ácido cítrico al 10 % se añadió a la solución de reacción, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, y la materia insoluble se separó por filtración a través de Celite. A continuación de la extracción con acetato de etilo dos veces, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Una sal interna de hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio (2,86 g, 12 mmol) se añadió a una solución del residuo obtenido en THF (20 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. El disolvente en la solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida, y se añadió acetato de etilo al residuo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluto: hexano / acetato de etilo = 98 / 2 - 80 / 20 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (1,00 g, rendimiento; 51 %).
- 15 RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,45 (1H, dd, J = 2, 1 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 5,42 - 5,41 (1H, m), 5,22 - 5,19 (1H, m), 2,14 (3H, s a).

(Ejemplo de Referencia 93) 1-[5-Isopropilpiridin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo

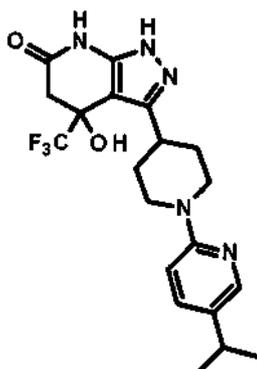
[Fórmula 165]



- 20 Un producto se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 13 usando 2-bromo-5-(prop-1-en-2-il)piridina (1,00 g, 5,05 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 92 en lugar de 2-bromo-3-cloropiridina.
- Se añadió paladio - carbono al 10 % (300 mg) a una solución del producto obtenido en etanol (10 ml), y la mezcla se agitó durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró a través de Celite, y el disolvente en el filtrado se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluto: hexano / acetato de etilo = 95 / 5 - 60 / 40] para obtener el compuesto del título (201 mg, rendimiento; 14 %).
- 25 RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,06 (1H, d, J = 2 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 9, 2 Hz), 6,64 (1H, d, J = 9 Hz), 4,20 - 4,15 (2H, m), 4,15 (2H, c, J = 7 Hz), 2,94 - 2,88 (2H, m), 2,81 (1H, septete, J = 7 Hz), 2,53 - 2,47 (1H, m), 2,03 - 1,96 (2H, m), 1,81 - 1,73 (2H, m), 1,26 (3H, t, J = 7 Hz), 1,21 (6H, d, J = 7 Hz).
- 30

(Ejemplo 64) 4-Hidroxi-3-{1-[5-isopropilpiridin-2-il]piperidin-4-il}-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 166]

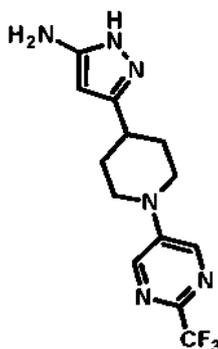


Un producto se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 1-[5-isopropilpiridin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (201 mg, 0,727 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 93 en lugar de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo. El compuesto del título (73,4 mg, rendimiento; 30 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando el producto obtenido en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,24 (1H, s), 10,49 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 2 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 9, 2 Hz), 6,81 (1H, d, J = 9 Hz), 6,73 (1H, s), 4,43 - 4,34 (2H, m), 3,25 - 3,16 (1H, m), 2,89 (1H, d, J = 16 Hz), 2,83 - 2,69 (3H, m), 2,72 (1H, d, J = 16 Hz), 1,91 - 1,62 (4H, m), 1,17 (6H, d, J = 7 Hz);
EM (ESI) m / z: 424 (M + H) $^+$.

(Ejemplo de Referencia 94) 3-{1-[2-(Trifluorometil)pirimidin-5-il]piperidin-4-il}-1H-pirazol-5-amina

[Fórmula 167]

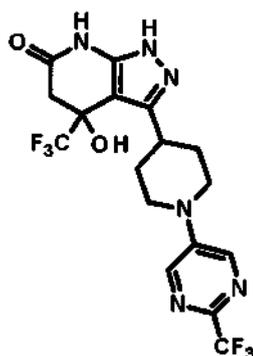


El compuesto del título (273 mg, rendimiento; 52 %) se obtuvo a través de una reacción a 80 °C de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 34 usando 5-cloro-2-(trifluorometil)pirimidina (310 mg, 1,70 mmol) en lugar de 3,6-dicloropiridazina.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,16 (1H, s a), 8,64 (2H, s), 5,21 (1H, s a), 4,50 (1H, s a), 4,06 - 4,02 (2H, m), 3,04 - 2,99 (2H, m), 2,75 (1H, s a), 1,95 - 1,91 (2H, m), 1,66 - 1,58 (2H, m).

(Ejemplo 65) 4-Hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 168]

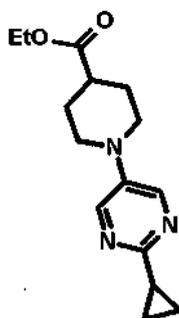


El compuesto del título (201 mg, rendimiento; 51 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-{1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piperidin-4-il}-1H-pirazol-5-amina (273 mg, 0,874 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 94 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,25 (1H, s), 10,52 (1H, s), 8,67 (2H, s), 6,77 (1H, s), 4,19 - 4,15 (2H, m), 3,32 - 3,22 (1H, m), 3,03 - 2,88 (3H, m), 2,73 (1H, d, J = 16 Hz), 1,94 - 1,69 (4H, m);
EM (ESI) m / z: 451 (M + H) $^+$.

(Ejemplo de Referencia 95) 1-(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)piperidin-4-carboxilato de etilo

[Fórmula 169]



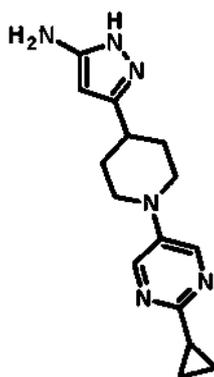
5 El compuesto del título (724 mg, rendimiento; 55 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 13 usando 5-bromo-2-ciclopropilpirimidina (954 mg, 4,79 mmol) en lugar de 2-bromo-3-cloropiridina.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,24 (2H, s), 4,17 (2H, c, J = 7 Hz), 3,56 (2H, td, J = 8, 4 Hz), 2,82 (2H, td, J = 12, 3 Hz), 2,49 - 2,40 (1H, m), 2,20 - 2,13 (1H, m), 2,08 - 2,01 (2H, m), 1,93 - 1,82 (2H, m), 1,27 (3H, t, J = 7 Hz), 1,03 - 0,97 (4H, m).

(Ejemplo de Referencia 96) 3-[1-(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina

10

[Fórmula 170]



15

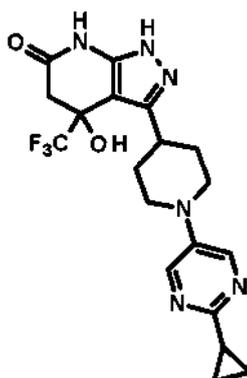
El compuesto del título (434 mg, rendimiento; 58 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 1-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (724 mg, 2,63 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 95 en lugar de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 11,17 (1H, s a), 8,93 (2H, s), 8,36 (2H, s), 5,21 (1H, s), 4,18 - 4,08 (2H, m), 3,73 (2H, d, J = 13 Hz), 2,76 (2H, td, J = 12, 2 Hz), 1,95 - 1,87 (2H, m), 1,69 - 1,57 (2H, m), 0,94 - 0,83 (4H, m).

(Ejemplo 66) 3-[1-(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)piperidin-4-il]-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

20

[Fórmula 171]

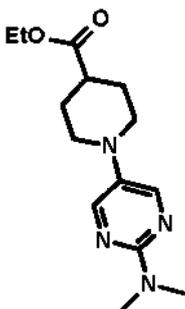


El compuesto del título (138 mg, rendimiento; 21 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-[1-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina (434 mg, 1,53 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 96 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,29 (1H, s), 10,51 (1H, s), 8,37 (2H, s), 6,73 (1H, s), 3,85 - 3,83 (2H, m), 3,43 - 3,35 (1H, m), 2,92 - 2,87 (1H, m), 2,78 - 2,65 (3H, m), 2,13 - 2,05 (1H, m), 1,93 - 1,67 (4H, m), 0,95 - 0,83 (4H, m); EM (ESI) m / z: 423 (M + H) $^+$.

(Ejemplo de Referencia 97) 1-[2-(Dimetilamino)pirimidin-5-il]piperidin-4-carboxilato de etilo

[Fórmula 172]



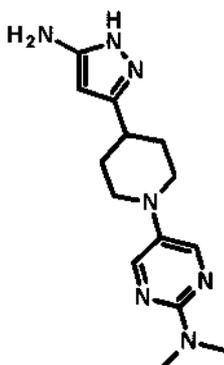
10

El compuesto del título (170 mg, rendimiento; 12 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 13 usando 5-bromo-2-(dimetilamino)pirimidina (1050 mg, 5,20 mmol) en lugar de 2-bromo-3-cloropiridina.

- 15 RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,12 (2H, s), 4,16 (2H, c, J = 7 Hz), 3,33 - 3,12 (2H, m), 3,15 (6H, s), 2,69 (2H, td, J = 12, 3 Hz), 2,42 - 2,34 (1H, m), 2,05 - 1,98 (2H, m), 1,94 - 1,86 (2H, m), 1,27 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 98) 5-[4-(5-Amino-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il]-N,N-dimetilpirimidin-2-amina

[Fórmula 173]

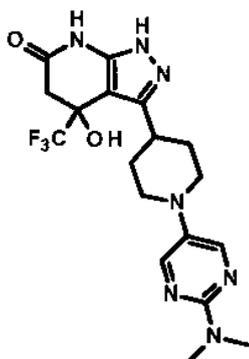


- 20 El compuesto del título (80 mg, rendimiento; 53 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 1-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (145 mg, 0,52 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 97 en lugar de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,16 (1H, s a), 8,18 (2H, s), 5,22 (1H, s a), 4,56 - 4,03 (2H, m), 3,50 - 3,37 (2H, m), 3,30 - 3,16 (1H, m), 3,08 (6H, s), 2,64 - 2,63 (2H, m), 1,93 - 1,89 (2H, m), 1,72 - 1,62 (2H, m).

- 25 (Ejemplo 67) 3-{1-[2-(Dimetilamino)pirimidin-5-il]piperidin-4-il}-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 174]



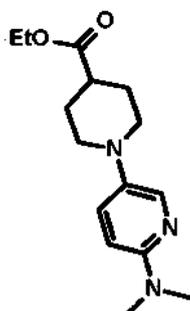
5 El compuesto del título (42 mg, rendimiento; 36 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 5-[4-(5-amino-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il]-N,N-dimetilpirimidin-2-amina (80 mg, 0,278 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 98 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,30 (1H, s), 10,51 (1H, s), 8,20 (2H, s), 6,72 (1H, s), 3,49 - 3,47 (2H, m), 3,32 - 3,28 (1H, m), 3,06 (6H, s), 2,89 (1H, d, J = 17 Hz), 2,72 (1H, d, J = 17 Hz), 2,63 - 2,59 (2H, m), 1,94 - 1,83 (3H, m), 1,75 - 1,72 (1H, m);

10 EM (ESI) m / z: 426 (M + H) $^+$.

(Ejemplo de Referencia 99) 1-[6-(Dimetilamino)piridin-3-il]piperidin-4-carboxilato de etilo

[Fórmula 175]

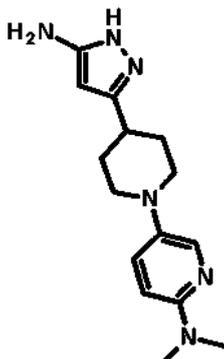


15 El compuesto del título (1,45 g, rendimiento; 51 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 13 usando 5-bromo-2-dimetilaminopiridina (2,07 g, 10,3 mmol) en lugar de 2-bromo-3-cloropiridina y 2-(di-terc-butilfosfina)bifenilo (0,27 g, 0,905 mmol) en lugar de 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo.

20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,91 (1H, d, J = 3 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 6,51 (1H, d, J = 9 Hz), 4,16 (2H, c, J = 7 Hz), 3,37 (2H, dt, J = 12, 4 Hz), 3,03 (6H, s), 2,68 (2H, td, J = 12, 3 Hz), 2,42 - 2,34 (1H, m), 2,05 - 2,00 (2H, m), 1,94 - 1,85 (2H, m), 1,27 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 100) 5-[4-(5-Amino-1H-pirazol-3-il)piperidin-2-amina

[Fórmula 176]



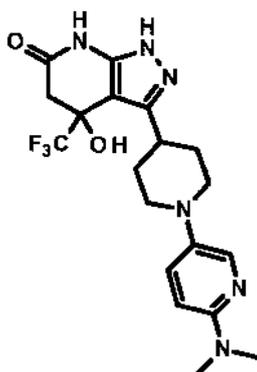
El compuesto del título (905 mg, rendimiento; 80 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 1-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (1,10 g, 3,97 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 99 en lugar de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,16 (1H, s a), 8,94 (1H, s a), 7,83 (1H, d, J = 3 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 6,59 (1H, d, J = 9 Hz), 5,23 (1H, s a), 4,37 (1H, s a), 4,12 (1H, s a), 3,51 - 3,37 (1H, m), 2,93 (6H, s), 2,66 - 2,54 (2H, m), 1,96 - 1,85 (2H, m), 1,72 - 1,62 (2H, m).

(Ejemplo 68) 3-{1-[6-(Dimetilamino)piridin-3-il]piperidin-4-il}-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

10

[Fórmula 177]



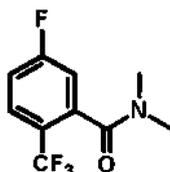
El compuesto del título (389 mg, rendimiento; 29 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 5-[4-(5-amino-1H-pirazol-3-il)piperidin-2-amina (905 mg, 3,16 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 100 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,31 (1H, s), 10,52 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 3 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 6,74 (1H, s), 6,60 (1H, d, J = 9 Hz), 3,50 - 3,40 (2H, m), 3,10 - 3,00 (1H, m), 2,94 (6H, s), 2,90 (1H, d, J = 17 Hz), 2,72 (1H, d, J = 17 Hz), 2,61 - 2,52 (2H, m), 1,97 - 1,70 (4H, m);
EM (ESI) m / z: 425 (M + H) $^+$.

(Ejemplo de Referencia 101) 5-Fluoro-N,N-dimetil-2-(trifluorometil)benzamida

20

[Fórmula 178]

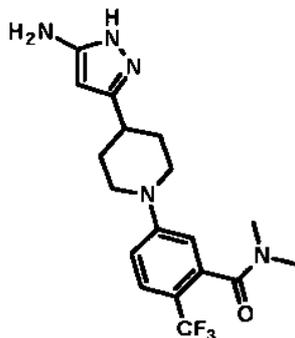


- 25 Se añadieron clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (al que se hace referencia, en lo sucesivo en el presente documento, como EDC, 2,67 g, 13,93 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (140 mg, 0,91 mmol) y dimetilamina (solución 2,0 M en THF, 10,0 ml, 20,0 mmol) a temperatura ambiente a una solución de ácido 5-fluoro-2-(trifluorometil)benzoico (1,93 g, 9,27 mmol) en diclorometano (50 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Una solución acuosa de cloruro de amonio saturado se añadió a la solución de reacción, seguido de la extracción con diclorometano. La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluto: hexano / acetato de etilo = 100 / 0 - 60 / 40 (gradiente)] para
30 obtener el compuesto del título (1,32 g, rendimiento; 61 %).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,71 (1H, dd, J = 9, 5 Hz), 7,22 - 7,17 (1H, m), 7,06 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 3,13 (3H, s), 2,82 (3H, s).

(Ejemplo de Referencia 102) 5-[4-(5-Amino-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il]-N,N-dimetil-2-(trifluorometil)benzamida

[Fórmula 179]

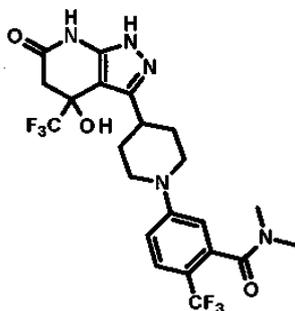


5 El compuesto del título (400 mg, rendimiento; 63 %) se obtuvo a través de una reacción a 80 °C de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 34 usando 5-fluoro-N,N-dimetil-2-(trifluorometil)benzamida (400 mg, 1,70 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 101 en lugar de 3,6-dicloropiridazina.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,16 (1H, s a), 7,51 (1H, d, J = 9 Hz), 7,06 (1H, d, J = 9 Hz), 6,85 (1H, d, J = 2 Hz), 5,19 (1H, s a), 4,40 (2H, s a), 3,95 - 3,92 (2H, m), 2,96 (3H, s), 2,94 - 2,88 (2H, m), 2,73 (3H, s), 2,72 - 2,65 (1H, m), 1,91 - 1,88 (2H, m), 1,62 - 1,52 (2H, m).

10 (Ejemplo 69) 5-{4-[4-Hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}-N,N-dimetil-2-(trifluorometil)benzamida

[Fórmula 180]



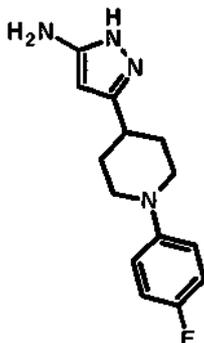
15 El compuesto del título (236 mg, rendimiento; 43 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 5-[4-(5-amino-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il]-N,N-dimetil-2-(trifluorometil)benzamida (400 mg, 1,05 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 102 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,29 (1H, s), 10,53 (1H, s), 7,53 (1H, d, J = 9 Hz), 7,08 (1H, d, J = 7 Hz), 6,87 (1H, s), 6,81 (1H, s), 4,14 - 4,01 (2H, m), 3,37 - 3,27 (1H, m), 3,05 - 2,68 (10H, m), 1,92 - 1,67 (4H, m);

20 EM (ESI) m / z: 520 (M + H)⁺.

(Ejemplo de Referencia 103) 3-[1-(4-Fluorofenil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina

[Fórmula 181]

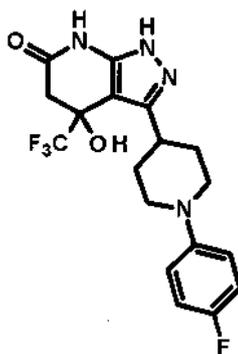


El compuesto del título (1,44 g, rendimiento; 84 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 1-(4-fluorofenil)piperidin-4-carboxilato de etilo (un compuesto que se describe en el folleto del documento WO2010/97576, 1,66 g, 6,61 mmol) en lugar de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo.

- 5 RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,15 (1H, s), 7,05 - 6,94 (4H, m), 5,21 (1H, s), 4,40 (1H, s a), 3,62 - 3,59 (2H, m), 2,68 (2H, td, J = 12, 2 Hz), 2,57 (1H, s a), 1,93 - 1,90 (2H, m), 1,70 - 1,60 (2H, m).

(Ejemplo 70) 3-[1-(4-Fluorofenil)piperidin-4-il]-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 182]



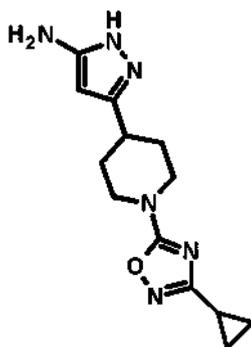
10

El compuesto del título (1,14 g, rendimiento; 52 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-[1-(4-fluorofenil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina (1,44 g, 5,53 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 103 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

- 15 RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,29 (1H, s), 10,51 (1H, s), 7,06 - 6,97 (4H, m), 6,72 (1H, s), 3,70 - 3,68 (2H, m), 3,13 - 3,05 (1H, m), 2,89 (1H, d, J = 16 Hz), 2,73 (1H, d, J = 16 Hz), 2,66 - 2,59 (2H, m), 1,95 - 1,72 (4H, m); EM (ESI) m / z: 399 (M + H) $^+$.

(Ejemplo de Referencia 104) 3-[1-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina

[Fórmula 183]

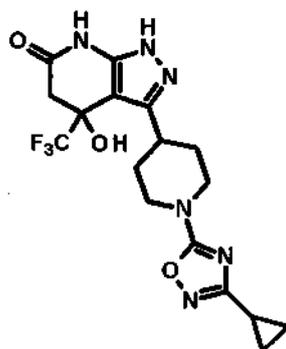


- 20 El compuesto del título (398 mg, rendimiento; 87 %) se obtuvo a través de una reacción a 100 °C de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 34 usando 5-cloro-3-ciclopropil-1,2,4-oxazol (240 mg, 1,66 mmol) en lugar de 3,6-dicloropiridazina.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,16 (1H, s), 5,19 (1H, s), 4,50 (1H, s), 3,94 - 3,91 (2H, m), 3,21 - 3,10 (3H, m), 2,74 - 2,66 (1H, m), 1,92 - 1,80 (2H, m), 1,68 - 1,47 (2H, m), 0,96 - 0,74 (4H, m).

- 25 (Ejemplo 71) 3-[1-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 184]



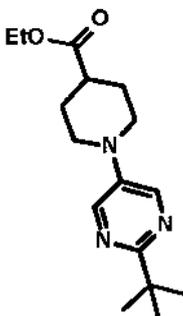
5 El compuesto del título (155 mg, rendimiento; 26 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-[1-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina (398 mg, 1,45 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 104 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,25 (1H, s), 10,52 (1H, s), 6,78 (1H, s), 4,06 - 3,98 (2H, m), 3,27 - 3,19 (1H, m), 3,16 - 3,11 (2H, m), 2,89 (1H, d, J = 17 Hz), 2,72 (1H, d, J = 17 Hz), 1,92 - 1,83 (2H, m), 1,81 - 1,65 (3H, m), 0,97 - 0,79 (4H, m);

10 EM (ESI) m / z: 413 (M + H) $^+$.

(Ejemplo de Referencia 105) 1-(2-terc-Butilpirimidin-5-il)piperidin-4-carboxilato de etilo

[Fórmula 185]



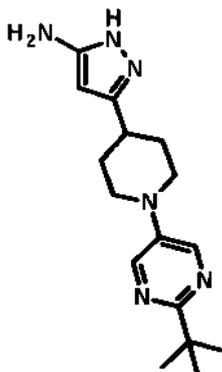
15 El compuesto del título (2,19 g, rendimiento; 65 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 13 usando 5-bromo-2-terc-butilpirimidina (2,50 g, 11,62 mmol) en lugar de 2-bromo-3-cloropiridina.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,35 (2H, s), 4,17 (2H, c, J = 7 Hz), 3,64 - 3,59 (2H, m), 2,89 - 2,82 (2H, m), 2,50 - 2,43 (1H, m), 2,09 - 2,01 (2H, m), 1,93 - 1,82 (2H, m), 1,38 (9H, s), 1,27 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 106) 3-[1-(2-terc-Butilpirimidin-5-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina

20

[Fórmula 186]

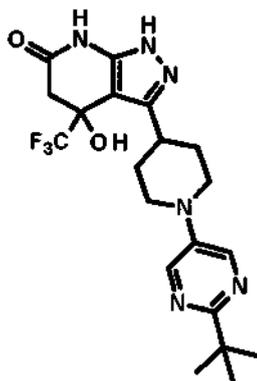


El compuesto del título (1,84 g, rendimiento; 81 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 1-(2-terc-butilpirimidin-5-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (2,19 g, 7,52 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 105 en lugar de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo.

- 5 RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,18 (1H, s), 8,45 (2H, s), 5,25 (1H, s), 4,36 (2H, s a), 3,80 - 3,77 (2H, m), 2,79 (2H, td, J = 12, 2 Hz), 2,69 - 2,58 (1H, m), 1,94 - 1,91 (2H, m), 1,68 - 1,60 (2H, m), 1,31 (9H, s).

(Ejemplo 72) 3-[1-(2-terc-Butilpirimidin-5-il)piperidin-4-il]-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 187]



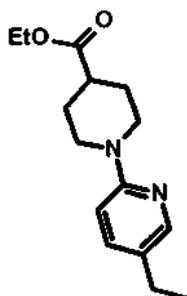
10

El compuesto del título (1,65 g, rendimiento; 61 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-[1-(2-terc-butilpirimidin-5-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina (1,84 g, 6,13 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 106 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

- 15 RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,30 (1H, s), 10,51 (1H, s), 8,47 (2H, s), 6,74 (1H, s), 3,89 - 3,87 (2H, m), 3,30 - 3,20 (1H, m), 2,90 (1H, d, J = 17 Hz), 2,79 - 2,70 (3H, m), 1,94 - 1,71 (4H, m), 1,32 (9H, s);
EM (ESI) m / z: 439 (M + H) $^+$.

(Ejemplo de Referencia 107) 1-(5-Etilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo

[Fórmula 188]



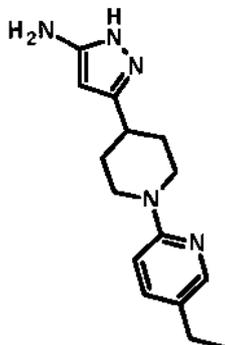
20

El compuesto del título (703 mg, rendimiento; 49 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 13 usando 2-bromo-5-etilpiridina (1,02 g, 5,48 mmol) en lugar de 2-bromo-3-cloropiridina.

- 25 RMN de ^1H (500 MHz, CDCl $_3$) δ : 8,03 (1H, d, J = 2 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 6,63 (1H, d, J = 8 Hz), 4,20 - 4,09 (4H, m), 2,94 - 2,88 (2H, m), 2,54 - 2,46 (3H, m), 2,01 - 1,97 (2H, m), 1,82 - 1,74 (2H, m), 1,26 (3H, t, J = 7 Hz), 1,19 (3H, t, J = 8 Hz).

(Ejemplo de Referencia 108) 3-[1-(5-Etilpiridin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina

[Fórmula 189]

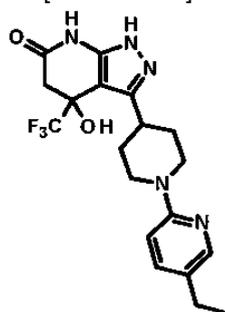


5 El compuesto del título (488 mg, rendimiento; 67 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 1-(5-etilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (703 mg, 2,68 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 107 en lugar de 1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,13 (1H, s a), 7,95 (1H, d, J = 2 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 9, 2 Hz), 6,78 (1H, d, J = 9 Hz), 5,18 (1H, s), 4,44 (2H, s a), 4,26 - 4,23 (2H, m), 2,81 (2H, td, J = 12, 2 Hz), 2,71 - 2,62 (1H, m), 2,46 (2H, c, J = 8 Hz), 1,88 - 1,85 (2H, m), 1,55 - 1,46 (2H, m), 1,12 (3H, t, J = 8 Hz).

10 (Ejemplo 73) 3-[1-(5-Etilpiridin-2-il)piperidin-4-il]-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 190]

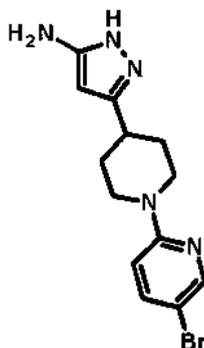


15 El compuesto del título (300 mg, rendimiento; 41 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-[1-(5-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina (488 mg, 1,80 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 108 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,24 (1H, s), 10,50 (1H, s), 7,97 (1H, d, J = 2 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 9, 2 Hz), 6,81 (1H, d, J = 9 Hz), 6,73 (1H, s), 4,38 (2H, d, J = 10 Hz), 3,20 (1H, t, J = 12 Hz), 2,90 (1H, d, J = 16 Hz), 2,78 - 2,68 (3H, m), 2,49 - 2,43 (2H, m), 1,91 - 1,83 (1H, m), 1,80 - 1,61 (3H, m), 1,13 (3H, t, J = 8 Hz);
EM (ESI) m / z: 410 (M + H) $^+$.

(Ejemplo de Referencia 109) 3-[1-(5-Bromopiridin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina

[Fórmula 191]

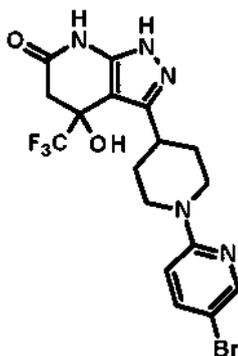


El compuesto del título (440 mg, rendimiento; 80 %) se obtuvo a través de una reacción a 80 °C de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 34 usando 5-bromo-2-fluoropiridina (310 mg, 1,70 mmol) en lugar de 3,6-dicloropiridazina.

5 RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,12 (1H, s), 8,15 (1H, d, J = 3 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 6,85 (1H, d, J = 9 Hz), 5,18 (1H, s), 4,43 (2H, s a), 4,29 - 4,25 (2H, m), 2,92 - 2,87 (2H, m), 2,74 - 2,70 (1H, m), 1,89 - 1,85 (2H, m), 1,53 - 1,45 (2H, m).

(Ejemplo 74) 3-[1-(5-Bromopiridin-2-il)piperidin-4-il]-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 192]



10

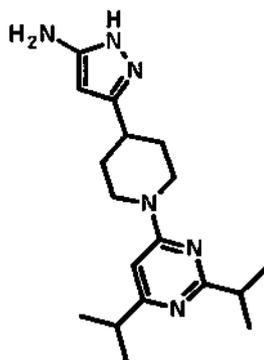
El compuesto del título (275 mg, rendimiento; 44 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-[1-(5-bromopiridin-2-il)piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina (440 mg, 1,37 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 109 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

15 RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,20 (1H, s), 10,48 (1H, s), 8,16 (1H, d, J = 2 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 9, 2 Hz), 6,87 (1H, d, J = 9 Hz), 6,73 (1H, s), 4,40 (2H, d, J = 11 Hz), 3,29 - 3,21 (1H, m), 2,89 (1H, d, J = 17 Hz), 2,86 - 2,79 (2H, m), 2,72 (1H, d, J = 17 Hz), 1,86 (1H, d, J = 11 Hz), 1,77 - 1,60 (3H, m); EM (ESI) m / z: 460 (M + H) $^+$.

(Ejemplo de Referencia 110) 3-[1-[2,6-di(Propan-2-il)pirimidin-4-il]piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina

20

[Fórmula 193]

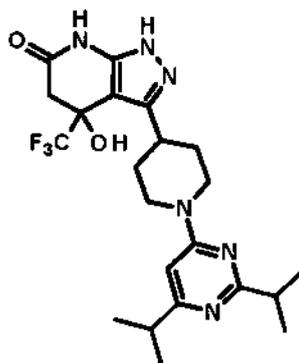


El compuesto del título (614 mg, rendimiento; 83 %) se obtuvo a través de una reacción a 85 °C de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 34 usando 4-cloro-2,6-di(propan-2-il)pirimidina (600 mg, 3,02 mmol) en lugar de 3,6-dicloropiridazina.

25 RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,14 (1H, s), 6,46 (1H, s), 5,19 (1H, s), 4,53 - 4,36 (4H, m), 2,94 - 2,80 (3H, m), 2,77 - 2,71 (2H, m), 1,92 - 1,85 (2H, m), 1,50 - 1,42 (2H, m), 1,19 (6H, d, J = 7 Hz), 1,17 (6H, d, J = 7 Hz).

(Ejemplo 75) 3-[1-[2,6-di(Propan-2-il)pirimidin-4-il]piperidin-4-il]-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 194]

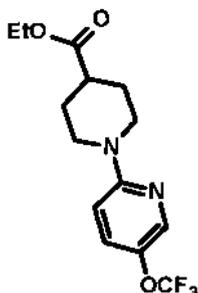


- 5 El compuesto del título (243 mg, rendimiento; 28 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-{1-[2,6-di(propan-2-il)pirimidin-4-il]piperidin-4-il}-1H-pirazol-5-amina (614 mg, 1,87 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 110 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,19 (1H, s), 10,50 (1H, s), 6,75 (1H, s), 6,48 (1H, s), 4,61 (2H, s), 2,91 - 2,71 (6H, m), 1,93 - 1,86 (1H, m), 1,78 - 1,56 (3H, m), 1,20 (6H, d, J = 7 Hz), 1,18 (6H, d, J = 7 Hz);
EM (ESI) m / z: 467 (M + H) $^+$.

- 10 (Ejemplo de Referencia 111) 1-[5-(Trifluorometoxi)piridin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo

[Fórmula 195]

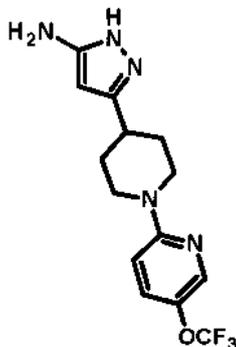


- 15 El compuesto del título (1,07 g, rendimiento; 74 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 13 usando 2-bromo-5-(trifluorometoxi)piridina (1,10 g, 4,55 mmol) en lugar de 2-bromo-3-cloro-piridina.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,09 (1H, d, J = 3 Hz), 7,35 - 7,33 (1H, m), 6,63 (1H, d, J = 9 Hz), 4,22 - 4,13 (4H, m), 3,03 - 2,96 (2H, m), 2,57 - 2,50 (1H, m), 2,03 - 1,97 (2H, m), 1,81 - 1,72 (2H, m), 1,27 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 112) 3-{1-[5-(Trifluorometoxi)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1H-pirazol-5-amina

[Fórmula 196]



20

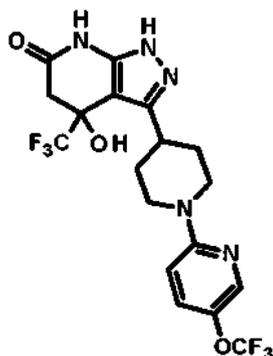
El compuesto del título (1,13 g, rendimiento; 130 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 4 usando 1-[5-(trifluorometoxi)piridin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo (1,07 g, 3,36 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 111 en lugar de 1-(6-

metilpiridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,14 (1H, s), 8,92 (1H, s), 8,13 (1H, d, J = 3 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 9, 2 Hz), 6,92 (1H, d, J = 9 Hz), 5,20 (1H, s), 4,41 - 4,10 (4H, m), 2,95 - 2,90 (2H, m), 2,72 (1H, s), 1,90 - 1,87 (2H, m), 1,55 - 1,47 (2H, m).

- 5 (Ejemplo 76) 4-Hidroxi-3-[1-[5-(trifluorometoxi)piridin-2-il]piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 197]

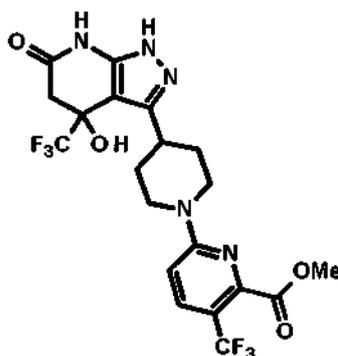


- 10 El compuesto del título (560 mg, rendimiento; 32 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 usando 3-[1-[5-(trifluorometoxi)piridin-2-il]piperidin-4-il]-1H-pirazol-5-amina (1,13 g, 4,36 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 112 en lugar de 3-(1-fenilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-5-amina.

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,22 (1H, s), 10,50 (1H, s), 8,15 (1H, d, J = 3 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 6,95 (1H, d, J = 9 Hz), 6,73 (1H, s), 4,47 - 4,43 (2H, m), 3,31 - 3,21 (1H, m), 2,93 - 2,81 (3H, m), 2,73 (1H, d, J = 16 Hz), 1,91 - 1,85 (1H, m), 1,78 - 1,60 (3H, m);
EM (ESI) m / z: 382 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 77) 6-[4-[4-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il]-3-(trifluorometil)piridin-2-carboxilato de metilo

[Fórmula 198]



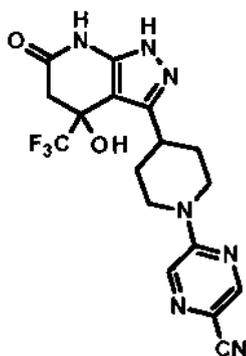
- 20 El compuesto del título (132 mg, rendimiento; 59 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 43 usando 6-cloro-3-(trifluorometil)piridin-2-carboxilato de metilo (160 mg, 0,668 mmol) en lugar de 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina.

- 25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,21 (1H, s), 10,51 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 9 Hz), 7,11 (1H, d, J = 9 Hz), 6,77 (1H, s), 4,55 (2H, d, J = 13 Hz), 3,86 (3H, s), 3,04 - 2,84 (4H, m), 2,72 (1H, d, J = 16 Hz), 1,94 - 1,87 (1H, m), 1,77 - 1,58 (3H, m);
EM (ESI) m / z: 508 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 78) 5-[4-[4-Hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il]pirazina-2-carbonitrilo

30

[Fórmula 199]

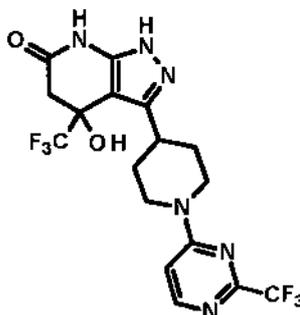


5 El compuesto del título (70 mg, rendimiento; 39 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 43 usando 5-cloropirazina-2-carbonitrilo (93 mg, 0,666 mmol) en lugar de 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,20 (1H, s), 10,53 (1H, s), 8,59 (1H, d, J = 2 Hz), 8,50 (1H, d, J = 2 Hz), 6,79 (1H, s), 4,65 (2H, s a), 3,33 - 3,27 (1H, m), 3,13 - 3,02 (2H, m), 2,90 (1H, d, J = 16 Hz), 2,73 (1H, d, J = 16 Hz), 1,98 - 1,91 (1H, m), 1,81 - 1,62 (3H, m);
EM (ESI) m / z: 406 (M-H).

10 (Ejemplo 79) 4-Hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 200]



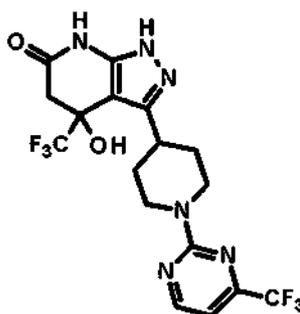
15 El compuesto del título (165 mg, rendimiento; 79 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 43 usando 4-cloro-2-(trifluorometil)pirimidina (145 mg, 0,794 mmol) en lugar de 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,19 (1H, s), 10,52 (1H, s), 8,34 (1H, d, J = 6 Hz), 7,12 (1H, d, J = 6 Hz), 6,78 (1H, s), 4,60 (2H, s a) 3,09 - 2,96 (3H, m), 2,90 (1H, d, J = 16 Hz), 2,73 (1H, d, J = 16 Hz), 1,98 - 1,90 (1H, m), 1,81 - 1,62 (3H, m);

20 EM (ESI) m / z: 451 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 80) 4-Hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 201]

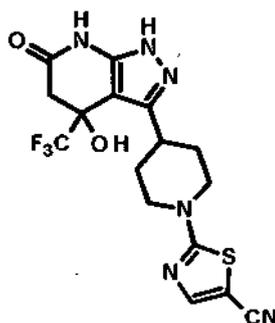


El compuesto del título (142 mg, rendimiento; 60 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 43 usando 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina (180 mg, 0,986 mmol) en lugar de 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina.

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,18 (1H, s), 10,51 (1H, s), 8,70 (1H, d, J = 5 Hz), 7,01 (1H, d, J = 5 Hz), 6,78 (1H, s), 4,80 (2H, s a), 3,34 - 3,26 (1H, m), 3,03 - 2,86 (3H, m), 2,73 (1H, d, J = 16 Hz), 1,95 - 1,58 (4H, m);
EM (ESI) m / z: 451 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 81) 2-{4-[4-Hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}-1,3-tiazol-5-carbonitrilo

[Fórmula 202]



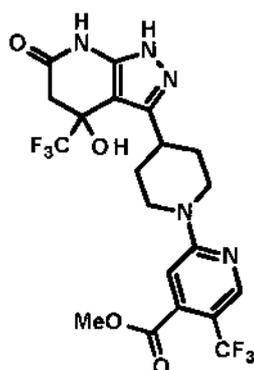
10

El compuesto del título (95 mg, rendimiento; 52 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 43 usando 2-clorotiazol-5-carbonitrilo (100 mg, 0,692 mmol) en lugar de 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina.

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,26 (1H, s), 10,53 (1H, s), 8,03 (1H, s), 6,78 (1H, s), 4,13 - 4,00 (2H, m), 3,33 - 3,21 (3H, m), 2,90 (1H, d, J = 17 Hz), 2,72 (1H, d, J = 16 Hz), 1,98 - 1,70 (4H, m);
EM (ESI) m / z: 411 (M-H) $^-$.

(Ejemplo 82) 2-{4-[4-Hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}-5-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de metilo

[Fórmula 203]



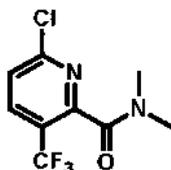
20

El compuesto del título (82 mg, rendimiento; 43 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 43 usando 2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de metilo (128 mg, 0,376 mmol) en lugar de 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina.

25 RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,19 (1H, s), 10,50 (1H, s), 8,49 (1H, s), 7,18 (1H, s), 6,75 (1H, s), 4,61 (2H, s a), 3,87 (3H, s), 3,36 - 3,27 (1H, m), 3,04 - 2,98 (2H, m), 2,89 (1H, d, J = 16 Hz), 2,73 (1H, d, J = 16 Hz), 1,92 - 1,89 (1H, m), 1,76 - 1,59 (3H, m);
EM (ESI) m / z: 508 (M + H) $^+$.

(Ejemplo de Referencia 113) 6-Cloro-N,N-dimetil-3-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

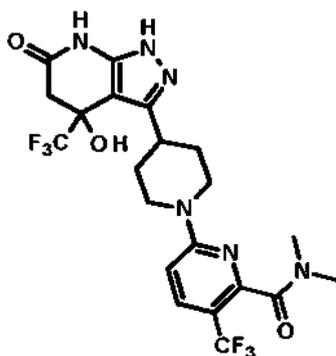
[Fórmula 204]



- Se añadieron EDC (650 mg, 3,39 mmol) y dimetilamina (solución 2,0 M en THF, 2,30 ml, 4,60 mmol) a temperatura ambiente a una solución de ácido 6-cloro-3-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico (516 mg, 2,29 mmol) en diclorometano (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Una solución acuosa de cloruro de amonio saturado se añadió a la solución de reacción, seguido de la extracción con diclorometano. La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluto: hexano / acetato de etilo = 100 / 0 - 70 / 30 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (246 mg, rendimiento; 43 %).
- 10 RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,02 (1H, d, J = 8 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8 Hz), 3,18 (3H, s), 2,89 (3H, s).

(Ejemplo 83) 6-{4-[4-Hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}-N,N-dimetil-3-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

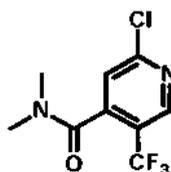
[Fórmula 205]



- 15 El compuesto del título (113 mg, rendimiento; 34 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 43 usando 6-cloro-N,N-dimetil-3-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (246 mg, 0,973 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 113 en lugar de 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina.
- 20 RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12,22 (1H, s), 10,50 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 9 Hz), 7,01 (1H, d, J = 9 Hz), 6,76 (1H, s), 4,54 (2H, d, J = 13 Hz), 3,33 - 3,27 (1H, m), 3,01 - 2,92 (5H, m), 2,89 (1H, d, J = 17 Hz), 2,77 (3H, s), 2,73 (1H, d, J = 17 Hz), 1,91 - 1,89 (1H, m), 1,76 - 1,61 (3H, m);
EM (ESI) m / z: 521 (M + H) $^+$.

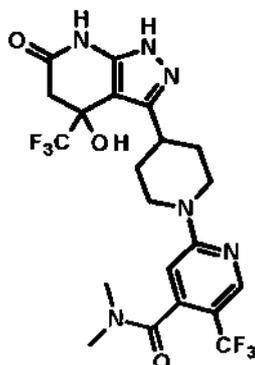
(Ejemplo de Referencia 114) 2-Cloro-N,N-dimetil-5-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida

[Fórmula 206]



- 25 El compuesto del título (170 mg, rendimiento; 25 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 113 usando ácido 2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-carboxílico (610 mg, 2,70 mmol) en lugar de ácido 6-cloro-3-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico.
- RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,73 (1H, s), 7,33 (1H, s), 3,14 (3H, s), 2,84 (3H, s).
- 30 (Ejemplo 84) 2-{4-[4-Hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}-N,N-dimetil-5-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida

[Fórmula 207]



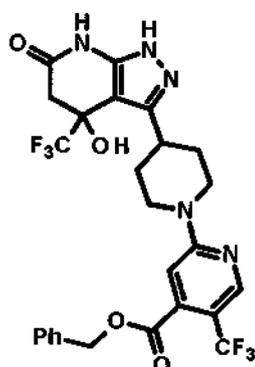
El compuesto del título (18 mg, rendimiento; 8 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 43 usando 2-cloro-N,N-dimetil-5-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida (170 mg, 0,673 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 114 en lugar de 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,22 (1H, s), 10,51 (1H, s), 8,45 (1H, s), 6,90 (1H, s), 6,76 (1H, s), 4,62 (2H, d, J = 38 Hz), 3,33 - 3,30 (1H, m), 3,06 - 2,93 (5H, m), 2,90 (1H, d, J = 17 Hz), 2,79 (3H, s), 2,73 (1H, d, J = 17 Hz), 1,93 - 1,55 (4H, m);

EM (ESI) m / z: 521 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 85) 2-[4-(4-Hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidin-1-il]-5-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de bencilo

[Fórmula 208]



15 Un producto (2,94 g) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 9 usando ácido 2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-carboxílico (2,00 g, 8,87 mmol) en lugar de ácido 1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-carboxílico y bromuro de bencilo (1,00 ml, 8,42 mmol) en lugar de yoduro de metilo.

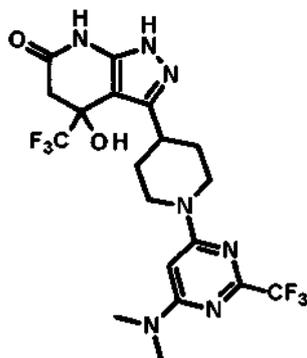
20 El compuesto del título (210 mg, rendimiento; 44 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 43 usando el producto obtenido (400 mg) en lugar de 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,18 (1H, s), 10,50 (1H, s), 8,49 (1H, s), 7,46 - 7,35 (5H, m), 7,19 (1H, s), 6,76 (1H, s), 5,34 (2H, s), 4,66 - 4,55 (2H, m), 3,03 - 2,96 (3H, m), 2,89 (1H, d, J = 17 Hz), 2,73 (1H, d, J = 17 Hz), 1,91 - 1,89 (1H, m), 1,75 - 1,60 (3H, m);

25 EM (ESI) m / z: 584 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 86) 3-{1-[6-(Dimetilamino)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-il}-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 209]

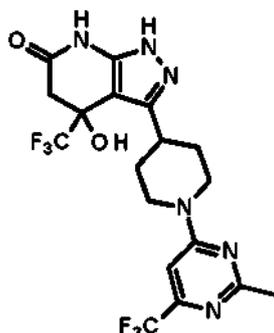


El compuesto del título (91 mg, rendimiento; 28 %) se obtuvo a través de una reacción a 80 °C de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 43 usando 6-cloro-N,N-dimetil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (150 mg, 0,665 mmol) en lugar de 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,20 (1H, s), 10,51 (1H, s), 6,76 (1H, s), 5,84 (1H, s), 4,52 (2H, s a), 3,31 - 3,24 (1H, m), 3,05 (6H, s), 2,92 - 2,83 (3H, m), 2,73 (1H, d, J = 16 Hz), 1,90 - 1,88 (1H, m), 1,76 - 1,59 (3H, m); EM (ESI) m / z: 494 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 87) 4-Hidroxi-3-{1-[2-metil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-il}-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 210]

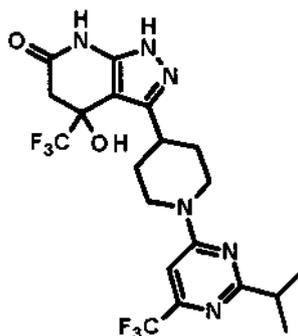


El compuesto del título (82 mg, rendimiento; 27 %) se obtuvo a través de una reacción a 50 °C de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 43 usando 4-cloro-2-metil-6-trifluorometilpirimidina (160 mg, 0,814 mmol) en lugar de 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,18 (1H, s), 10,52 (1H, s), 7,14 (1H, s), 6,78 (1H, s), 4,50 (2H, s a), 3,30 - 3,23 (1H, m), 2,98 (2H, s a), 2,90 (1H, d, J = 17 Hz), 2,73 (1H, d, J = 17 Hz), 2,41 (3H, s), 1,93 - 1,91 (1H, m), 1,79 - 1,58 (3H, m); EM (ESI) m / z: 465 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 88) 4-Hidroxi-3-{1-[2-(propan-2-il)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-il}-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 211]

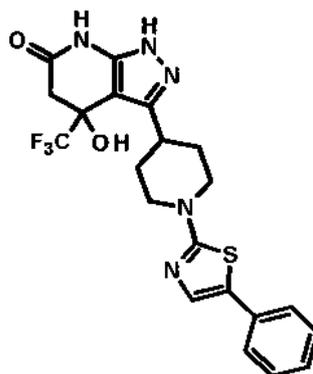


El compuesto del título (125 mg, rendimiento; 54 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 43 usando 4-cloro-2-(propan-2-il)-6-(trifluorometil)pirimidina (140 mg, 0,623 mmol) en lugar de 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina.

5 RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,17 (1H, s), 10,51 (1H, s), 7,13 (1H, s), 6,78 (1H, s), 4,60 (2H, s a), 3,29 - 3,22 (1H, m), 3,07 - 2,87 (4H, m), 2,73 (1H, d, J = 16 Hz), 1,94 - 1,92 (1H, m), 1,79 - 1,60 (3H, m), 1,23 (6H, d, J = 7 Hz); EM (ESI) m / z: 493 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 89) 4-Hidroxi-3-[1-(5-fenil-1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 212]



10

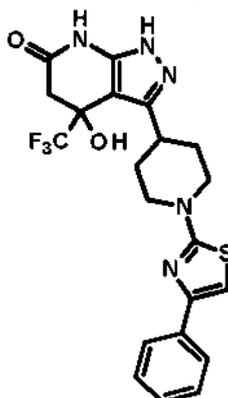
El compuesto del título (41 mg, rendimiento; 13 %) se obtuvo a través de una reacción a 100 °C de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 43 usando 2-cloro-5-feniltiazol (150 mg, 0,767 mmol) en lugar de 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina.

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,30 (1H, s), 10,53 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,48 (2H, d, J = 7 Hz), 7,36 (2H, t, J = 8 Hz), 7,22 (1H, t, J = 7 Hz), 6,79 (1H, s), 4,11 - 4,01 (2H, m), 3,29 - 3,22 (1H, m), 3,12 (2H, t, J = 12 Hz), 2,90 (1H, d, J = 16 Hz), 2,73 (1H, d, J = 16 Hz), 2,00 - 1,71 (4H, m); EM (ESI) m / z: 464 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 90) 4-Hidroxi-3-[1-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

20

[Fórmula 213]

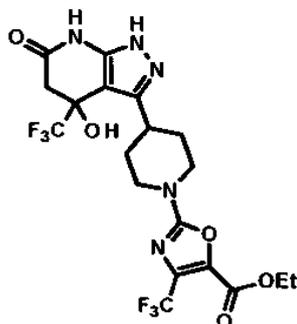


El compuesto del título (16 mg, rendimiento; 5 %) se obtuvo a través de una reacción a 100 °C de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 43 usando 2-cloro-4-feniltiazol (145 mg, 0,741 mmol) en lugar de 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina.

25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,28 (1H, s), 10,50 (1H, s), 7,84 (2H, d, J = 7 Hz), 7,36 (2H, t, J = 8 Hz), 7,29 - 7,22 (2H, m), 6,77 (1H, s), 4,08 (2H, d, J = 12 Hz), 3,08 (3H, t, J = 12 Hz), 2,88 (1H, d, J = 17 Hz), 2,71 (1H, d, J = 17 Hz), 1,99 - 1,70 (4H, m); EM (ESI) m / z: 464 (M + H) $^+$.

30 (Ejemplo 91) 2-{4-[4-Hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}-4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo

[Fórmula 214]

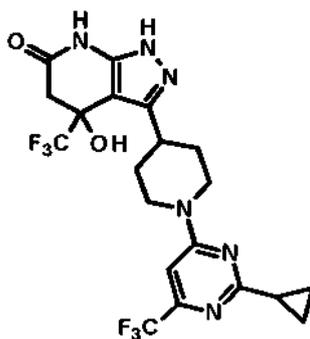


- 5 El compuesto del título (43 mg, rendimiento; 20 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 43 usando 2-cloro-4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (130 mg, 0,534 mmol) en lugar de 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,23 (1H, s), 10,51 (1H, s), 6,77 (1H, s), 4,28 (2H, c, J = 7 Hz), 4,09 (2H, d, J = 13 Hz), 3,21 - 3,12 (3H, m), 2,87 (1H, d, J = 16 Hz), 2,70 (1H, d, J = 16 Hz), 1,93 - 1,91 (1H, m), 1,81 - 1,66 (3H, m), 1,25 (3H, t, J = 7 Hz);
EM (ESI) m / z: 512 (M + H) $^+$.

- 10 (Ejemplo 92) 3-{1-[2-Ciclopropil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-il}-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 215]



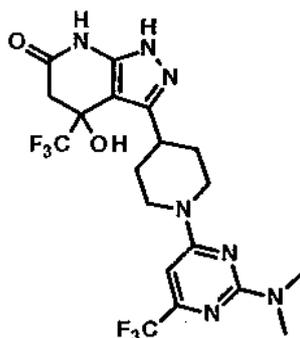
- 15 El compuesto del título (146 mg, rendimiento; 65 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 43 usando 4-cloro-2-ciclopropil-6-(trifluorometil)pirimidina (140 mg, 0,629 mmol) en lugar de 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,14 (1H, s), 10,48 (1H, s), 7,04 (1H, s), 6,75 (1H, s), 4,69 (2H, s a), 3,27 - 3,20 (1H, m), 3,01 - 2,87 (2H, m), 2,87 (1H, d, J = 17 Hz), 2,70 (1H, d, J = 17 Hz), 2,03 - 1,97 (1H, m), 1,89 - 1,87 (1H, m), 1,74 - 1,55 (3H, m), 0,96 - 0,92 (4H, m);

- 20 EM (ESI) m / z: 491 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 93) 3-{1-[2-(Dimetilamino)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-il}-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 216]

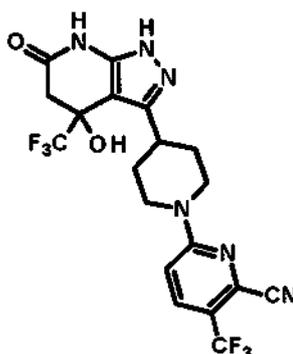


El compuesto del título (135 mg, rendimiento; 64 %) se obtuvo a través de una reacción a 50 °C de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 43 usando 4-cloro-N,N-dimetil-6-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (140 mg, 0,621 mmol) en lugar de 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina.

5 RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,18 (1H, s), 10,50 (1H, s), 6,75 (1H, s), 6,49 (1H, s), 4,58 (2H, s a), 3,33 - 3,26 (1H, m), 3,08 (6H, s), 2,97 - 2,87 (3H, m), 2,73 (1H, d, J = 17 Hz), 1,91 - 1,88 (1H, m), 1,76 - 1,58 (3H, m); EM (ESI) m / z: 491 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 94) 6-{4-[4-Hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}-3-(trifluoro)piridin-2-carbonitrilo

[Fórmula 217]



10

Se añadieron N,N-diisopropiletilamina (89,8 μl , 0,528 mmol) y 6-fluoro-3-(trifluorometil)piridin-2-carbonitrilo (un compuesto que se describe en el folleto del documento US2008/275057, 136 mg, 0,660 mmol) a una solución de clorhidrato de 4-hidroxi-3-(piperidin-4-il)-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (150 mg, 0,440 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 60 en dimetil sulfóxido (0,5 ml), y la mezcla se agitó al tiempo que se irradiaba con microondas a 60 °C durante 20 minutos usando Initiator(R) fabricado por Biotage Japan Ltd. La solución de reacción se vertió en agua, seguido de la extracción con acetato de etilo dos veces. La fase orgánica obtenida se lavó con agua y salmuera en este orden y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluto: hexano / acetato de etilo = gradiente de 88 / 12 - 0 / 100] para obtener el compuesto del título (43,1 mg, rendimiento; 21 %).

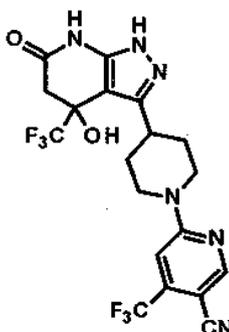
15

20

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 12,19 (1H, s), 10,51 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 9 Hz), 7,32 (1H, d, J = 9 Hz), 6,77 (1H, s), 4,56 - 4,54 (2H, m), 3,38 - 3,27 (1H, m), 3,09 - 2,98 (2H, m), 2,90 (1H, d, J = 17 Hz), 2,73 (1H, d, J = 17 Hz), 1,97 - 1,60 (4H, m); EM (ESI) m / z: 475 (M + H) $^+$.

25 (Ejemplo 95) 6-{4-[4-Hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}-4-(trifluorometil)piridin-3-carbonitrilo

[Fórmula 218]



30

El compuesto del título (38,4 mg, rendimiento; 18 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 94 usando 6-cloro-4-(trifluorometil)piridin-3-carbonitrilo (un compuesto que se describe en el folleto del documento WO2006/68618, 136 mg, 0,66 mmol) en lugar de 6-fluoro-3-(trifluorometil)piridin-2-carbonitrilo y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno (78,8 μl , 0,528 mmol) en lugar de N,N-diisopropiletilamina.

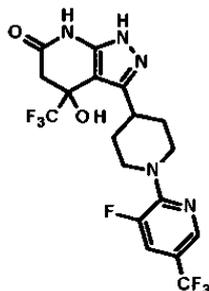
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 12,18 (1H, s), 10,51 (1H, s), 8,72 (1H, s), 7,33 (1H, s), 6,76 (1H, s), 4,71 (2H, s a), 3,41 -

3,30 (1H, m), 3,14 - 3,02 (2H, m), 2,90 (1H, d, J = 17 Hz), 2,73 (1H, d, J = 17 Hz), 1,98 - 1,90 (1H, m), 1,80 - 1,60 (3H, m);

EM (ESI) m / z: 475 (M + H)⁺.

- 5 (Ejemplo 96) 3-{1-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 219]



- 10 El compuesto del título (90 mg, rendimiento; 44 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 95 usando 2,3-difluoro-5-(trifluorometil)piridina (121 mg, 0,66 mmol) en lugar de 6-cloro-4-(trifluorometil)piridin-3-carbonitrilo.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,23 (1H, s), 10,50 (1H, s), 8,39 - 8,35 (1H, m), 7,94 (1H, dd, J = 14, 2 Hz), 6,75 (1H, s), 4,44 - 4,35 (2H, m), 3,35 - 3,25 (1H, m), 3,09 - 3,00 (2H, m), 2,90 (1H, d, J = 17 Hz), 2,73 (1H, d, J = 17 Hz), 1,96 - 1,71 (4H, m);

EM (ESI) m / z: 468 (M + H)⁺.

- 15 (Ejemplo de Referencia 115) Trifluoroacetato de 4-hidroxi-3-(piperidin-4-il)-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 220]

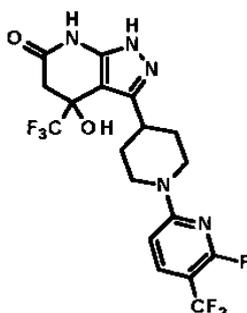


- 20 La reacción se realizó de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo de Referencia 60 usando ácido trifluoroacético (3,0 ml) en lugar de ácido clorhídrico y cloruro de metileno (4,5 ml) en lugar de 1,4-dioxano. La solución de reacción se añadió gota a gota a dietil éter (50 ml), y el precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (1,31 g, rendimiento; 60 %).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,45 (1H, s), 10,57 (1H, s), 8,71 (1H, s), 8,35 (1H, s), 6,84 (1H, s), 3,41 - 3,19 (2H, m), 3,07 - 2,95 (2H, m), 2,91 (1H, d, J = 16 Hz), 2,73 (1H, d, J = 16 Hz), 2,06 - 2,03 (1H, m), 1,93 - 1,71 (4H, m).

- 25 (Ejemplo 97) 3-{1-[6-Fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 221]



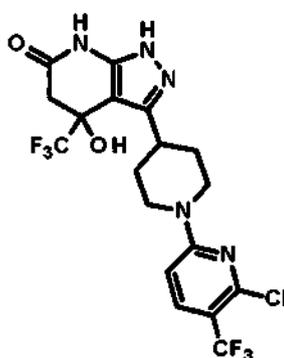
El compuesto del título (313 mg, rendimiento; 93 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 43 usando trifluoroacetato de 4-hidroxi-3-(piperidin-4-il)-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (300 mg, 0,717 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 115 en lugar de clorhidrato de 4-hidroxi-3-(piperidin-4-il)-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona y 2,6-difluoro-3-(trifluorometil)piridina (160 mg, 0,874 mmol) en lugar de 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,19 (1H, s), 10,50 (1H, s), 7,91 (1H, t, J = 10 Hz), 6,86 (1H, d, J = 9 Hz), 6,76 (1H, s), 4,47 - 4,45 (2H, m), 3,32 - 3,28 (1H, m), 3,01 (2H, t, J = 12 Hz), 2,90 (1H, d, J = 17 Hz), 2,73 (1H, d, J = 17 Hz), 1,92 - 1,90 (1H, m), 1,78 - 1,59 (3H, m);

EM (ESI) m / z: 468 (M + H) $^+$.

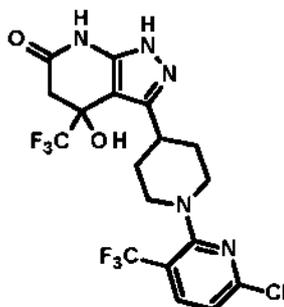
(Ejemplo 98) 3-{1-[6-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (a la que se hace referencia, en lo sucesivo en el presente documento, como compuesto 98-a)

[Fórmula 222]



y 3-{1-[6-cloro-3-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (a la que se hace referencia, en lo sucesivo en el presente documento, como compuesto 98-b)

[Fórmula 223]



El compuesto del título 98-a (17 mg, rendimiento; 5 %) y compuesto 98-b (318 mg, rendimiento; 92 %) se obtuvieron a través de una reacción a 50 °C de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 97 usando 2,6-dicloro-3-(trifluorometil)piridina (190 mg, 0,880 mmol) en lugar de 2,6-difluoro-3-(trifluorometil)piridina.

Compuesto 98-a

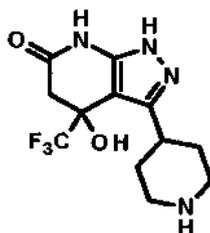
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,33 (1H, s), 10,51 (1H, s), 8,07 (1H, d, J = 8 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8 Hz), 6,76 (1H, s), 3,79 - 3,76 (2H, m), 3,32 - 3,16 (1H, m), 3,02 - 2,86 (3H, m), 2,72 (1H, d, J = 16 Hz), 2,00 - 1,71 (4H, m); EM (ESI) m / z: 482 (M-H) $^-$.

Compuesto 98-b

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,20 (1H, s), 10,51 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 9 Hz), 6,94 (1H, d, J = 9 Hz), 6,79 (1H, s), 4,51 - 4,48 (2H, m), 3,44 - 3,38 (1H, m), 3,06 - 2,95 (2H, m), 2,90 (1H, d, J = 16 Hz), 2,73 (1H, d, J = 16 Hz), 1,93 - 1,90 (1H, m), 1,78 - 1,59 (3H, m); EM (ESI) m / z: 484 (M + H) $^+$.

(Ejemplo de Referencia 116) 4-Hidroxi-3-(piperidin-4-il)-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 224]

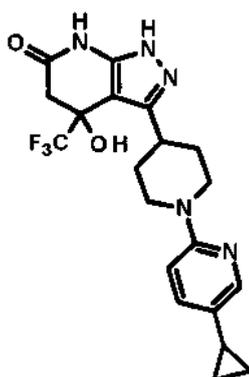


- 5 Se añadió N,N-diisopropilamina (9,37 ml, 55,1 mmol) gota a gota a 0 °C a una solución de trifluoroacetato de 4-hidroxi-3-(piperidin-4-il)-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazo[3,4-b]piridin-6-ona (19,2 g, 45,9 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 115 en etanol (200 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió diclorometano (600 ml) a la misma, y la mezcla se agitó durante 1 hora. A continuación, el precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (12,6 g, rendimiento; 91 %).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 12,22 (1H, s), 10,46 (1H, s), 6,63 (1H, s), 3,07 - 2,95 (3H, m), 2,87 (1H, d, J = 17 Hz), 2,71 (1H, d, J = 17 Hz), 2,50 - 2,44 (2H, m), 1,77 - 1,50 (4H, m).

- 10 (Ejemplo 99) 3-[1-(5-Ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-4-il]-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 225]



- 15 Se añadieron peróxido de hidrógeno y urea (301 mg, 3,20 mmol) y anhídrido trifluoroacético (426 μl , 3,04 mmol) a una solución de 5-ciclopropil-2-fluoropiridina (un compuesto que se describe en el folleto del documento WO2008/76705, 209 mg, 1,52 mmol) en diclorometano (3 ml), y la mezcla se agitó durante una noche. La solución de reacción se diluyó con diclorometano, a continuación se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado, una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10 %, y salmuera en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida.

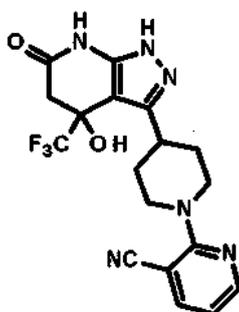
- 20 Una solución del residuo obtenido, 4-hidroxi-3-(piperidin-4-il)-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazo[3,4-b]piridin-6-ona (385 mg, 1,27 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 116, y N,N-diisopropilamina (323 μl , 1,90 mmol) en dimetil sulfóxido (3 ml) se agitó al tiempo que se irradiaba con microondas a 60 °C durante 1,5 horas usando Initiator(R) fabricado por Biotage Japan Ltd. La solución de reacción se vertió en agua, y el precipitado se recogió por filtración y se secó a 60 °C a presión reducida para obtener un producto en bruto (345 mg).

- 30 Una suspensión de una porción (140 mg) del producto en bruto obtenido e hierro (71,5 mg, 1,28 mmol) en ácido acético (5 ml) se agitó a 70 °C durante 1 horas y 50 minutos. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y se añadió acetato de etilo al residuo. El sólido resultante se separó por filtración. El filtrado se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado y salmuera en este orden y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [columna de NH - gel de sílice, eluto: acetato de etilo / metanol = 95 / 5 - 80 / 20 (gradiente)] y se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice [eluto: hexano / acetato de etilo = 88 / 12 - 0 / 100 (gradiente)] para obtener el compuesto del título (37,2 mg, rendimiento; 14 %).

- 35 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 12,22 (1H, s), 10,49 (1H, s), 7,96 (1H, d, J = 2 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 9, 2 Hz), 6,77 (1H, d, J = 9 Hz), 6,72 (1H, s), 4,41 - 4,32 (2H, m), 3,25 - 3,15 (1H, m), 2,89 (1H, d, J = 16 Hz), 2,76 - 2,68 (2H, m), 2,72 (1H, d, J = 16 Hz), 1,90 - 1,62 (4H, m), 1,30 - 1,20 (1H, m), 0,88 - 0,83 (2H, m), 0,60 - 0,54 (2H, m); EM (ESI) m / z: 422 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 100) 2-{4-[4-Hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}piridin-3-carbonitrilo

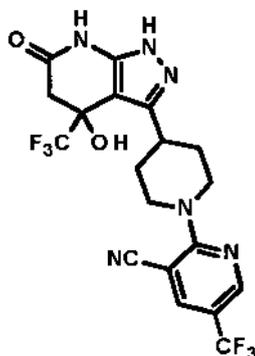
[Fórmula 226]



- 5 El compuesto del título (107 mg, rendimiento; 54 %) se obtuvo a través de una reacción a 60 °C de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 43 usando 4-hidroxi-3-(piperidin-4-il)-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahydro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (150 mg, 0,493 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 116 en lugar de clorhidrato de 4-hidroxi-3-(piperidin-4-il)-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahydro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona y 2-fluoropiridin-3-carbonitrilo (72,2 mg, 0,592 mmol) en lugar de 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina.
- 10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 12,30 (1H, s), 10,51 (1H, s), 8,42 (1H, dd, J = 5, 2 Hz), 8,07 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 8, 5 Hz), 6,75 (1H, s), 4,45 - 4,36 (2H, m), 3,31 - 3,22 (1H, m), 3,08 - 2,97 (2H, m), 2,90 (1H, d, J = 17 Hz), 2,73 (1H, d, J = 17 Hz), 1,98 - 1,74 (4H, m);
EM (ESI) m / z: 407 (M + H) $^+$.

- (Ejemplo 101) 2-{4-[4-Hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}-5-(trifluorometil)piridin-3-carbonitrilo
- 15

[Fórmula 227]

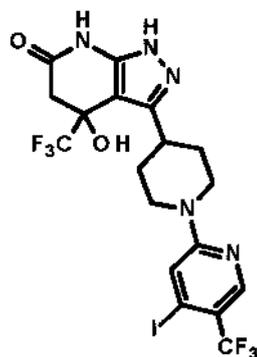


- El compuesto del título (150 mg, rendimiento; 48 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 100 usando 2-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-3-carbonitrilo (un compuesto que se describe en el folleto del documento WO2005/105092, 163 mg, 0,789 mmol) en lugar de 2-fluoropiridin-3-carbonitrilo.
- 20

- RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 12,27 (1H, s), 10,52 (1H, s), 8,73 - 8,72 (1H, m), 8,53 - 8,52 (1H, m), 6,77 (1H, s), 4,72 - 4,62 (2H, m), 3,40 - 3,30 (1H, m), 3,24 - 3,15 (2H, m), 2,91 (1H, d, J = 17 Hz), 2,73 (1H, d, J = 17 Hz), 2,01 - 1,75 (4H, m);
EM (ESI) m / z: 475 (M + H) $^+$.
- 25

(Ejemplo 102) 4-Hidroxi-3-{1-[4-yodo-5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahydro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 228]

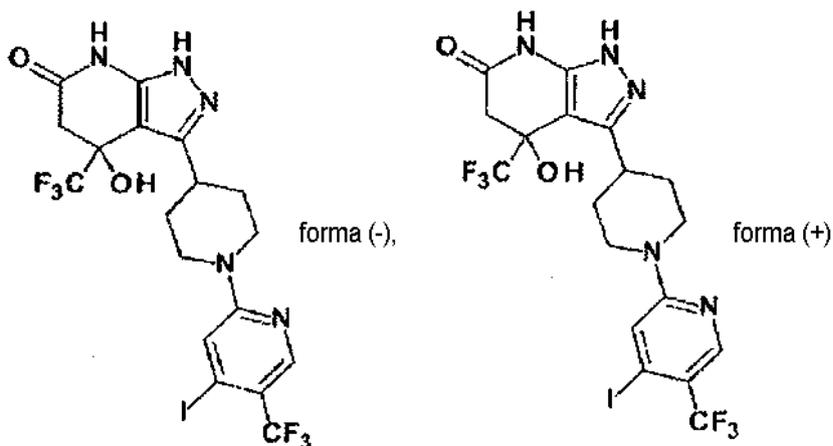


El compuesto del título (430 mg, rendimiento; 60 %) se obtuvo a través de una reacción a 60 °C de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 100 usando 2-cloro-5-(trifluorometil)-4-yodopiridina (380 mg, 1,24 mmol) en lugar de 2-fluoropiridin-3-carbonitrilo.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,19 (1H, s), 10,51 (1H, s), 8,30 (1H, s), 7,55 (1H, s), 6,76 (1H, s), 4,57 (2H, s a), 3,17 (1H, s), 2,99 - 2,86 (3H, m), 2,73 (1H, d, J = 17 Hz), 1,90 - 1,88 (1H, m), 1,74 - 1,58 (3H, m); EM (ESI) m / z: 576 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 103) Isómeros ópticos de 4-hidroxi-3-{1-[4-yodo-5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

[Fórmula 229]



Una solución mixta de 4-hidroxi-3-{1-[4-yodo-5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (150 mg, 0,260 mmol) que se produce en el Ejemplo 102 en IPA-hexano (3 / 7) (5 ml) se purificó por CL ultrarrápida [SP1; fabricado por Biotage Japan Ltd., columna: Chiralflash IA (d. i. 30 mm x 100 mm); fabricado por Daicel Corporation, eluto: IPA / hexano = 30 / 70 - 40 / 60, caudal: 12 ml / min] para obtener cada uno de un compuesto que se eluye en primer lugar (al que se hace referencia, en lo sucesivo en el presente documento, como compuesto 103-1) (73 mg, rendimiento; 49 %) y un compuesto que se eluye en segundo lugar (al que se hace referencia, en lo sucesivo en el presente documento, como compuesto 103-2) (72 mg, rendimiento; 48 %).

La pureza óptica de cada compuesto se midió por HPLC [columna: Chiralpak IA (d. i. 4,6 mm x 150 mm); fabricado por Daicel Corporation, eluto: IPA / hexano = 40 / 60].

Compuesto 103-1:

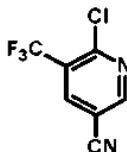
Pureza óptica: 99 % o más alta (tiempo de retención: 5,1 min).

Compuesto 103-2:

Pureza óptica: 99 % o más alta (tiempo de retención: 12,6 min).

(Ejemplo de Referencia 117) 6-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-carbonitrilo

[Fórmula 230]

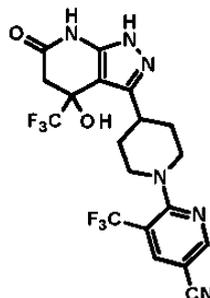


- 5 Se añadieron peróxido de hidrógeno y urea (0,815 g, 8,66 mmol) y anhídrido trifluoroacético (1,15 ml, 8,24 mmol) a una solución de 5-(trifluorometil)piridin-3-carbonitrilo (un compuesto que se describe en el folleto del documento WO2009/42694, 0,71 g, 4,12 mmol) en diclorometano (10 ml), y la mezcla se agitó durante una noche. Una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10 % se añadió a la solución de reacción, seguido de la extracción con diclorometano dos veces. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluto: hexano / acetato de etilo = 88 / 12 - 0 / 100 (gradiente)] para obtener un producto.
- 10 Una solución del producto obtenido en cloruro de fosforilo (10 ml) se agitó a 70 °C durante 2 horas y adicionalmente durante 2 horas bajo reflujo. La solución de reacción se vertió en hielo, seguido de la extracción con diclorometano dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluto: hexano / acetato de etilo = 99 / 1 - 90 / 10 (gradiente)] para obtener el compuesto
- 15 del título (62 mg, rendimiento; 7 %).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 8,86 (1H, d, J = 2 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2 Hz).

(Ejemplo 104) 6-{4-[4-Hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}-5-(trifluorometil)piridin-3-carbonitrilo

[Fórmula 231]



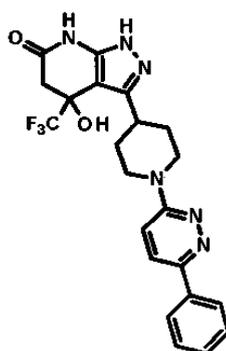
- 20 El compuesto del título (53,6 mg, rendimiento; 45 %) se obtuvo a través de una reacción de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 100 usando 6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-carbonitrilo (62 mg, 0,300 mmol) que se produce en el Ejemplo de Referencia 117 en lugar de 2-fluoropiridin-3-carbonitrilo.

- 25 RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 12,28 (1H, s), 10,51 (1H, s), 8,80 (1H, d, J = 2 Hz), 8,54 (1H, d, J = 2 Hz), 6,76 (1H, s), 4,19 - 4,09 (2H, m), 3,34 - 3,24 (1H, m), 3,18 - 3,09 (2H, m), 2,90 (1H, d, J = 17 Hz), 2,72 (1H, d, J = 17 Hz), 1,98 - 1,72 (4H, m);
EM (ESI) m / z: 475 (M + H) $^+$.

(Ejemplo 105) 4-Hidroxi-3-[1-(6-fenilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

30

[Fórmula 232]



El compuesto del título (43,6 mg, rendimiento; 19 %) se obtuvo a través de una reacción a 60 °C durante 2 horas y adicionalmente a 100 °C durante 2 horas de la misma forma que en el procedimiento que se describe en el Ejemplo 100 usando 3-cloro-6-fenilpiridazina (113 mg, 0,592 mmol) en lugar de 2-fluoropiridin-3-carbonitrilo.

5 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,25 (1H, s), 10,52 (1H, s), 8,07 - 8,02 (2H, m), 7,95 (1H, d, J = 10 Hz), 7,52 - 7,39 (4H, m), 6,77 (1H, s), 4,67 - 4,57 (2H, m), 3,40 - 3,28 (1H, m), 3,04 - 2,87 (3H, m), 2,74 (1H, d, J = 16 Hz), 1,97 - 1,68 (4H, m);
EM (ESI) m / z: 459 (M + H)⁺.

(Ejemplo de Prueba 1) Medición de la actividad de LCAT (*in vitro*)

10 Una fracción que está compuesta de HDL3 (1,125 < peso específico < 1,210 g / ml) se obtuvo a partir del plasma de una persona sana mediante centrifugación por gradiente de densidad. La fracción obtenida se dializó contra una solución salina tamponada con fosfato (pH 7,4) y se usó como una fuente de enzima y un aceptor para LCAT. Cada fármaco de prueba se preparó mediante disolución en dimetil sulfoxido. [14C]Colesterol que contiene DTNB (reactivo de Ellman, concentración final: 0,5 mM), mercaptoetanol (concentración final: 12,5 mM), y albúmina de suero bovino al 0,6 % se añadió a una solución salina tamponada con fosfato (pH 7,4) que contiene 1 mg / ml de HDL3, y el
15 fármaco de prueba se añadió adicionalmente a la misma a unas concentraciones variables para ajustar la totalidad de la cantidad a 80 µl. Esta mezcla se incubó a 37 °C durante aproximadamente 16 horas. A continuación, una solución mixta de hexano e isopropanol (relación de mezcla = 3 : 2) se añadió a la misma para detener la reacción. Después de agitar, la capa de hexano se recogió, y esta capa se evaporó a sequedad. Una solución de cloroformo (concentración: 10 mg / ml) se añadió a la misma, y la mezcla se aplicó puntualmente sobre una placa de gel de
20 sílice de capa fina y se reveló usando una solución mixta de hexano, dietil éter, y acetato de etilo (relación de mezcla = 85 : 15 : 2). La radioactividad de una porción que se corresponde con oleato de colesterol se midió usando un analizador de formación de imagen BAS-2500 (fabricado por Fujifilm Corp.). Una muestra no complementada con el fármaco de prueba se trató de forma similar y se sometió a ensayo. El valor CE₅₀ de la activación de LCAT se calculó de acuerdo con la expresión que se da en lo sucesivo en relación con la actividad de LCAT en la muestra no
25 complementada con el fármaco de prueba. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

[Expresión 1]

$$Y = \text{Parte de debajo} + \frac{(\text{Parte de arriba} - \text{Parte de debajo})}{1 + 10^{\log \text{CE}_{50} - X}}$$

30 en la que X representa el logaritmo de la concentración del fármaco de prueba;
Y representa la sensibilidad (actividad de LCAT) del fármaco de prueba;
la parte de arriba representa el valor máximo (nivel estable máximo);
la parte de debajo representa el valor mínimo (nivel estable mínimo); y
CE₅₀ representa la concentración efectiva sobre el 50 %.

Tabla 1

Compuesto de prueba	CE ₅₀ (µM)
Compuesto del Ejemplo 1	1,51
Compuesto del Ejemplo 2	0,52
Compuesto del Ejemplo 3	0,63
Compuesto del Ejemplo 4	0,25
Compuesto del Ejemplo 5	0,29
Compuesto del Ejemplo 6	1,26
Compuesto del Ejemplo 7	0,048
Compuesto del Ejemplo 8	0,021
Compuesto del Ejemplo 9	1,15
Compuesto del Ejemplo 10	0,21
Compuesto del Ejemplo 11	3,09
Compuesto del Ejemplo 12	0,054
Compuesto del Ejemplo 13	0,056
Compuesto del Ejemplo 14	0,086
Compuesto del Ejemplo 15	0,25
Compuesto del Ejemplo 16	0,096
Compuesto del Ejemplo 17	0,064
Compuesto del Ejemplo 18	0,101

(Continuación)

Compuesto de prueba	CE ₅₀ (µM)
Compuesto del Ejemplo 19	0,65
Compuesto del Ejemplo 20	0,29
Compuesto del Ejemplo 21	0,27
Compuesto del Ejemplo 22	0,18
Compuesto del Ejemplo 23	0,12
Compuesto del Ejemplo 24	0,15
Compuesto del Ejemplo 25	0,20
Compuesto del Ejemplo 26	0,26
Compuesto del Ejemplo 27	2,41
Compuesto del Ejemplo 28	0,30
Compuesto del Ejemplo 29	1,88
Compuesto del Ejemplo 30	2,46
Compuesto del Ejemplo 31	0,33
Compuesto del Ejemplo 32	0,30
Compuesto del Ejemplo 33	0,056
Compuesto del Ejemplo 34	0,15
Compuesto del Ejemplo 35	0,38
Compuesto del Ejemplo 36	0,42
Compuesto del Ejemplo 37	0,071
Compuesto del Ejemplo 38	0,043
Compuesto del Ejemplo 39	0,33
Compuesto del Ejemplo 40	1,71
Compuesto del Ejemplo 41	0,026
Compuesto del Ejemplo 42	0,14
Compuesto del Ejemplo 43	0,056
Compuesto del Ejemplo 44	0,36
Compuesto del Ejemplo 45	0,14
Compuesto del Ejemplo 46	0,012
Compuesto del Ejemplo 47	0,096
Compuesto 48-a del Ejemplo 48	0,080
Compuesto 48-b del Ejemplo 48	0,046
Compuesto 49-1 del Ejemplo 49	0,018
Compuesto 49-2 del Ejemplo 49	3,77
Compuesto 50-1 del Ejemplo 50	0,045
Compuesto del Ejemplo 51	0,081
Compuesto del Ejemplo 52	0,067
Compuesto del Ejemplo 53	0,05
Compuesto del Ejemplo 54	0,070
Compuesto del Ejemplo 55	0,079
Compuesto 56-1 del Ejemplo 56	0,045
Compuesto 56-2 del Ejemplo 56	0,98
Compuesto del Ejemplo 57	0,10
Compuesto del Ejemplo 58	0,020
Compuesto del Ejemplo 59	0,26
Compuesto del Ejemplo 60	0,021
Compuesto del Ejemplo 61	0,10
Compuesto del Ejemplo 62	0,007
Compuesto del Ejemplo 63	0,031
Compuesto del Ejemplo 64	0,056

(Continuación)

Compuesto de prueba	CE ₅₀ (µM)
Compuesto del Ejemplo 65	0,013
Compuesto del Ejemplo 66	0,068
Compuesto del Ejemplo 67	0,33
Compuesto del Ejemplo 68	0,76
Compuesto del Ejemplo 69	0,19
Compuesto del Ejemplo 70	0,30
Compuesto del Ejemplo 71	0,52
Compuesto del Ejemplo 72	0,023
Compuesto del Ejemplo 73	0,083
Compuesto del Ejemplo 74	0,14
Compuesto del Ejemplo 75	0,22
Compuesto del Ejemplo 76	0,018
Compuesto del Ejemplo 77	0,058
Compuesto del Ejemplo 78	0,22
Compuesto del Ejemplo 79	0,30
Compuesto del Ejemplo 80	0,38
Compuesto del Ejemplo 81	0,47
Compuesto del Ejemplo 82	0,032
Compuesto del Ejemplo 83	0,42
Compuesto del Ejemplo 84	0,27
Compuesto del Ejemplo 85	0,013
Compuesto del Ejemplo 86	0,14
Compuesto del Ejemplo 87	0,30
Compuesto del Ejemplo 88	0,088
Compuesto del Ejemplo 89	0,11
Compuesto del Ejemplo 90	0,31
Compuesto del Ejemplo 91	0,077
Compuesto del Ejemplo 92	0,21
Compuesto del Ejemplo 93	0,084
Compuesto del Ejemplo 94	0,015
Compuesto del Ejemplo 95	0,037
Compuesto del Ejemplo 96	0,22
Compuesto del Ejemplo 97	0,035
Compuesto 98-a del Ejemplo 98	0,023
Compuesto 98-b del Ejemplo 98	0,51
Compuesto del Ejemplo 99	0,075
Compuesto del Ejemplo 100	1,55
Compuesto del Ejemplo 101	0,17
Compuesto del Ejemplo 102	0,021
Compuesto 103-1 del Ejemplo 103	0,027
Compuesto 103-2 del Ejemplo 103	0,53
Compuesto del Ejemplo 104	1,10
Compuesto del Ejemplo 105	0,027

Tal como se puede ver a partir de estos resultados, el compuesto de la presente invención tiene un efecto de activación de LCAT excelente y es útil como un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades tales como dislipidemia y arteriosclerosis.

5 (Ejemplo de Prueba 2) Medición de la actividad de LCAT (plasma)

El plasma de un ser humano, un macaco cangrejero, o un ratón transgénico con LCAT humana se usó como una fuente de enzima y un aceptor para LCAT. Cada fármaco de prueba se preparó mediante disolución en dimetil

sulfóxido. [14C]Colesterol que contiene DTNB (reactivo de Ellman, concentración final: 0,5 mM), mercaptoetanol (concentración final: 12,5 mM), y albúmina de suero bovino al 0,6 % se añadió a 5 µl de cada plasma y 45 µl de PBS, y el fármaco de prueba se añadió adicionalmente a la misma a unas concentraciones variables para ajustar la totalidad de la cantidad a 80 µl. Esta mezcla se incubó a 37 °C durante aproximadamente 16 horas. A continuación, una solución mixta de hexano e isopropanol (relación de mezcla = 3 : 2) se añadió a la misma para detener la reacción. A continuación de la adición de agua y la agitación, la capa de hexano se recogió, y esta capa se evaporó a sequedad. Una solución de cloroformo (concentración: 10 mg / ml) se añadió a la misma, y la mezcla se aplicó puntualmente sobre una placa de gel de sílice de capa fina y se reveló usando una solución mixta de hexano, dietil éter, y acetato de etilo (relación de mezcla = 85 : 15 : 2). La radioactividad de una porción que se corresponde con oleato de colesterol se midió usando un analizador de formación de imagen BAS-2500 (fabricado por Fujifilm Corp.). Una muestra no complementada con el fármaco de prueba se trató de forma similar y se sometió a ensayo. El valor CE₅₀ de la activación de LCAT se calculó de acuerdo con la expresión que se da en lo sucesivo en relación con la actividad de LCAT en la muestra no complementada con el fármaco de prueba.

[Expresión 2]

$$Y = \text{Parte de debajo} + \frac{(\text{Parte de arriba} - \text{Parte de debajo})}{1 + 10^{\log \text{CE}_{50} - X}}$$

en la que X representa el logaritmo de la concentración del fármaco de prueba;
Y representa la sensibilidad (actividad de LCAT) del fármaco de prueba;
la parte de arriba representa el valor máximo (nivel estable máximo);
la parte de debajo representa el valor mínimo (nivel estable mínimo); y
CE₅₀ representa la concentración efectiva sobre el 50 %.

(Ejemplo de Prueba 3) Medición de la actividad de LCAT (*ex vivo*)

Se midió la actividad de LCAT en el plasma de un macaco cangrejero o un ratón transgénico con LCAT humana que recibió cada fármaco de prueba. [14C]Colesterol que contiene DTNB (reactivo de Ellman, concentración final: 0,26 mM), mercaptoetanol (concentración final: 2 mM), y albúmina de suero bovino al 0,6 % se añadió a 25 µl de cada plasma para ajustar la totalidad de la cantidad a 40 µl. Esta mezcla se incubó a 37 °C durante 1 hora. A continuación, una solución mixta de hexano e isopropanol (relación de mezcla = 3 : 2) se añadió a la misma para detener la reacción. A continuación de la adición de agua y la agitación, la capa de hexano se recogió, y esta capa se evaporó a sequedad. Una solución de cloroformo (concentración: 10 mg / ml) se añadió a la misma, y la mezcla se aplicó puntualmente sobre una placa de gel de sílice de capa fina y se reveló usando una solución mixta de hexano, dietil éter, y acetato de etilo (relación de mezcla = 85 : 15 : 2). La radioactividad de una porción que se corresponde con oleato de colesterol se midió usando un analizador de formación de imagen BAS-2500 (fabricado por Fujifilm Corp.). Se calculó la tasa de cambio en la activación de LCAT en cada punto en el tiempo en comparación con la actividad de LCAT antes de la administración.

(Ejemplo de Prueba 4) Prueba de eficacia de fármaco en macacos cangrejeros

Cada fármaco de prueba se disolvió en una solución mixta de propilenglicol (Sigma-Aldrich Corp.) - Tween 80 (Sigma-Aldrich Corp.) [4 / 1 (v / v)] o una solución acuosa de metilcelulosa al 0,5 % (p / v), y la solución se administró por vía oral a un macaco cangrejero durante 1 o 7 días. En el día 1 o 7 del periodo de administración, se recogió sangre antes de la administración y a continuación de la administración, y se obtuvo plasma. El contenido de colesterol en el plasma se midió usando un kit de ensayo comercialmente disponible (Colesterol-E Wako, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). El perfil de lipoproteína se analizó por HPLC (columna: LipopropakXL, fabricada por Tosoh Corp.). Los contenidos de colesterol HDL y colesterol no HDL se calcularon de acuerdo con la siguiente expresión de cálculo:

Contenido de colesterol HDL = Contenido de colesterol en el plasma × (Área de pico de colesterol HDL / Suma total de los picos)

Contenido de colesterol no HDL = Contenido de colesterol en el plasma × (Área de pico de colesterol no HDL / Suma total de los picos)

La tasa (%) de aumento en el nivel de HDL a continuación de la administración de una sola dosis de 10 mg / kg en comparación con antes de la administración se determinó a partir del área bajo la curva antes de la administración y 24 horas a continuación de la administración. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Compuesto de prueba	Tasa de aumento en el nivel de HDL a continuación de la administración de una sola dosis
Compuesto del Ejemplo 7	334
Compuesto del Ejemplo 8	531
Compuesto del Ejemplo 10	526
Compuesto 50-1 del Ejemplo 50	433
Compuesto 56-1 del Ejemplo 56	644

(Ejemplo de Prueba 5) Prueba de eficacia de fármaco en ratones transgénicos con LCAT humana

- 5 Cada fármaco de prueba se disolvió en una solución mixta de propilenglicol - Tween 80 [4 / 1 (v / v)] o una solución acuosa de metilcelulosa al 0,5 % (p / v), y la solución se administró por vía oral a un ratón transgénico con LCAT humana durante 1, 4 o 7 días. En el día 1, 4, o 7 del periodo de administración, se recogió sangre antes de la administración y a continuación de la administración, y se obtuvo plasma. El contenido de colesterol en el plasma se midió usando un kit de ensayo comercialmente disponible (Colesterol-E Wako, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). El perfil de lipoproteína se analizó por HPLC (columna: LipopropakXL, fabricada por Tosoh Corp.). Los contenidos de colesterol HDL y colesterol no HDL se calcularon de acuerdo con la siguiente expresión de cálculo:

Contenido de colesterol HDL = Contenido de colesterol en el plasma × (Área de pico de colesterol HDL / Suma total de los picos)

Contenido de colesterol no HDL = Contenido de colesterol en el plasma × (Área de pico de colesterol no HDL / Suma total de los picos)

- 15 Tal como se puede ver a partir de estos resultados, el compuesto de la presente invención muestra un efecto de activación de LCAT excelente y es útil como un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades tales como dislipidemia y arteriosclerosis.

(Ejemplo de Formulación 1) Cápsula dura

- 20 Cada cubierta de cápsula de gelatina dura en dos piezas convencional se carga con 100 mg del compuesto del Ejemplo 1 en forma de polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de magnesio estearato para producir una cápsula unitaria, que a su vez se lava y, después, se seca.

(Ejemplo de Formulación 2) Cápsula blanda

- 25 Una mezcla del compuesto del Ejemplo 2 puesto en un aceite digestible, por ejemplo, aceite de semilla de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva, se prepara y se inyecta en una cubierta de gelatina usando una bomba de desplazamiento positivo para obtener una cápsula blanda que contiene 100 mg del principio activo, que a su vez se lava y, después, se seca.

(Ejemplo de Formulación 3) Comprimido

- 30 De acuerdo con un procedimiento de rutina, un comprimido se produce usando 100 mg del compuesto del Ejemplo 3, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg de lactosa.

Si se desea, el comprimido se recubre.

(Ejemplo de Formulación 4) Suspensión

- 35 Una suspensión se produce para contener 100 mg del compuesto del Ejemplo 4 pulverizados para dar un polvo fino, 100 mg de carboxi metil celulosa de sodio, 5 mg de benzoato de sodio, 1,0 g de una solución de sorbitol (Farmacopea Japonesa) y 0,025 ml de vainillina en 5 ml.

(Ejemplo de Formulación 5) Inyección

El compuesto del Ejemplo 6 (1,5 % en peso) se agita en un 10 % en peso de propilenglicol, se ajusta subsiguientemente a un volumen fijo con agua inyectable y, después, se esteriliza para preparar una inyección.

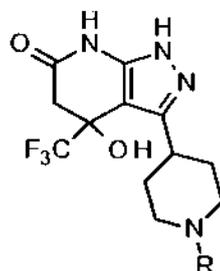
Aplicabilidad industrial

- 40 El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o la sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene un efecto de activación de LCAT excelente y es particularmente útil como un principio activo en un agente terapéutico o profiláctico para arteriosclerosis, cardiopatía arteriosclerótica, cardiopatía coronaria (incluyendo

5 síndromes coronarios agudos, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, angina de pecho, isquemia cardíaca, trastorno cardiovascular y reestenosis causada por angiogénesis), enfermedad cerebrovascular (incluyendo apoplejía e infarto cerebral), enfermedad vascular periférica (incluyendo enfermedad arterial periférica y complicaciones vasculares diabéticas), dislipidemia, deficiencia de LCAT, hipocolesterolemia HDL, diabetes mellitus, hipertensión, síndrome metabólico, enfermedad de Alzheimer, opacidad corneal o enfermedad renal, en particular, un agente anti-arterioesclerótico.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



5 en la que R representa un grupo arilo opcionalmente sustituido (el sustituyente o sustituyentes son de 1 a 3 grupos idénticos o diferentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₇, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo cicloalcoxi C₃₋₇, un grupo fenilo, un grupo alcocarbonilo C₂₋₇, un grupo benciloxycarbonilo, un grupo di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilo y un grupo di(alquilo C₁₋₆)amino) o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido (el heteroarilo es un anillo de 5 o de 6 miembros que opcionalmente está condensado
10 adicionalmente con un anillo de benceno; el heteroátomo o heteroátomos en el anillo del grupo heteroarilo son 1 o 2 átomos de nitrógeno, y el anillo opcionalmente contiene adicionalmente un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno o átomo de azufre; el sustituyente o sustituyentes son 1 o 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₇, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo cicloalcoxi C₃₋₇, un grupo fenilo, un grupo alcocarbonilo C₂₋₇, un grupo benciloxycarbonilo, un grupo di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilo y un grupo di(alquilo C₁₋₆)amino; y el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido
15 adicionalmente con un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido (el heteroarilo es un anillo de 5 o de 6 miembros que opcionalmente está condensado adicionalmente con un anillo de benceno; el heteroátomo o heteroátomos en el anillo del grupo heteroarilo son 1 o 2 átomos de nitrógeno, y el anillo opcionalmente contiene adicionalmente un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno o átomo de azufre; y el sustituyente o sustituyentes son 1 o 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo trifluorometilo, un grupo ciano y un grupo alcoxi C₁₋₆)).

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo arilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes son 1 o 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados de
25 entre el grupo que consiste en un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo alquilo C₁₋₃, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano y un grupo alcoxi C₁₋₃).

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo fenilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes son 1 o 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados de
30 entre el grupo que consiste en un átomo de cloro, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi y un grupo ciano).

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo fenilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes son 1 o 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados de
entre el grupo que consiste en un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi y un grupo ciano).

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo heteroarilo sustituido (el heteroarilo es un anillo de 5 o de 6 miembros; el heteroátomo en el anillo del
35 grupo heteroarilo es un átomo de nitrógeno, y el anillo opcionalmente contiene adicionalmente un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno o átomo de azufre; el sustituyente o sustituyentes son 1 o 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₃, un grupo cicloalquilo C₃₋₆, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano, un grupo alcoxi C₁₋₃, un grupo alcocarbonilo C₂₋₄ y un grupo benciloxycarbonilo; y el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con un grupo heteroarilo sustituido (el heteroarilo es un anillo de 5 o de 6 miembros; el
40 heteroátomo en el anillo del grupo heteroarilo es un átomo de nitrógeno, y el anillo opcionalmente contiene adicionalmente un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno o átomo de azufre; y el sustituyente o sustituyentes son 1 o 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₃, un grupo trifluorometilo, un grupo ciano y un grupo alcoxi C₁₋₃)).

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo piridilo, pirimidilo, pirazilo, piridazilo, oxazolilo o tiazolilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes son 1
o 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un átomo de cloro, un átomo de
45 flúor, un grupo alquilo C₁₋₃, un grupo ciclopropilo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano, un grupo alcoxi C₁₋₃, un grupo alcocarbonilo C₂₋₄ y un grupo benciloxycarbonilo, y el

grupo piridilo, pirimidilo, pirazilo, piridazilo, oxazolilo o tiazolilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con un grupo tiazolilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes son un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo alquilo C₁₋₃, un grupo trifluorometilo, un grupo ciano o un grupo alcoxi C₁₋₃)).

5 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R es un grupo piridilo sustituido (el sustituyente o sustituyentes son 1 o 2 grupos idénticos o diferentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un átomo de cloro, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi y un grupo trifluorometoxi).

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que el compuesto o la sal está seleccionado de entre el grupo que consiste en:

- 10 4-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;
4-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;
3-[1-(5-cloropiridin-2-il)piperidin-4-il]-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;
- 15 4-hidroxi-3-{1-[6-(propan-2-iloxi)piridazin-3-il]piperidin-4-il}-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;
2-{4-[4-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}piridin-4-carbonitrilo;
5-{4-[4-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}piridin-3-carbonitrilo;
- 20 4-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;
4-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;
- 25 3-{1-[4,4'-bis(trifluorometil)-2,5'-bi-1,3-tiazol-2'-il]piperidin-4-il}-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;
3-{1-[5-(difluorometoxi)piridin-2-il]piperidin-4-il}-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;
- 30 4-hidroxi-3-{1-[5-(propan-2-iloxi)piridin-2-il]piperidin-4-il}-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;
3-{1-[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]piperidin-4-il}-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;
3-{1-[4-(difluorometoxi)fenil]piperidin-4-il}-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;
- 35 5-{4-[4-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}-2-(trifluorometoxi)benzonitrilo;
4-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;
- 40 4-hidroxi-3-{1-[5-(trifluorometoxi)piridin-2-il]piperidin-4-il}-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;
2-[4-(4-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidin-1-il]-5-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de bencilo;
- 45 4-hidroxi-3-{1-[2-(propan-2-il)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-il}-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;
2-{4-[4-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}-4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo;
- 50 6-{4-[4-hidroxi-6-oxo-4-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}-4-(trifluorometil)piridin-3-carbonitrilo; y
3-[1-(5-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-4-il]-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que el compuesto o la sal está seleccionado de entre el grupo que consiste en:

- 55 (-)-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;
(-)-3-[1-(5-cloropiridin-2-il)piperidin-4-il]-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona; y
(-)-3-{1-[4-(difluorometoxi)fenil]piperidin-4-il}-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona.

60 10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un principio activo.

11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, en el que la enfermedad es arteriosclerosis, cardiopatía arteriosclerótica, cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hipocolesterolemia HDL o enfermedad renal.
- 5 12. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable para el uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la enfermedad es arteriosclerosis.
13. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable para el uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la enfermedad es dislipidemia.
- 10 14. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, en el que la enfermedad es una enfermedad causada por una concentración aumentada de colesterol LDL en la sangre.
15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, en el que la enfermedad es una enfermedad causada por una concentración disminuida de colesterol HDL en la sangre.

15

[Figura 1]

