(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 576 497**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01)	***A61P 15/00***	(2006.01)
A61K 31/337	(2006.01)	***A61P 17/00***	(2006.01)
A61K 31/4545	(2006.01)	***A61P 19/00***	(2006.01)
A61P 1/04	(2006.01)	***A61P 21/00***	(2006.01)
A61P 1/16	(2006.01)	***A61P 25/00***	(2006.01)
A61P 1/18	(2006.01)	***A61P 35/00***	(2006.01)
A61P 11/00	(2006.01)	***A61P 35/02***	(2006.01)
A61P 13/08	(2006.01)	***A61P 43/00***	(2006.01)
A61P 13/10	(2006.01)	***C07D 413/14***	(2006.01)
A61P 13/12	(2006.01)	***C07D 417/14***	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2013** **E 13755229 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.06.2016** **EP 2821406**

(54) Título: **Compuesto de piperidina novedoso o sal del mismo**

(30) Prioridad:

29.02.2012 JP 2012043303
27.08.2012 JP 2012186534

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.07.2016

(73) Titular/es:

TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-27 Kandanishiki-cho
Chiyoda-kuTokyo 101-8444, JP

(72) Inventor/es:

SUGIMOTO, TETSUYA;
TAKAHASHI, HIDEKAZU;
MITSUYA, MORIHIRO;
MASUKO, NORIO y
SOOTOME, HIROSHI

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 576 497 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuesto de piperidina novedoso o sal del mismo

[Campo de la invención]

La presente invención se refiere a un compuesto de piperidina que tiene acción inhibidora de la aurora A quinasa o una sal del mismo, y el compuesto para su uso o una sal del mismo.

[Antecedentes de la invención]

La aurora A es un miembro de las serina-treonina quinasas, y está ampliamente implicada en, por ejemplo, la formación y la maduración de los centrosomas, la dinámica del huso, y la alineación de los cromosomas en la fase mitótica (fase M) del ciclo celular, regulando de este modo la progresión de la mitosis (Documento No de Patente 1). Hasta ahora, la expresión en exceso y/o la amplificación de la aurora A se han confirmado en una amplia variedad de carcinomas (Documento No de Patente 2). Asimismo, ya que la inhibición de la aurora A quinasa en células tumorales induce no solo la terminación de la mitosis, sino también la apoptosis, la aurora A es una de las moléculas diana importantes en la terapia del cáncer.

Mientras tanto, los agentes que tienen como diana los microtúbulos representados por taxano y alcaloides de vinca son ampliamente utilizados como el fármaco clave en la quimioterapia del cáncer. Sin embargo, no siempre se obtienen efectos terapéuticos persistentes y adecuados debido a la pérdida de la capacidad de respuesta a los fármacos o la aparición de resistencia a los fármacos. Por lo tanto, existe la necesidad clínica de desarrollo de un fármaco capaz de potenciar el efecto antitumoral de los fármacos de taxano puesto que un fármaco de este tipo promete proporcionar oportunidades terapéuticas más eficaces. El efecto citocida de agentes anticancerosos de taxano requiere la activación del control de ensamblaje del huso en el ciclo celular, y existe un informe de que las células tumorales que tienen una reducida actividad de control de ensamblaje del huso puesto muestran una reducción de la sensibilidad a los agentes anticancerosos de taxano (Documento No de Patente 3). Además, se sabe que una línea celular que expresa en exceso la aurora A se vuelve resistente al paclitaxel (Documento No de Patente 4) y la inhibición de aurora A potencia la actividad del paclitaxel o docetaxel (Documento de Patente No 5). Mientras tanto, se ha informado de que, aunque aurora B, que es un subtipo de la misma, muestra actividad en la fase mitótica (fase M) del ciclo celular con aurora A, la inhibición de aurora B reduce la actividad de control de ensamblaje del huso (Documento No de Patente 6). Por lo tanto, se sugiere que la inhibición de aurora B podría atenuar el efecto de los fármacos de taxano. Asimismo, aurora C se expresa fuertemente, por ejemplo, en testículos o células germinales, y los resultados del análisis del genoma humano han demostrado que aurora C es importante en la espermatogénesis (Documento No Patente 7). Se sabe que aurora C funciona como complementación de la función de aurora B en la división celular (Documento No de Patente 8). De manera similar a la inhibición de la aurora B, la inhibición de aurora C induce aneuploidía en las células, lo que conduce a la exposición de un fenotipo que difiere en gran medida del exhibido por la inhibición de aurora A, y no se puede esperar presumiblemente la potenciación del efecto de los fármacos de taxano. Además, no puede ser pasada por alto la influencia sobre el sistema reproductor, y por lo tanto, es deseable que el fármaco no presente la actividad inhibidora de la aurora C.

De acuerdo con lo anterior, se espera que mediante la administración de un fármaco que inhiba selectivamente la aurora quinasa A combinado con un agente anticanceroso de taxano, el fármaco potencie efectivamente la actividad antitumoral del agente anticanceroso de taxano, permitiendo de este modo efectos terapéuticos superiores.

Además, existe un informe de que la actividad de terminación de ciclo celular inducida por paclitaxel se mantiene durante varios días en un modelo de tumor de ratón en el que se trasplanta una línea celular de cáncer humano (Documento 9 No de Patente). Por lo tanto, se considera que es deseable un agente para la administración oral cuando un inhibidor de aurora A es administrado de forma concomitante, debido a que permite la exposición continua.

Hasta ahora, se ha informado de que se puede administrar por vía oral un derivado de aminopiridina que presenta la actividad inhibidora sobre la aurora A (Documento de Patente 1). Sin embargo, aunque el Documento de Patente 1 describe la actividad inhibidora sobre aurora A y sobre la proliferación celular in vitro, no se ha encontrado ninguna descripción relativa a la evaluación de la administración oral del compuesto anterior.

[Lista de citas]

[Documento de Patente]

[Documento de Patente 1] WO2009/104802

[Documento No de Patente]

[Documento No Patente 1] Nat. Rev. Drugs Discov., 8, págs. 547-566 (2009)
[Documento No Patente 2] Cancer Treat. Rev., 34, págs. 175 a 182 (2008)
[Documento No Patente 3] Mol. Cancer Ther., 5, págs. 2963 a 2969 (2006)
[Documento No Patente 4] Cancer Cell, 3, págs. 51 a 62 (2003)
[Documento No Patente 5] Cancer Res., 65, págs. 2899 a 2905 (2005)
[Documento No Patente 6] Mol. Cancer Ther., 8, págs. 2046 a 2056 (2009)
[Documento No Patente 7] Nature Genet. 39: págs. 661 a 665, 2007
[Documento No Patente 8] Genes Cells 10: págs. 617 a 626, 2005
[Documento No Patente 9] Cancer Res., 71, págs. 4608 a 4616 (2011)

[Compendio de la invención]

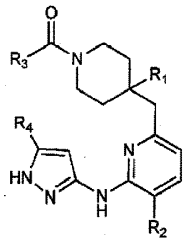
[Problema a ser resuelto por la invención]

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto novedoso que muestre una excelente actividad inhibidora selectiva de aurora A y sea útil como un agente anticanceroso administrable por vía oral. Adicionalmente, otro objeto de la presente es proporcionar un agente novedoso para la potenciación del efecto antitumoral de los agentes que tienen como diana los microtúbulos que contienen un agente antineoplásico de taxano, y una terapia combinada.

[Medios para resolver el problema]

Los autores de la presente invención llevaron a cabo una intensa investigación con el fin de solucionar los objetos anteriormente mencionados. Como resultado, encontraron que un compuesto de piperidina que tiene un sustituyente específico en el anillo de piridina muestra una excelente actividad inhibidora selectiva de aurora A y acción inhibidora de la proliferación de células cancerosas, y es administrable por vía oral. Encontraron adicionalmente que tal compuesto de piperidina potenciaba notablemente los efectos antitumorales de los agentes que tienen como diana los microtúbulos que contienen un agente anticanceroso taxano, completando así la presente invención.

Específicamente, la presente invención proporciona un compuesto de piperidina representado por la fórmula general (I) o una sal del mismo:



(I)

en donde, R_1 representa un grupo carboxilo, $-C(=O)NR_5R_6$, o un grupo oxadiazolilo que tiene opcionalmente un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo trifluorometilo como sustituyente;
R_2 representa un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C_1-C_6;
R_3 representa un grupo fenilo que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6, un grupo alcoxi C_1-C_6 , y un grupo trifluorometilo como sustituyente;
R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 ; y
R_5 y R_6 son iguales o diferentes y representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6, o un grupo cicloalquilo C_3-C_6, o R_5 y R_6 forman opcionalmente un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno de 3 a 6 miembros junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos R_5 y R_6.

La presente invención también proporciona un medicamento que comprende el compuesto de piperidina representado por la fórmula general (I) anteriormente mencionada o una sal del mismo como ingrediente activo.

La presente invención también proporciona un inhibidor selectivo de aurora A, un agente anti-tumoral, o un agente para la potenciación del efecto antitumoral de un agente que tiene como diana los microtúbulos, que comprende el compuesto de piperidina representado por la fórmula general (I) o una sal del mismo como ingrediente activo.

La presente invención también proporciona el uso del compuesto de piperidina representado por la fórmula general (I) anteriormente mencionada o una sal del mismo para la producción de un inhibidor selectivo de aurora A, un

agente anti-tumoral, o un agente para la potenciación del efecto antitumoral de un agente que tiene como diana los microtúbulos.

La presente invención también proporciona el compuesto de piperidina representado por la fórmula general (I) anteriormente mencionada o una sal del mismo para la inhibición selectiva de la aurora A, el tratamiento del cáncer, o un agente para la potenciación de un efecto anti-tumoral de un agente que tiene como diana los microtúbulos.

La presente invención también proporciona compuestos (I) para uso en un método para la inhibición selectiva de la aurora A, el tratamiento del cáncer, o la potenciación de un efecto anti-tumoral de un agente que tiene como diana los microtúbulos, que comprende la administración de una dosis eficaz del compuesto de piperidina representado por la fórmula general (I) o una sal del mismo.

La presente invención también proporciona un agente terapéutico contra el cáncer que comprende el compuesto de piperidina representado por la fórmula general (I) o una sal del mismo y un agente que tiene como diana los microtúbulos; una composición que comprende el compuesto de piperidina representado por la fórmula general (I) o una sal del mismo y un agente que tiene como diana los microtúbulos para el tratamiento de cáncer; el uso de una composición que comprende el compuesto de piperidina representado por la fórmula general (I) o una sal del mismo y un agente que tiene como diana los microtúbulos para la producción de un medicamento para el tratamiento del cáncer; y compuestos (I) para su uso en un método para tratar el cáncer, que comprende administrar una dosis eficaz del compuesto de piperidina representado por la fórmula general (I) o una sal del mismo de forma concomitante con una dosis eficaz de un agente que tiene como diana los microtúbulos.

La presente invención proporciona adicionalmente el medicamento antes mencionado, inhibidor selectivo de aurora A, agente anti-tumoral, o agente para la potenciación del efecto antitumoral de un agonista de los microtúbulos para la administración oral; el inhibidor selectivo de aurora A antes mencionado, el agente anti-tumoral, o el agente que elige como diana los microtúbulos para la administración oral para la producción de un efecto potenciador del efecto antitumoral; el compuesto antes mencionado o una de sus sales para la inhibición selectiva de aurora A antes mencionada, el tratamiento de cáncer, o la potenciación de un efecto anti-tumoral de un agente que tiene como diana los microtúbulos mediante administración oral; y compuestos (I) para uso en un método para la inhibición selectiva de aurora A antes mencionado, el tratamiento de cáncer, o la potenciación de un efecto anti-tumoral de un agente que tiene como diana los microtúbulos, en donde la administración se realiza por medio de administración oral.

[Efectos de la invención]

El compuesto (I) de la presente invención o una sal del mismo muestra una excelente actividad inhibidora selectiva de aurora A y actividad inhibidora de la proliferación de células cancerosas, y es administrable por vía oral. El compuesto (I) de la presente invención o una sal del mismo es útil no solo como un agente anti-tumoral, sino también para la administración combinado con agentes que tienen como diana los microtúbulos que contienen un agente antineoplásico de taxano.

[Descripción detallada de la invención]

En el compuesto (I) de la presente invención, la selección de R_2 es importante en términos de actividad inhibidora selectiva de aurora A, capacidad de absorción oral, actividad anti-tumoral mediante administración oral, y potenciación del efecto antitumoral de los agentes que tienen como diana los microtúbulos que contienen un agente antineoplásico de taxano. El compuesto de la presente invención se caracteriza porque R_2 es un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C_1-C_6.

En la memoria descriptiva de la presente solicitud, el "grupo alquilo C_1-C_6" representa un grupo alquilo ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono lineal o, y los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo y un grupo hexilo. El grupo alquilo C_1-C_6 es preferiblemente un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (C_1-C_4 grupo alquilo).

En la memoria descriptiva de la presente solicitud, el "grupo oxadiazolilo" se refiere a un grupo 1,2,4-oxadiazolilo o un grupo 1,3,4-oxadiazolilo. El anillo oxadiazolilo está preferiblemente insustituido o sustituido con un grupo alquilo C_1-C_4 o un grupo trifluorometilo, y el anillo de oxadiazolilo está más preferiblemente insustituido o sustituido con un grupo metilo o un grupo trifluorometilo.

En la memoria descriptiva de la presente solicitud, los ejemplos del "átomo de halógeno" incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, y un átomo de yodo.

En la memoria descriptiva de la presente solicitud, el "grupo alcoxi C_1-C_6" representa un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo n-butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo t-butoxi, un grupo pentoxi y un grupo hexoxi. El grupo alcoxi C_1-C_6 es preferiblemente un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (grupo alcoxi C_1-C_4).

En la memoria descriptiva de la presente solicitud, el "grupo cicloalquilo C_3-C_6" se refiere a un grupo cicloalquilo monocíclico que tiene 3 a 6 átomos de carbono, y los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo. El grupo cicloalquilo C_3-C_6 es preferiblemente un grupo ciclopropilo o un grupo ciclobutilo.

En la memoria descriptiva de la presente solicitud, la frase "R_5 y R_6 forman opcionalmente un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno de 3 a 6 miembros junto con un átomo de nitrógeno al que R_5 y R_6 están unidos" significa que R_5 y R_6 forman opcionalmente, junto con un átomo de nitrógeno al que R_5 y R_6 están unidos (es decir, como $-NR_5R_6$), un grupo heterocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene adicionalmente de 0 a 2 átomos de nitrógeno y/o átomos de oxígeno dentro del anillo. Los ejemplos específicos del grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno de 3 a 6 miembros que se forma opcionalmente incluyen un grupo azetidinilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolinilo, y un grupo isoxazolidinilo.

En la fórmula general (I), R_1 es preferiblemente un grupo carboxilo, $-C(=O)NR_5R_6$ (en donde, R_5 y R_6 son iguales o diferentes y representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6, o un grupo cicloalquilo C_3-C_6, o R_5 y R_6 forman opcionalmente un grupo azetidinilo, un grupo pirrolidinilo, o un grupo isoxazolidinilo junto con un átomo de nitrógeno al que R_5 y R_6 están unidos), o un grupo oxadiazolilo que tiene opcionalmente un grupo alquilo C_1-C_6o un grupo trifluorometilo como sustituyente.

En la fórmula general (I), R_1 es más preferentemente un grupo carboxilo, $-C(=O)NR_5R_6$ (en donde, R_5 y R_6 son iguales o diferentes y representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo ciclopropilo o un grupo ciclobutilo, o R_5 y R_6 representan un grupo azetidinilo, un grupo pirrolidinilo, o un grupo isoxazolidinilo junto con un átomo de nitrógeno al que R_5 y R_6 están unidos), o un grupo oxadiazolilo que tiene opcionalmente un grupo metilo o un grupo trifluorometilo como sustituyente.

Como se demuestra en los Ejemplos más adelante, es importante que R_2 en la fórmula general (I) sea un átomo de halógeno o un grupo C_1-C_6 alcoxi en términos de la actividad inhibidora selectiva de aurora A, capacidad de absorción oral, actividad anti-tumoral mediante administración oral, y potenciación del efecto antitumoral de los agentes que tienen como diana los microtúbulos que incluyen un agente antineoplásico de taxano. El R_2 es preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro, o un grupo alcoxi C_1-C_4, más preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro, o un grupo metoxi.

En la fórmula general (I), R_3 es preferiblemente un grupo fenilo que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_4, un grupo alcoxi C_1-C_4, y un grupo trifluorometilo como sustituyente, más preferiblemente un grupo fenilo que tiene 1 a 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre los sustituyentes anteriormente mencionados. R_3 es aún más preferiblemente un grupo fenilo que tiene 1 a 2 grupos iguales o diferentes seleccionado entre un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo metoxi, y un grupo trifluorometilo como sustituyente.

En la fórmula general (I), R_4 es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4, y más preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

En el compuesto de la presente invención, es preferible que R_1 sea un grupo carboxilo, $-C(=O)NR_5R_6$ (en donde, R_5 y R_6 son iguales o diferentes y representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_4 , o un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , o R_5 y R_6 forman opcionalmente un grupo azetidinilo, un grupo pirrolidinilo, o un grupo isoxazolidinilo junto con un átomo de nitrógeno al que R_5 y R_6 están unidos), o un grupo oxadiazolilo opcionalmente tiene un grupo alquilo C_1-C_4 o un grupo trifluorometilo como sustituyente; R_2 es un átomo de flúor, un átomo de cloro, o un grupo alcoxi C_1-C_4; R_3 es un grupo fenilo que tiene opcionalmente 1 a 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_4, un grupo alcoxi C_1-C_4, y un grupo trifluorometilo como sustituyente; y R_4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4.

Asimismo, en cuanto al compuesto de la presente invención, es preferible un compuesto en el que, en la fórmula general (I), R_1 es un grupo carboxilo, $-C(=O)NR_5R_6$ (en donde, R_5 y R_6 son iguales o diferentes y representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo ciclopropilo o un grupo ciclobutilo, o R_5 y R_6 representan un grupo azetidinilo, un grupo pirrolidinilo, o un grupo isoxazolidinilo junto con un átomo de nitrógeno al que R_5 y R_6 están unidos), o un grupo oxadiazolilo que tiene opcionalmente un grupo metilo o un grupo trifluorometilo como sustituyente; R_2 es un átomo de flúor, un átomo de cloro, o un grupo metoxi; R_3 es un grupo fenilo que tiene opcionalmente 1 a 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo

metilo, un grupo metoxi, y un grupo trifluorometilo como sustituyente; y R_4 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

Asimismo, es más preferible un compuesto en el que R_1 es un grupo carboxilo, -C(=O)NR_5R_6 (en donde, R_5 y R_6 son iguales o diferentes y representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, o R_5 y R_6 representan un grupo isoxazolidinilo junto con un átomo de nitrógeno al que R_5 y R_6 están unidos), o un grupo 1,2,4-oxadiazolilo o un grupo 1,3,4-oxadiazolilo que tiene opcionalmente un grupo metilo como sustituyente; R_2 es un átomo de flúor, un átomo de cloro, o un grupo metoxi; R_3 es un grupo fenilo que tiene 1 a 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo metoxi, y un grupo trifluorometilo como sustituyente; y R_4 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

Adicionalmente, es particularmente preferible un compuesto en el que R_1 es un grupo carboxilo o un grupo 1,2,4-oxadiazolilo que tiene opcionalmente un grupo metilo como sustituyente; R_2 es un átomo de flúor; R_3 es un grupo fenilo que tiene 1 a 2 grupos iguales o diferentes seleccionados de un átomo de flúor y un átomo de cloro como sustituyente; y R_4 es un grupo metilo.

Los siguientes compuestos se pueden proporcionar como ejemplos de compuestos preferibles específicos de la presente invención. ácido 1-(2,3-diclorobenzoil)-4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico (compuesto 1) ácido 1-(2-fluoro-3-trifluorometilbenzoil)-4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico (compuesto 2) ácido 1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((5-fluoro-6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico (compuesto 10) ácido 1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((5-metoxi-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico (compuesto 11) ácido 1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((5-cloro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico (compuesto 12) ácido 1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico (compuesto 13) 1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)-N-metilpiperidin-4-carboxamida (compuesto 14)

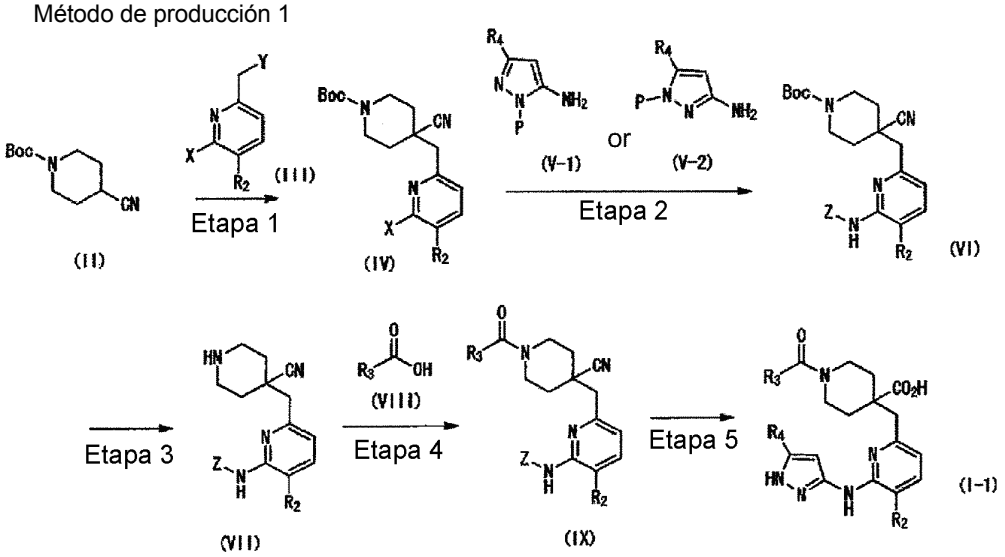
1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida (compuesto 16) azetidin-1-il(1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)metanona (compuesto 19) (1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)(isoxazolidin-2-il)metanona (compuesto 21) (3-cloro-2-fluorofenil)(4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)metanona (compuesto 22) (2,3-diclorofenil)(4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)metanona (compuesto 23) (3-cloro-2-fluorofenil)(4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)metanona (compuesto 24) (3-cloro-2-fluorofenil)(4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)metanona (compuesto 28) (3-cloro-2-fluorofenil)(4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)metanona (compuesto 29)

A continuación, se ilustra en lo sucesivo, un método de producción representativo del compuesto (I) de la presente invención.

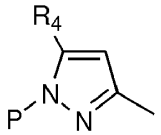
El compuesto (I) de la presente invención se puede producir, por ejemplo, mediante el siguiente método de producción, un método que se muestra en los Ejemplos. Sin embargo, el método de producción del compuesto (I) de la presente invención no se limita a estos ejemplos de reacción. Las materias primas necesarias para la síntesis del compuesto de la presente invención se pueden obtener como productos comerciales o producidos fácilmente por medio de un método de producción descrito, por ejemplo, en los documentos de la técnica anterior.

Entre los compuestos (I) de la presente invención, un compuesto (I-1), en el que R_1 es un grupo carboxilo, se puede producir, por ejemplo, mediante el siguiente Método de producción 1.

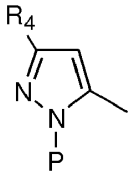
Método de producción 1



en donde, X e Y representan cada uno un grupo eliminable; P representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector; y Z representa una fórmula general (a) o (b):



(a)



(b)

y R_2, R_3 y R_4 se definen como antes.

En el Método de producción 1 anterior, los ejemplos del grupo eliminable representado por X o Y incluyen un átomo de halógeno, y es preferiblemente un átomo de bromo. Los ejemplos del grupo protector representado por P incluyen un grupo terc-butilo, un grupo metoxi metilo, un grupo [(2-trimetilsilil)etoxi]metilo, y un grupo bencilo, y es preferiblemente un grupo terc-butilo.

(Etapa 1)

Esta etapa es un método para producir un compuesto (IV) haciendo reaccionar un compuesto (II) con una base, y a continuación con un compuesto (III). Los ejemplos del compuesto (III) que se van a utilizar en esta etapa incluyen 6-bromo-2-bromometil-5-fluoropiridina, 6-bromo-2-clorometil-5-fluoropiridina, 2-bromometil-6-cloro-5-fluoropiridina, 2-bromometil-5,6-dicloropiridina, y 6-bromo-2-bromometil-5-metoxipiridina, y es preferiblemente 6-bromo-2-bromometil-5-fluoropiridina. El compuesto (III) se puede obtener en forma de un producto comercial o producir de acuerdo con un método conocido públicamente.

La cantidad del compuesto (III) que se va a utilizar en esta etapa es de 0,1 a 10 equivalentes, preferiblemente 0,8 a 2 equivalentes con respecto a un equivalente del compuesto (II). La temperatura de reacción es -90 a 100°C, preferiblemente de -78 a 0°C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, preferiblemente de 0,5 a 10 horas. Los ejemplos de la base incluyen diisopropilamina de litio y hexametildisilazida de litio, y la base se pueden utilizar en una cantidad de 0,5 a 10 equivalentes, preferiblemente 1 a 1,5 equivalentes. El disolvente que se va a utilizar en esta reacción no está particularmente limitado con tal de que no interfiera con la reacción, y los ejemplos del mismo incluyen tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, y tolueno. Estos disolventes se pueden usar solos o en forma de una mezcla de los mismos.

El compuesto (IV) que se va a obtener como antes puede ser sometido a la etapa subsiguiente con o sin aislamiento y purificación por medio de métodos de aislamiento y purificación conocidos públicamente tales como concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación y cromatografía.

(Etapa 2)

Esta etapa es un método para producir un compuesto (VI) por medio de una reacción de acoplamiento entre el compuesto (IV) y un compuesto (V). Los ejemplos del compuesto (V) que se va a utilizar en esta etapa (compuesto (V-1) o compuesto (V-2)) incluyen 1-terc-butil-3-metil-1H-pirazol-5-amina, 1-terc-butil-1H-pirazol-5-amina, 1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-3-amina, y 5-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-3-amina. El compuesto (V) se puede obtener en forma de un producto comercial o producir de acuerdo con un método conocido públicamente.

La cantidad del compuesto (V) que se va a utilizar en esta etapa es de 0,5 a 10 equivalentes, preferiblemente de 0,8 a 2 equivalentes con respecto a un equivalente del compuesto (IV). Los ejemplos del catalizador que se va a utilizar incluyen un catalizador metálico tal como tris(bencilidenacetona)dipaladio y acetato de paladio, y el catalizador se pueden usar en una cantidad de 0,001 a 5 equivalentes, preferiblemente de 0,005 a 0,1 equivalentes con respecto a un equivalente del compuesto (IV). Los ejemplos de un ligando para el catalizador metálico anteriormente mencionado incluyen 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno y 2,2'-bisdifenilfosfino-1,1'-binaftilo, y estos ligandos pueden ser utilizados en una cantidad de 0,001 a 5 equivalentes, preferiblemente de 0,005 a 0,2 equivalentes con respecto a un equivalente del compuesto (IV). La temperatura de reacción es de 0 a 200°C, preferiblemente de la temperatura ambiente a 130°C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, preferiblemente de 0,5 a 20 horas. Los ejemplos de la base incluyen una base inorgánica tal como fosfato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, y terc-butóxido de sodio, y aminas orgánicas tales como trimetilamina, diisopropiletilamina, y piridina, y estas bases se pueden utilizar en una cantidad de 0,5 a 10 equivalentes, preferiblemente 1 a 3 equivalentes. El disolvente que se va a utilizar en esta reacción no está particularmente limitado con tal de que no interfiera con la reacción, y los ejemplos de los mismos incluyen tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona, terc-butanol y alcohol terc-amílico. Estos disolventes se pueden usar solos o en forma de una mezcla de los mismos.

El compuesto (VI) que se va a obtener como antes puede ser sometido a la etapa subsiguiente con o sin aislamiento y purificación por medio de un método de aislamiento y purificación conocido públicamente tal como concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación y cromatografía.

(Etapa 3)

Esta etapa es un método para producir un compuesto (VII) mediante eliminación del grupo terc-butoxicarbonilo, que es el grupo protector para el compuesto (VI), en presencia de un ácido. Con respecto a las condiciones de reacción utilizadas en esta etapa, esta etapa se puede llevar a cabo de acuerdo con el método descrito en el Documento (Protective Groups in Organic Synthesis, escrito por T. W. Greene, John Wiley & Sons, Inc. (1981)) o un método equivalente al método anterior. Los ejemplos del ácido que se va a utilizar incluyen ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico y ácido toluenosulfónico, y el ácido se pueden utilizar en una cantidad de 0,1 a 100 equivalentes, preferiblemente de 1 a 10 equivalentes. La temperatura de reacción es de 0 a 200°C, preferiblemente de temperatura ambiente a 100°C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, preferiblemente de 0,5 a 20 horas. El disolvente que se va a utilizar en esta reacción no está particularmente limitado con tal de que no interfiera con la reacción, y sus ejemplos incluyen cloroformo, acetonitrilo, tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, agua, y ácido acético. Estos disolventes se pueden usar solos o en forma de una mezcla de los mismos.

El compuesto (VII) que se va a obtener como antes puede ser sometido a la etapa subsiguiente con o sin aislamiento y purificación por medio de un método de aislamiento y purificación conocido públicamente tal como concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación y cromatografía.

(Etapa 4)

Esta etapa es una reacción para obtener un compuesto (IX) mediante una reacción de condensación mediante deshidratación entre el compuesto (VII) y un compuesto (VIII). Los ejemplos del compuesto (VIII) que se van a utilizar en esta etapa incluyen el ácido 2-fluoro-3-clorobenzoico y ácido 2,3-diclorobenzoico. El compuesto (VIII) se puede obtener en forma de un producto comercial o producir de acuerdo con un método conocido públicamente. En esta etapa, utilizando el un agente condensante comúnmente utilizado, el compuesto (IX) se puede obtener de acuerdo con un método conocido públicamente. Los ejemplos del agente condensante incluyen N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC), difenilfosforilazida (DPPA), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-il-oxi)trisdimetilaminofosfonio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-il-oxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP), fosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)trispirrolidinofosfonio (PyAOP), hexafluorofosfato de bromotrispirrolidinofosfonio (BroP), hexafluorofosfato de clorotris(pirrolidin-1-il)fosfonio (PyCroP), 3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)ona (DEPBT),

hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), e hidrocloruro de 4-(5,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolina (DMTMM). Los ejemplos del aditivo que se va a utilizar en esta etapa incluyen 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) y N-hidroxisuccinimida (HOSu). Estos aditivos se pueden utilizar en una cantidad de 0,1 a 100 equivalentes, preferiblemente de 1 a 10 equivalentes. Si fuera necesario, se puede utilizar una base tal como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4- (N, N-dimetilamino) piridina, lutidina, y colidina en una cantidad de 0,1 a 100 equivalentes, preferiblemente 1 a 10 equivalentes. El disolvente no está particularmente limitado y, por ejemplo, se pueden utilizar agua, metanol, etanol, 2-propanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, cloruro de metileno, cloroformo, acetonitrilo, N, N-dimetilformamida y N, N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido. La temperatura de reacción es de -30 a 200°C, preferiblemente de 0 a 50°C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, preferiblemente de 0,5 a 24 horas.

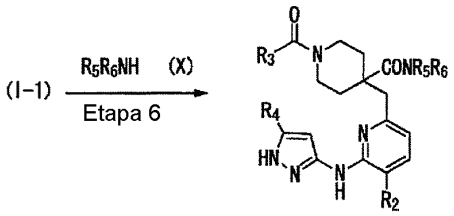
El compuesto (IX) que se va a obtener como antes puede ser sometido a la etapa subsiguiente con o sin aislamiento y purificación por medio de un método de aislamiento y purificación conocido públicamente tal como concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación y cromatografía.

(Etapa 5)

Esta etapa es un método para producir un compuesto (I-1) llevando a cabo simultáneamente la hidrólisis del grupo ciano del compuesto (IX) y la eliminación del grupo protector (P) del sustituyente Z en condiciones ácidas. Los ejemplos del ácido que se va a utilizar incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico y ácido trifluoroacético. Estos ácidos se pueden utilizar en una cantidad de 0,1 a 100 equivalentes, preferiblemente de 1 a 10 equivalentes. La temperatura de reacción es la temperatura ambiente a 200°C, preferiblemente de 60 a 130°C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, preferiblemente de 0,5 a 20 horas. El disolvente que se va a utilizar en esta reacción no está particularmente limitado con tal de que no interfiera con la reacción, y sus ejemplos incluyen dioxano, agua, ácido acético, tolueno, tetrahidrofurano, y 2-propanol. Estos disolventes se pueden usar solos o en forma de una mezcla de los mismos. El compuesto (I-1) que se va a obtener como antes se puede aislar y purificar por medio de un método de aislamiento y purificación conocido públicamente tal como concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación y cromatografía.

Entre los compuestos de la fórmula general (I), un compuesto (I-2), en el que R_1 es $-C(=O)NR_5R_6$, puede ser producido, por ejemplo, mediante el siguiente Método de producción 2.

Método de producción 2



(I-2)

en donde, R_2, R_3, R_4, R_5, y R_6 se definen como antes.

(Etapa 6)

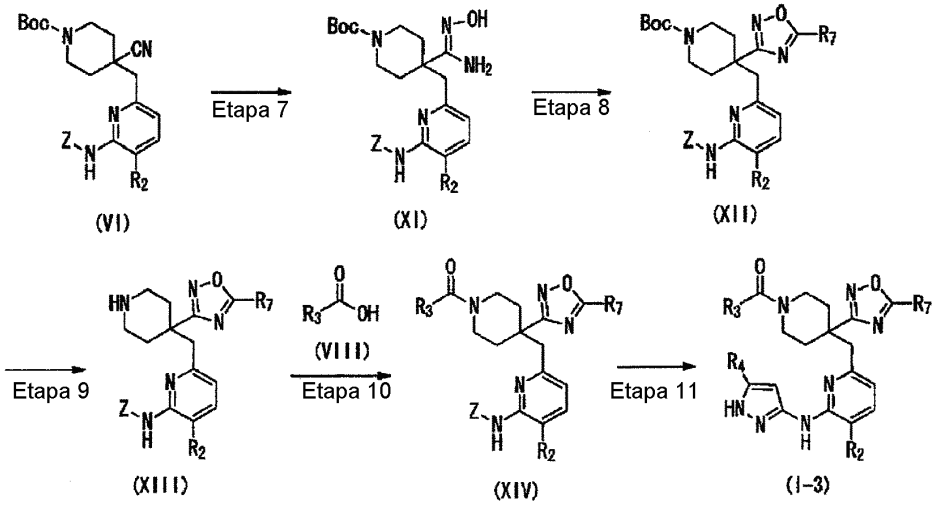
Esta etapa es un método para producir el compuesto (1-2) por medio de una reacción de condensación mediante deshidratación entre el compuesto (I-1) obtenido por el Método de producción 1 y un compuesto (X). Los ejemplos del compuesto (X) que se van a utilizar en esta etapa incluyen una amina tal como metilamina, dimetilamina, cloruro de amonio, ciclopropilamina, y pirrolidina, así como sales de los mismos. El compuesto (X) se puede obtener en forma de un producto comercial o producir de acuerdo con un método conocido públicamente. En esta etapa, utilizando un agente condensante comúnmente utilizado, se puede obtener el compuesto (I-2) de acuerdo con un método conocido públicamente. Los ejemplos del agente condensante incluyen N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC), difenilfosforilazida (DPPA), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-il-oxi)trisdimetilaminofosfonio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-il-oxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP), fosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)trispirrolidinofosfonio (PyAOP), hexafluorofosfato de bromotrispirrolidinofosfonio (BroP), hexafluorofosfato de clorotris(pirrolidin-1-il)fosfonio (PyCroP), 3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)ona (DEPBT), O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), e hidrocloruro de 4-(5,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolina (DMTMM). Los ejemplos del aditivo que se va a utilizar en esta etapa incluyen 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) y N-hidroxisuccinimida (HOSu). Estos aditivos se pueden utilizar en una cantidad de 0,1 a 100 equivalentes, preferiblemente de 1 a 10 equivalentes. Si fuera necesario, se puede utilizar una base tal como trimetilamina,

trietilamina, tripropilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, lutidina, y colidina en una cantidad de 0,1 a 100 equivalentes, preferiblemente 1 a 10 equivalentes. El disolvente no está particularmente limitado y, por ejemplo, se pueden utilizar agua, metanol, etanol, 2-propanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, cloruro de metileno, cloroformo, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, y dimetilsulfóxido. La temperatura de reacción es de -30 a 200°C, preferiblemente de 0 a 50°C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, preferiblemente de 0,5 a 24 horas.

El compuesto (I-2) que se va a obtener como antes se puede aislar y purificar por medio de un método de aislamiento y purificación conocido públicamente tal como concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación y cromatografía.

Entre los compuestos de la fórmula general (I), un compuesto (I-3), en el que R_1 es 1,2,4-oxadiazol sustituido con R_7, puede ser producido, por ejemplo, mediante el siguiente Método de producción 3.

Método de producción 3



en donde, R_7 es un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo trifluorometilo; R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 y Z se definen como antes.

(Etapa 7)

Esta etapa es un método para producir un compuesto (XI) mediante la conversión del grupo ciano del compuesto (VI), que se obtiene en forma de un intermedio de producción en el Método de producción 1, en amidoxima. Las reacciones utilizadas en esta etapa pueden ser llevadas a cabo, por ejemplo, mediante los métodos descritos en la Publicación Internacional Núm. WO2005/026123, la Publicación Internacional Núm. WO2008/117175, la Publicación Internacional Núm. WO2008/156721, o de acuerdo con un método equivalente a esos métodos. Por ejemplo, las reacciones pueden llevarse a cabo haciendo reaccionar el compuesto (VI) con hidroxilamina en un disolvente alcohólico tal como etanol y 2-propanol. Si fuera necesario, se puede utilizar una base, y los ejemplos de la base incluyen aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, y piridina y sales inorgánicas tales como bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, metóxido de sodio, sodio etóxido y terc-butóxido potásico. La hidroxilamina se puede utilizar en una cantidad de 1 a 100 equivalentes, preferiblemente de 1 a 10 equivalentes. La temperatura de reacción es de la temperatura ambiente a 150°C, preferiblemente de 50 a 100°C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, preferiblemente de 0,5 a 20 horas.

El compuesto (XI) que se va a obtener como antes puede ser sometido a la etapa subsiguiente con o sin aislamiento y purificación por medio de un método de aislamiento y purificación conocido públicamente tal como concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación y cromatografía.

(Etapa 8)

Esta etapa es un método para producir un compuesto (XII) mediante la conversión del grupo amidoxima del compuesto (XI) en un anillo de 1,2,4-oxadiazol. Las reacciones utilizadas en esta etapa puede ser llevada a cabo, por ejemplo, los métodos descritos en la Publicación Internacional Núm. WO2005/026123, la Publicación Internacional Núm. WO2008/117175, la Publicación Internacional Núm. WO2008/156721, o de acuerdo con un método equivalente a esos métodos. Por ejemplo, las reacciones pueden llevarse a cabo haciendo reaccionar el

compuesto (XI) con anhídrido acético, cloruro de acetilo, ortoformiato de trietilo, y ortoacetato de trietilo en un disolvente tal como tolueno, cloroformo, ácido acético, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidin-2-ona, y piridina. Si fuera necesario, se puede utilizar una base, y los ejemplos de la base incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, y piridina. La temperatura de reacción es la temperatura ambiente a 150°C, preferiblemente de 50 a 100°C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, preferiblemente de 0,5 a 20 horas.

El compuesto (XII) que se va a obtener como antes puede ser sometido a la etapa subsiguiente con o sin aislamiento y purificación por medio de un método de aislamiento y purificación conocido públicamente tal como concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación y cromatografía.

(Etapa 9)

Esta etapa es un método para producir un compuesto (XIII) mediante eliminación del grupo terc-butoxicarbonilo, que es el grupo protector para el compuesto (XII), en presencia de un ácido. Esta etapa puede llevarse a cabo por medio de un método similar al utilizado en la etapa 3 anteriormente mencionada o un método equivalente al utilizado en el etapa 3.

El compuesto (XIII) que se va a obtener como antes se puede someter a la etapa subsiguiente con o sin aislamiento y purificación por medio de un método de aislamiento y purificación conocido públicamente tal como concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación y cromatografía.

(Etapa 10)

Esta etapa es un método para producir un compuesto (XIV) mediante una reacción de condensación mediante deshidratación entre el compuesto (XIII) y el compuesto (VIII). Esta etapa puede llevarse a cabo por medio de un método similar al utilizado en la referida etapa 4 o un método equivalente al utilizado en el etapa 4.

El compuesto (XIV) que se va a obtener como antes puede ser sometido a la etapa subsiguiente con o sin aislamiento y purificación por medio de un método de aislamiento y purificación conocido públicamente tal como concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación y cromatografía.

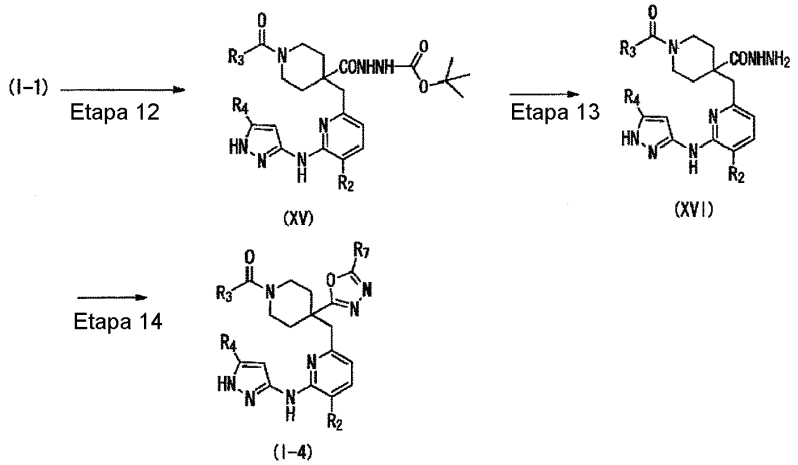
(Etapa 11)

Esta etapa es un método para producir un compuesto (I-3) mediante eliminación del grupo protector (P) del sustituyente Z en el compuesto (XIV) en presencia de un ácido. Esta etapa puede llevarse a cabo por medio de un método similar al utilizado en la referida etapa 5 o un método equivalente al utilizado en el etapa 5.

El compuesto (I-3) que se va a obtener como antes se puede aislar y purificar por medio de un método de aislamiento y purificación conocido públicamente tal como concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación y cromatografía.

Entre los compuestos de la fórmula general (I), un compuesto (I-4), en el que R_1 es 1,3,4-oxadiazol sustituido con R_7, puede ser producido, por ejemplo, mediante el siguiente Método de producción 4.

Método de producción 4



en donde, R_7 representa un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo trifluorometilo; R_2, R_3 y R_4 se definen como antes.

(Etapa 12)

Esta etapa es un método para producir un compuesto (XV) mediante una reacción de condensación mediante deshidratación entre el compuesto (I-1) obtenido por el Método de producción 1 y terc-butoxicarbonilhidrazida. Esta etapa puede llevarse a cabo por medio de un método similar al utilizado en la etapa 4 anteriormente mencionada o un método equivalente al utilizado en el etapa 4.

El compuesto (XV) que se va a obtener como antes puede ser sometido a la etapa subsiguiente con o sin aislamiento y purificación por medio de un método de aislamiento y purificación conocido públicamente tal como concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación y cromatografía.

(Etapa 13)

Esta etapa es un método para producir un compuesto (XVI) mediante eliminación del grupo terc-butoxicarbonilo, que es el grupo protector para el compuesto (XV), en presencia de un ácido. Esta etapa puede llevarse a cabo por medio de un método similar al utilizado en la referida etapa 3 o un método equivalente al utilizado en el etapa 3.

El compuesto (XVI) que se va a obtener como antes puede ser sometido a la etapa subsiguiente con o sin aislamiento y purificación por medio de un método de aislamiento y purificación conocido públicamente tal como concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación y cromatografía.

(Etapa 14)

Esta etapa es un método para producir un compuesto (I-4) mediante la conversión del grupo acilhidrazida del compuesto (XVI) en un anillo de 1,3,4-oxadiazol. Esta etapa puede llevarse a cabo por medio de un método similar al utilizado en la referida etapa 8 o un método equivalente al utilizado en el etapa 8.

El compuesto (I-4) que se va a obtener como antes puede ser sometido a la etapa subsiguiente con o sin aislamiento y purificación por medio de un método de aislamiento y purificación conocido públicamente tal como concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación, y cromatografía.

Cuando el compuesto de la presente invención incluye isómeros tales como isómeros ópticos, estereoisómeros, isómeros posicionales, e isómeros rotacionales, también está abarcado por el compuesto de la presente invención una mezcla de cualquier isómero. Por ejemplo, cuando existen isómeros ópticos para el compuesto de la presente invención, los isómeros ópticos, que están separados de las formas racémicas también están abarcados por el compuesto de la presente invención. Estos isómeros se pueden obtener de forma individual en forma de un único compuesto por medio de una técnica sintética o técnica de separación conocidas per se (por ejemplo, concentración, extracción con disolvente, cromatografía en columna y recristalización).

El compuesto de la presente invención o una sal del mismo pueden ser un cristal, y una sola forma cristalina, así como una mezcla polimórfica está abarcada por el compuesto de la presente invención o una sal del mismo. Se puede producir un cristal llevando a cabo la cristalización mediante la aplicación de un método de cristalización conocido per se. El compuesto de la presente invención o una sal del mismo pueden ser un solvato (tal como un hidrato) o un no solvato, y ambos los cuales están abarcados por el compuesto de la presente invención o una sal del mismo. Un compuesto marcado con, por ejemplo, un isótopo (por ejemplo, ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{18}F, ^{35}S, y ^{125}I) también está abarcado por el compuesto de la presente invención o una sal del mismo.

La sal del compuesto de la presente invención se refiere a una sal común que se utiliza en el campo de la química orgánica, y sus ejemplos incluyen sales, tales como, cuando un compuesto tiene un grupo carboxilo, una sal de adición de base del grupo carboxilo, y cuando una compuesto tiene un grupo amino o un grupo heterocíclico alcalino, una sal de adición de ácido del grupo amino o el grupo heterocíclico alcalino.

Los ejemplos de la sal de adición de base incluyen una sal de metal alcalino tal como una sal de sodio y una sal de potasio; una sal de metal alcalinotérreo tal como una sal de calcio y una sal de magnesio; una sal de amonio; y una sal de amina orgánica tal como una sal de trimetilamina, una sal de trietilamina, una sal de diciclohexilamina, una sal de etanolamina, una sal de dietanolamina, una sal de trietanolamina, una sal de procaína y una sal de N,N'-dibenciletilendiamina.

Ejemplos de la sal de adición de ácido incluyen una sal de ácido inorgánico tal como un hidrocloruro, un sulfato, un nitrato, un fosfato, y un perclorato; una sal de ácido orgánico tal como un acetato, un formiato, un maleato, un fumarato, un tartrato, un citrato, un ascorbato, y un trifluoroacetato; y un sulfonato tal como un metanosulfonato, un isetionato, un bencenosulfonato, y un p-toluenosulfonato.

El compuesto de la presente invención o una sal del mismo muestran una excelente actividad inhibidora selectiva de aurora A, y en particular, muestra una actividad inhibidora selectiva de aurora A extremadamente fuerte en comparación con la actividad inhibidora de aurora B y aurora C, y por lo tanto es útil como inhibidor selectivo de aurora A. Adicionalmente, el compuesto de la presente invención o una sal del mismo muestra un excelente efecto anti-tumoral, y por lo tanto es útil como un agente anti-tumoral. Aunque el cáncer que se va a tratar no está particularmente limitado, los ejemplos del mismo incluyen cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer duodenal, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar y de conducto biliar, cáncer del tracto biliar, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer uterino, cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer testicular, sarcoma de hueso y tejidos blandos, cáncer hematológico, mieloma múltiple, cáncer de piel, tumor cerebral, mesotelioma y cáncer hematológico . Preferiblemente, el cáncer que se va a tratar es cáncer hematológico tal como linfoma de células B, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células T periféricas, síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena aguda, leucemia linfocítica aguda y mieloma múltiple, cáncer de estómago, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer ovario, cáncer de pulmón y cáncer de colon. Además, el fármaco de la presente invención se puede aplicar a seres humanos y a animales distintos de seres humanos.

Además, dado que el compuesto de la presente invención o una sal del mismo tienen una excelente actividad inhibidora selectiva de aurora A, cuando se utilizan combinados con un agente que tiene como diana los microtúbulos, se potencia el efecto anti-tumoral del agente que tiene como diana los microtúbulos. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención o una sal del mismo es útil como potenciador del efecto antitumoral para un agente que tiene como diana los microtúbulos. Una composición que contiene el compuesto de la presente invención o una sal del mismo y un agonista de los microtúbulos es útil como un agente anti-tumoral (fármaco para el tratamiento del cáncer). La administración combinada del compuesto de la presente invención o una sal del mismo y un agente que tiene como diana los microtúbulos es útil como un método para tratar el cáncer. Los ejemplos del agente que tiene como diana los microtúbulos incluyen un estabilizador de microtúbulos tal como un agente antineoplásico de taxano y un agente anticanceroso de epotilona, y preferiblemente, el agente que tiene como diana los microtúbulos es un agente antineoplásico de taxano. Los ejemplos del agente antineoplásico de taxano incluyen paclitaxel, docetaxel, y cabazitaxel, y preferiblemente, el agente antineoplásico de taxano es paclitaxel. Los ejemplos del agente anticanceroso de epotilona incluyen epotilona B y epotilona D. El potenciador del efecto antitumoral de la presente invención se puede administrar en cualquier momento, es decir, antes de, o después de, o simultáneamente a la administración del agente que tiene como diana los microtúbulos. Preferiblemente, el potenciador del efecto anti-tumoral de la presente invención se puede administrar al mismo tiempo que, o en el plazo de cuatro horas antes o después de la administración del agente que tiene como diana los microtúbulos. Cuando se administra el potenciador del efecto antitumoral de la presente invención por separado o simultáneamente con el agonista de los microtúbulos, por ejemplo, el potenciador del efecto anti-tumoral se puede administrar en una cantidad tal que la cantidad de al menos un componente seleccionado entre los compuestos de la presente invención o sales de los mismos está en un intervalo de 0,01 a 100 moles, preferiblemente de 0,05 a 50 moles, más preferiblemente de 0,1 a 20 moles con respecto a un mol del agente que tiene como diana los microtúbulos. Aunque el cáncer que se va a tratar no está particularmente limitado, los ejemplos del mismo se incluyen cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer duodenal, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de hígado,

cáncer de vesícula biliar y de conducto biliar, cáncer del tracto biliar, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer uterino, cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer testicular, sarcoma de hueso y tejidos blandos, cáncer hematológico, mieloma múltiple, cáncer de piel, tumor cerebral, mesotelioma y cáncer hematológico. Preferiblemente, el cáncer que se va a tratar es cáncer hematológico tal como linfoma de células B, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células T periféricas, síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena aguda, leucemia linfocítica aguda, y mieloma múltiple, cáncer de cuello uterino, cáncer de estómago, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de pulmón y cáncer de colon. Además, el fármaco de la presente invención se puede aplicar a los humanos y animales diferentes de seres humanos.

También, de acuerdo con la presente invención, es posible combinar un componente seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de la presente invención o sales de los mismos, que son el ingrediente activo del potenciador del efecto anti-tumoral anteriormente mencionado, con un agente que tiene como diana los microtúbulos para preparar un agente anticanceroso formulado con un potenciador del efecto anti-tumoral. En este caso, el agente anticanceroso se puede aplicar en forma de una formulación mixta que contiene el ingrediente activo total que consiste en el agente que tiene como diana los microtúbulos y un componente seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de la presente invención o sales de los mismos en una sola preparación, alternativamente, el agente anticanceroso se puede preparar en forma de una preparación separada, conteniendo cada una individualmente estos ingredientes activos, alternativamente, el agente anticanceroso se puede preparar en forma de una formulación de kit.

Cuando el compuesto de la presente invención o una sal del mismo se usa como fármaco, se puede combinar un vehículo farmacéutico según sea necesario para preparar una composición farmacéutica. Se pueden adoptar diversas formas de dosificación de acuerdo con el propósito de prevención o tratamiento. Como forma de dosificación es posible, por ejemplo, cualquiera de un agente oral, un inyectable, un supositorio, una pomada, y un parche. El compuesto de la presente invención o una sal del mismo tienen una excelente capacidad de absorción oral y muestran una excelente actividad anti-tumoral a través de la administración oral. En vista de lo anterior, se adopta preferiblemente un agente oral. Estas formas de dosificación pueden ser producidas cada una mediante métodos de preparación de fármacos que son conocidos públicamente y comúnmente utilizados por los expertos en la técnica.

En cuanto al portador farmacéutico, se utilizan varios tipos de sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas de uso general como materiales farmacéuticos, y el portador farmacéutico se mezcla en una preparación sólida como por ejemplo un excipiente, un aglutinante, un disgregante, un lubricante, y un colorante, o en una preparación líquida tal como por ejemplo un disolvente, un coadyuvante de solubilización, un agente suspensor, un agente isotonizante, un tampón, y un agente calmante. Además, también se puede utilizar cuando sea necesario un aditivo para la preparación de fármaco tal como un conservante, un antioxidante, un colorante, un edulcorante, y un agente estabilizador.

Cuando se prepara una preparación sólida oral, se añaden al compuesto de la presente invención un excipiente, y si fuera necesario, por ejemplo, un excipiente, un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un colorante, y un corrector y, a continuación, se pueden producir mediante un procedimiento rutinario, por ejemplo, un comprimido, un comprimido revestido, un gránulo, un polvo, y una cápsula. Cuando se prepara un inyectable se añaden al compuesto de la presente invención, por ejemplo, un agente de ajuste del pH, un tampón, un estabilizante, un agente isotonizante, y un anestésico local, y se puede producir mediante un procedimiento rutinario un inyectable subcutáneo, intramuscular, e intravenoso.

La cantidad del compuesto de la presente invención que se va incorporar en cada una de las formas unitarias de dosificación mencionadas anteriormente no es constante, sino que depende de, por ejemplo, los síntomas del paciente al que se aplica el compuesto, y en la forma de dosificación del compuesto. Sin embargo, generalmente, la cantidad por forma unitaria de dosificación es deseablemente de 0,05 a 1000 mg de un agente oral, deseablemente de 0,01 a 500 mg para un inyectable, y deseablemente de 1 a 1000 mg para un supositorio.

Además, la dosis diaria de un fármaco que tiene la forma de dosificación antes mencionada varía en función de, por ejemplo, los síntomas, el peso corporal, la edad o el sexo de un paciente, y por lo tanto no se puede determinar en general. Sin embargo, la dosis diaria del compuesto de la presente invención para un adulto normal (peso de 50 kg) puede ser de 0,05 a 5000 mg, preferiblemente de 0,1 a 1000 mg, y el fármaco se administra preferiblemente una vez al día, o aproximadamente dos veces o tres veces al día en dosis divididas.

[Ejemplos]

En lo sucesivo, la presente invención se describe específicamente mediante Ejemplos y Ejemplos de Ensayo. Sin embargo, la presente invención no se limita a estos Ejemplos.

Para los diversos reactivos utilizados en los Ejemplos, se utilizaron productos comerciales a menos que se indique lo contrario. Para la cromatografía en columna de gel de sílice, se utilizó Purif-Pack (R) SI fabricado por Schott Moritex Corporation, columna preempaquetada con sílice KP-Sil (R) fabricada por Biotage, o columna preempaquetada con sílice HP-Sil (R) fabricada por Biotage. Para la cromatografía en columna de gel de sílice alcalina, se utilizó Purif-Pack (R) NH fabricado por Schott Moritex Corporation o columna preempaquetada con KP-NH (R) fabricada por Biotage. Para la cromatografía en capa fina preparativa, se utilizó Kieselgel TM60F254, art. 5744 fabricado por Merck o una placa de gel de sílice NH2 60F254 fabricada por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.. Los espectros de RMN se midieron con AL400 (400 MHz; JEOL, Ltd.), el espectrómetro tipo Mercury 400 (400 MHz; Agilent Technologies, Inc.), o el espectrómetro tipo Inova 400 (400 MHz; Agilent Technologies, Inc.) equipado con la sonda OMNMR (Prótasis) utilizando, como patrón interno, tetrametilsilano cuando éste estaba contenido en un disolvente deuterado, o mediante el uso, como patrón interno, de un disolvente para RMN en cualquier otro caso, y todos los valores delta se expresaron en ppm. Las reacciones de microondas se llevaron a cabo utilizando Initiator 8 fabricado por Biotage.

Asimismo, para los espectros LCMS, se utilizó ACQUITY SQD (cuadripolo) fabricado por Waters Corporation.

Las abreviaturas tienen el siguiente significado.

s:	Singlete
d:	Doblete
t:	Triplete
dd:	Doblete doble
m:	Multiplete
br:	Ancho
brs:	Singlete Ancho
DMSO-d_6:	Dimetilsulfóxido deuterado
$CDCl_3$:	Cloroformo deuterado
CD_3OD:	Metanol deuterado
Xantphos:	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
$Pd_2(Dba)_3$:	Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
K_3PO_4:	Fosfato tripotásico
MsOH:	Ácido metanosulfónico
AIBN:	Azobisisobutironitrilo
HPMC:	Hidroxipropilmetilcelulosa

Ejemplo 1

Síntesis de ácido 1-(2,3-diclorobenzoil)-4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico (Compuesto 1) (Etapa a) Síntesis de 4-((6-bromo-5-fluoropiridin-2-il)metil)-4-cianopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió N-Boc-4-cianopiperidina (5,35 g, 25,4 mmoles) en 100 mL de tetrahidrofurano. Después de enfriar la mezcla resultante a -78°C, se añadió una solución de diisopropilamiduro de litio/tetrahidrofurano en ciclohexano (1,5 M, 16,5 mL, 24,8 mmoles) mientras se mantenía la temperatura interna a o por debajo de -70°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a -78°C durante 20 minutos. A la mezcla de reacción obtenida de este modo, se le añadieron 10 mL de una solución de 2-bromo-6-(bromometil)-3-fluoropiridina en THF (6,28 g, 23,4 mmoles) manteniendo la temperatura interna a o por debajo de -70°C, seguido de agitación a -78°C durante 20 minutos. A esta solución de reacción, se le añadió una mezcla de ácido clorhídrico (5 M, 4,95 mL, 24,8 mmoles) y 95 mL de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de agitación a temperatura ambiente y a continuación extracción con acetato de etilo. El extracto obtenido de este modo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después se filtró y se concentró. El residuo alquitranado se disolvió en 6 mL de acetato de etilo, y se añadieron gota a gota 50 mL de heptano con agitación. A continuación se añadieron cristales de siembra, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una hora. A la suspensión de color amarillo claro resultante, se le añadieron nuevamente 50 mL de heptano gota a gota, seguido de agitación durante la noche. El sólido obtenido de este modo se recogió mediante filtración y se lavó con una solución de acetato de etilo en heptano, y después se secó a presión reducida, con lo que se obtuvo el producto del título en forma de un sólido blanquecino (7,10 g, 17,8 mmoles) (rendimiento 76%) . Los valores de las propiedades físicas se muestran a continuación.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ: 7,45 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,1, 3,5 Hz), 4,16 (2H, br), 3,09-2,93 (2H, m), 3,04 (2H, s), 1,95-1,84 (2H, m), 1,68-1,57 (2H, m), 1,48 (9H, s); ESI-MS m/z 298, 300 (MH +).

(Etapa b) Síntesis de 4-((6-(1-terc-butil-3-metil-1H-pirazol-5-ilamino)-5-fluoropiridin-2-il)metil)-4-cianopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto (6,37 g, 16,0 mmoles) obtenido mediante la etapa a antes mencionada, 5-amino-1-t-butil-3-metilpirazol (2,42 g, 15,8 mmoles), Xantphos (65,9 mg, 114 mmoles), $Pd_2(Dba)_3$ (510,1 mg, 55,8 µmoles), y K_3PO_4 (30,63 g, 17,1 mmoles) se colocaron en un recipiente de reacción, y finalmente se añadieron 50 mL de tolueno, seguido de desaireación y la sustitución de argón. La mezcla obtenida de este modo se agitó a 110°C durante ocho horas, seguido de la adición de 200 mL de acetato de etilo a temperatura ambiente. La mezcla obtenida de este modo se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio, y después se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en 10 mL de acetato de etilo, y se añadieron 40 mL de heptano mientras se agitaba a 75°C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo al 15%/heptano, y a continuación se secó a presión reducida, con lo que se obtuvo el compuesto del título (4,15 g, 8,81 mmoles) en forma de un sólido blanco (rendimiento 56%). Los valores de las propiedades físicas se muestran a continuación.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ: 7,26 (1H, dd, J = 10,7, 8,0 Hz), 6,74 (1H, dd, J = 8,0, 3,2 Hz), 6.23 a 6.15 (2H, m), 4,19-3,92 (2H, m), 3,09 -2,92 (2H, m), 2,85 (2H, s), 2,26 (3H, s), 1,95-1,86 (2H, m), 1,64 (9H, s), 1,58-1,48 (2H, m), 1,46 (9H , s); ESI-MS m/z 471 (MH +).

(Etapa c) Síntesis de 4-((6-(1-terc-butil-3-metil-1H-pirazol-5-ilamino)-5-fluoropiridin-2-il)metil)-piperidin-4-carbonitrilo

El compuesto (4,11 g, 8,73 mmoles) obtenido mediante la etapa b antes mencionada se disolvió en THF (33 mL), a lo que se añadió MsOH (7,0 mL) en un baño de agua. La solución obtenida de este modo se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, y el contenido resultante se vertió en 160 mL de agua. La solución acuosa obtenida de este modo se lavó con 50 mL de éter isopropílico y se añadieron 21,5 mL de hidróxido de sodio 5 M, seguido de extracción con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo obtenida de este modo se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró, con lo que se obtuvo el compuesto del título (3,09 g, 8,34 mmoles) (rendimiento 96%). Los valores de las propiedades físicas se muestran a continuación.
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ: 7,22 (1H, dd, J = 10,6, 8,0 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 8,0, 3,2 Hz), 6.25 a 6.16 (2H, m), 3,02-2,95 (2H, m), 2,91 -2,84 (2H, m), 2,83 (2H, s), 2,21 (3H, s), 1,90-1,83 (2H, m), 1,61 (9H, s), 1,59-1,49 (2H, m); ESI-MS m/z 371 (MH +).

(Etapa d) Síntesis de 4-((6-(1-terc-butil-3-metil-1H-pirazol-5-ilamino)-5-fluoropiridin-2-il)metil)-1-(2,3-diclorobenzoil)piperidin-4-carbonitrilo

A una mezcla del compuesto (3,65 g, 9,85 mmoles) obtenido mediante la etapa c antes mencionada, se le añadieron ácido 2,3-diclorobenzoico (2,05 g, 10,8 mmoles), y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,80 g, 13,3 mmoles), 25 mL de acetonitrilo, y después se añadió hidrocloruro de WSC (2,05 g, 10,7 mmoles). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después, se añadieron 30 mL de hidróxido de sodio 1 M, seguido de agitación durante 15 minutos. La mezcla obtenida de este modo se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo resultante se lavó secuencialmente con agua, ácido clorhídrico 1 M, agua y salmuera saturada. La solución de acetato de etilo obtenida de este modo se lavó con sulfato de sodio anhidro, y después se filtró y se concentró, con lo que se obtuvo el compuesto del título (5,55 g) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento 100%). Los valores de las propiedades físicas se muestran a continuación.
ESI-MS m/z 543, 545 (MH +).

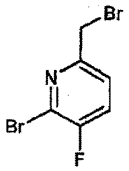
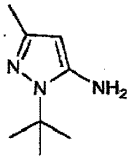
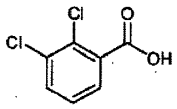
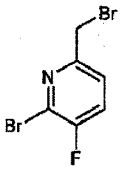
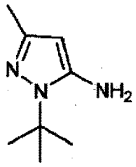
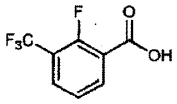
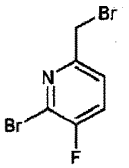
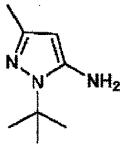
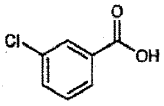
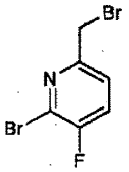
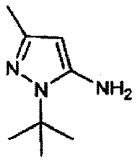
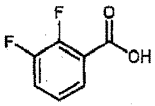
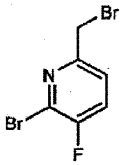
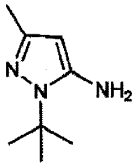
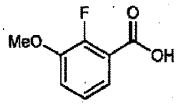
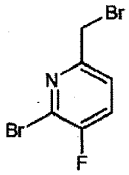
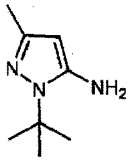
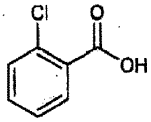
(Etapa e) Síntesis del compuesto 1

El compuesto (524 mg, 0,964 mmoles) obtenido mediante la etapa d antes mencionada se disolvió en 3 mL de 1,4-dioxano, y después se añadieron 3 mL de ácido clorhídrico 5 M. La solución resultante se calentó a 150°C durante 10 minutos en un aparato de reacción de microondas. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido de este modo se disolvió en cloroformo, seguido de lavado con salmuera saturada. La solución de cloroformo obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/0 a 90/10), y el sólido obtenido de este modo se volvió a precipitar en etanol-acetato de etilo, con lo que se obtuvo el compuesto del título (290 mg, 0,573 mmoles) en forma de un sólido blanco (rendimiento 59%). Los valores de las propiedades físicas se muestran en la Tabla 9.

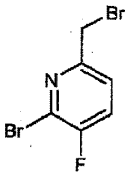
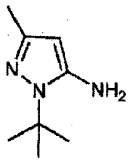
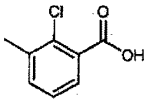
Ejemplos 2 a 13

Utilizando las materias primas enumeradas en las Tablas 1 a 3, los compuestos de los Ejemplos 2 a 13 se sintetizaron de acuerdo con el método del Ejemplo 1. Los valores de las propiedades físicas se muestran en las Tablas 9 a 17.

[Tabla 1]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Materia prima 1	Materia prima 2	Materia prima 3
1	ácido 1-(2,3-diclorobenzoil)-4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico (compuesto 1)			
2	ácido 1-(2-fluoro-3-trifluorometilbenzoil)-4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico (compuesto 2)			
3	ácido 1-(3-clorobenzoil)-4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico (compuesto 3)			
4	ácido 1-(2,3-difluorobenzoil)-4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico (compuesto 4)			
5	ácido 1-(2-fluoro-3-metoxibenzoil)-4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico (compuesto 5)			
6	ácido 1-(2-clorobenzoil)-4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico (compuesto 6)			

[Tabla 2]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Materia prima 1	Materia prima 2	Materia prima 3
7	ácido 1-(2-cloro-3-metilbenzoil)-4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico (compuesto 7)			

Ejemplo	Nombre del compuesto	Materia prima 1	Materia prima 2	Materia prima 3
8	ácido 1-(2-cloro-3-fluorobenzoil)-4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico (compuesto 8)			
9	ácido 1-(2,6-diclorobenzoil)-4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico (compuesto 9)			
10	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((5-fluoro-6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico (compuesto 10)			
11	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((5-metoxi-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico (compuesto 11)			

[Tabla 3]

Ejemplo	nombre del compuesto	Materia prima 1	Materia prima 2	Materia prima 3
12	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((5-cloro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico (compuesto 12)			
13	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico (compuesto 13)			

Ejemplo 14

Síntesis de 1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)-N-metilpiperidin-4-carboxamida (Compuesto 14)

A una mezcla del compuesto 13 (50 mg, 0,1 mmoles) obtenido en el Ejemplo 13, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (40 mg, 0,21 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (30 mg, 0,22 mmoles), hidrocloruro de

metilamina (25 mg, 0,37 mmoles), y 1 mL de dimetilformamida, se le añadieron 0,05 mL de trietilamina, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 13 horas. A la mezcla de reacción resultante, se le añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante HPLC, con lo cual se obtuvo el compuesto del título (41 mg, 0,082 mmoles) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento 82%). Los valores de las propiedades físicas se muestran en las Tablas 9 a 17.

Ejemplos 15-21

En los Ejemplos 15 a 21, utilizando las materias primas indicadas en las Tablas 4 a 5, los compuestos se sintetizaron mediante un método de acuerdo con el Ejemplo 14. Los valores de las propiedades físicas se muestran en las Tablas 9 a 17.

[Tabla 4]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Materia prima 4
14	1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)-N-metil-piperidin-4-carboxamida (compuesto 14)	Hidrocloruro de metilamina
15	1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxamida (compuesto 15)	Cloruro amónico
16	1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida (compuesto 16)	Dimetilamina
17	1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-N-ciclopropil-4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxamida (compuesto 17)	Ciclopropilamina
18	1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-N-ciclobutil-4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxamida (compuesto 18)	Ciclobutilamina
19	azetidin-1-il(1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)metanona (compuesto 19)	Hidrocloruro de azetidina

[Tabla 5]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Materia prima 4
20	(1-(3-cloro-2-fluorobenzoil))-4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona (compuesto 20)	Pirrolidina
21	(1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)(isoxazolidin-2-il)metanona (compuesto 21)	Hidrocloruro de isoxazolidina

Ejemplo 22

Síntesis de (3-cloro-2-fluorofenil)(4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)metanona (Compuesto 22)

(Etapa a) Síntesis de 4-((6-(1-terc-butil-3-metil-1H-pirazol-5-ilamino)-5-fluoropiridin-2-il)metil)-4-(N'-hidroxicarbamimidoil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto (50 g) obtenido en el Ejemplo 1 (Etapa b) se disolvió en 530 mL de etanol a 60°C. Se dejó que la solución resultante volviera a temperatura ambiente y se añadieron 65 mL de una solución acuosa al 50% de hidroxilamina, seguido de agitación a 60°C durante 46 horas. La solución de reacción resultante se añadió a agua destilada, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con agua destilada y salmuera saturada. La solución resultante se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró a presión reducida, con lo que se obtuvo el compuesto del título (53 g, 106 mmoles) (rendimiento 100%). Los valores de las propiedades físicas se muestran a continuación.
ESI-MS m/z 504 (MH +).

(Etapa b) Síntesis de 4-((6-(1-terc-butil-3-metil-1H-pirazol-5-ilamino)-5-fluoropiridin-2-il)metil)-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto (53 g, 106 mmoles) obtenido mediante la etapa a antes mencionada se suspendió en 525 mL de tolueno, y se añadieron 10 mL de anhídrido acético, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una hora y 20 minutos, y después a 100°C durante 16 horas. A la solución de reacción resultante, se le añadieron

sucesivamente 175 mL de amoniaco acuoso, 500 mL de agua destilada y 500 mL de acetato de etilo en un baño de hielo, seguido de lavado con salmuera saturada. La capa acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio, y después se concentró a presión reducida, con lo que se obtuvo el compuesto del título (58 g) en forma de un producto purificado bruto. Los valores de las propiedades físicas se muestran a continuación. ESI-MS m/z 528 (MH +).

(Etapa c) Síntesis de N-(1-terc-butil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-3-fluoro-6-((4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-4-il)metil)piridin-2-amina

El compuesto (57 g) obtenido mediante la etapa b antes mencionada se disolvió en 210 mL de acetonitrilo, y se añadieron 27 mL de ácido mesílico en un baño de hielo, seguido de agitación en un baño de hielo durante una hora, y a continuación a temperatura ambiente durante 17 horas. La solución de reacción resultante se añadió a 500 mL de agua destilada en un baño de hielo, seguido de lavado con 500 mL de éter diisopropílico. A la capa acuosa resultante, se le añadieron 100 mL de hidróxido de sodio 5 M en un baño de hielo, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio, y después se concentró a presión reducida, con lo que se obtuvo el compuesto del título (44 g, 102 mmoles) (rendimiento 91%). Los valores de las propiedades físicas se muestran a continuación.
ESI-MS m/z 428 (MH +).

(Etapa d) Síntesis de 4-((6-(1-terc-butil-3-metil-1H-pirazol-5-ilamino)-5-fluoropiridin-2-il)metil)-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)(3-cloro-2-fluorofenil)metanona

El compuesto (44 g) obtenido mediante la etapa c antes mencionada, ácido 3-cloro-2-fluorobenzoico (20 g), y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (21 g) se disolvieron en 343 mL de acetonitrilo, y en un baño de hielo, se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (22 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. A la solución de reacción resultante, se le añadió hidróxido de sodio 1 M (500 mL), seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con agua destilada, ácido clorhídrico 1 M, agua destilada, y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se cristalizó en heptano-acetato de etilo, con lo que se obtuvo el compuesto del título (52 g, 89 mmoles) (rendimiento 86%). Los valores de las propiedades físicas se muestran a continuación. ESI-MS m/z 584 586 (MH +).

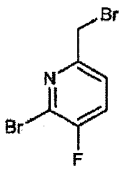
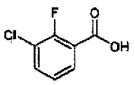
(Etapa e) Síntesis del compuesto 22

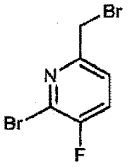
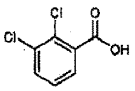
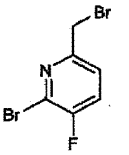
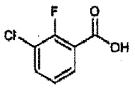
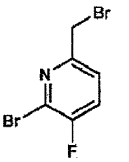
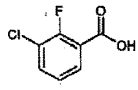
El compuesto (2,94 g, 5,03 mmoles) obtenido mediante la etapa d antes mencionada se disolvió en 30 mL de ácido clorhídrico 5 M y 20 mL de 2-propanol, seguido de calentamiento a 100°C durante dos horas. La solución de reacción resultante se enfrió en hielo, y a continuación se añadieron agua e hidróxido de sodio 5 M para ajustar el pH a aproximadamente 8, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto obtenido de este modo se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/0 a 95/5), con lo que se obtuvo el compuesto del título (2,26 g, 4,28 mmoles) (rendimiento 85%). Los valores de las propiedades físicas se muestran en las Tablas 9 a 17.

Ejemplos 23-27

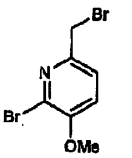
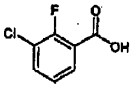
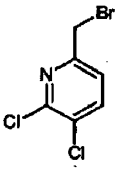
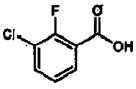
En los Ejemplos 23 a 27, utilizando las materias primas indicadas en las Tablas 6 a 7, los compuestos se sintetizaron mediante un método de acuerdo con el Ejemplo 22. Los valores de las propiedades físicas se muestran en las Tablas 9 a 17.

[Tabla 6]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Materia prima 5	Materia prima 6	Materia prima 7
22	(3-cloro-2-fluorofenil)(4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)metanona (compuesto 22)			Anhídrido acético

Ejemplo	Nombre del compuesto	Materia prima 5	Materia prima 6	Materia prima 7
23	(2,3-diclorofenil)(4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)metanona (compuesto 23)			Anhídrido acético
24	(3-cloro-2-fluorofenil)(4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)metanona (compuesto 24)			Ortoformiato de trietilo
25	(3-cloro-2-fluorofenil)(4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)-4-(5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)metanona (Compuesto 25)			Anhídrido trifluoroacético

[Tabla 7]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Materia prima 5	Materia prima 6	Materia prima 7
26	(3-cloro-2-fluorofenil)(4-((5-metoxi-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)metanona (compuesto 26)			Anhídrido acético
27	(3-cloro-2-fluorofenil)(4-((5-cloro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)metanona (compuesto 27)			Anhídrido acético

Ejemplo 28

Síntesis de (3-cloro-2-fluorofenil)(4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)metanona (Compuesto 28)

(Etapa a) Síntesis de 2-(1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carbonil)hidrazinocarboxilato de terc-butilo

El compuesto 13 (62 mg, 0,13 mmoles) obtenido en el Ejemplo 13, terc-butoxicarbonilhidrazida (25 mg, 0,19 mmoles), y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (30 mg, 0,22 mmoles) se disolvieron en 3 mL de dimetilformamida, y se añadió (hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (41 mg, 0,22 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante tres horas. A la mezcla de reacción resultante, se le añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla resultante se filtró y se concentró, y el residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/0 a 95/5), con lo que se obtuvo el compuesto del título (70 mg, 0,12 mmoles) (rendimiento 92 %). Los valores de las propiedades físicas se muestran a continuación.
ESI-MS m/z 604, 606 (MH +).

(Etapa b) Síntesis del compuesto 28

El compuesto (70 mg, 0,12 mmoles) obtenido mediante la etapa a antes mencionada se disolvió en 4 mL de cloroformo, y se añadieron 2 mL de ácido trifluoroacético, seguido de agitación a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla de reacción resultante se concentró, y al residuo, se le añadieron cloroformo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio para la separación de fases. La capa de cloroformo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. Al residuo obtenido de este modo, se le añadieron 4 mL de tolueno y 0,5 mL de orto-acetato de etilo, seguido de agitación con calentamiento a 110°C durante dos horas. A la solución de reacción resultante, se le añadió agua a temperatura ambiente, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto obtenido de este modo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se filtró y se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/0 a 90/10), con lo que se obtuvo el compuesto del título (39 mg, 0,077 mmoles) (rendimiento 64%). Los valores de las propiedades físicas se muestran en las Tablas 9 a 17.

Ejemplo 29

Síntesis de (3-cloro-2-fluorofenil)(4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)metanona (Compuesto 29)

A una mezcla del compuesto 13 (49 mg, 0,10 mmoles) obtenido en el Ejemplo 13, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (38 mg, 0,20 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (27 mg, 0,20 mmoles), acetamidoxima (15 mg, 0,20 mmoles), y dimetilformamida (1 mL), se le añadió diisopropiletilamina (0,07 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante siete horas. A la mezcla de reacción resultante, se le añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto obtenido de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después se filtró y se concentró. Al producto bruto obtenido de este modo, se le añadió 1,4-dioxano (1 mL), y la mezcla resultante se irradió a 120°C durante seis horas mientras se agitaba utilizando un aparato de reacción de microondas (Biotage Initiator 8). Después de la concentración, el residuo obtenido de este modo se purificó mediante HPLC, con lo cual se obtuvo el compuesto del título (29 mg, 0,055 mmoles) en forma de un sólido de color naranja claro (rendimiento 55%). Los valores de las propiedades físicas se muestran en las Tablas 9 a 17.

Ejemplo Comparativo 1

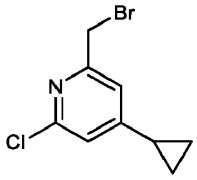
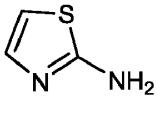
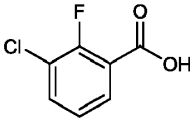
Síntesis de 5-(1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (Compuesto comparativo 1)

El Compuesto comparativo 1 se sintetizó de la siguiente manera de acuerdo con el método descrito en la Publicación Internacional Núm. WO2009/104802. A 5-(4-((6-((1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-(3H)-ona (4,45 g, 8,03 mmoles), se le añadieron ácido clorhídrico 5 M (40 mL) y 2-propanol (40 mL), seguido de agitación a 100°C durante cuatro horas. A la mezcla de reacción resultante, se le añadió hidróxido de sodio 5 M (40 mL), y la solución resultante se separó y se extrajo con cloroformo. El extracto de cloroformo resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se filtró y se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/0 a 95/5), y después se lavó en acetato de etilo mientras se agitaba, con lo que se obtuvo el compuesto del título (1,63 g, 3,29 mmoles) en forma de un sólido de color naranja claro (rendimiento 41%). Los valores de las propiedades físicas se muestran en la Tabla 18.

Ejemplos Comparativos 2 a 5 y 7

En los Ejemplos Comparativos 2 a 5 y 7, utilizando las materias primas indicadas en la Tabla 8, se sintetizaron los compuestos de acuerdo con un método equivalente al utilizado en el Ejemplo 1. Los valores de las propiedades físicas se muestran en la Tabla 18.

[Tabla 8]

Ejemplo comparativo	Nombre del compuesto	Materia prima 8	Materia prima 9	Materia prima 10
2	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((4-ciclopropil-6-(tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico (Compuesto comparativo 2)			

Ejemplo comparativo	Nombre del compuesto	Materia prima 8	Materia prima 9	Materia prima 10
3	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((4-ciclopropil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico (Compuesto comparativo 3)			
4	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((3-metoxi-6-(tiazol-2-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico (Compuesto comparativo 4)			
5	ácido 4-((6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)piperidin-4-carboxílico (Compuesto Comparativo 5)			
7	ácido 1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((3-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico (Compuesto comparativo 7)			

Ejemplo Comparativo 6

Síntesis de ácido 1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((5-ciano-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico (Compuesto comparativo 6)

(Etapa a) Síntesis de 4-((5-bromo-6-cloropiridin-2-il)metil)piperidin-1,4-dicarboxilato de terc-butil 4-etilo

En 21 mL de tetracloruro de carbono, se disolvió 3-bromo-2-cloro-6-metilpiridina (880 mg, 4,26 mmoles), y se añadieron N-bromosuccinimida (682 mg, 3,83 mmoles) y AIBN (70 mg, 0,426 mmoles) , seguido de agitación a 90°C durante una hora. La solución de reacción resultante se concentró, y el residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/0 a 95/5), con lo que se obtuvo 3-bromo-6-(bromometil)-2-cloropiridina en forma de un producto purificado bruto.

En 18 mL de tetrahidrofurano, se disolvió N-Boc piperidincarboxilato de etilo (1,16 mL, 4,72 mmoles), y se añadió una solución de un complejo de diisopropilamiduro de litio/tetrahidrofurano en ciclohexano (1,5 M, 3,3 mL, 4,96 mmoles) a -78°C, seguido de agitación durante 40 minutos. Después, se añadieron gota a gota 2 mL de la solución de 3-bromo-6-(bromometil)-2-cloro-piridina en tetrahidrofurano obtenida como antes, seguido de agitación adicional durante 10 minutos. A la solución de reacción resultante, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se elevó la temperatura, y la solución se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo resultante se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se filtró y se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 95/5 a 65/35), con lo que se obtuvo el compuesto del título (592 mg, 1,28 mmoles) (rendimiento 27%). Los valores de las propiedades físicas se muestran a continuación.
ESI-MS m/z 461, 463, 465 (MH +).

(Etapa b) Síntesis de acetato de 4-((5-bromo-6-cloropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)piperidin-4-carboxilato de metilo

El compuesto (590 mg, 1,28 mmoles) obtenido mediante la etapa a antes mencionada se disolvió en 5 mL de cloroformo, y se añadieron 2 mL de ácido trifluoroacético, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción resultante se concentró y se disolvió en 5 mL de DMF. A continuación, se añadieron 3-cloro-2-fluorobenzoato de 1H-benzo[b][1,2,3]triazol-1-il (411 mg, 1,41 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,45 mL, 2,56 mmoles) a 0°C, seguido de agitación durante 15 minutos. Se añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo resultante se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se filtró y se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 90/10 a 50/50), con lo que se obtuvo el compuesto del título (581 mg, 1,13 mmoles) (rendimiento 88%). Los valores de las propiedades físicas se muestran a continuación.
ESI-MS m/z 517, 519, 521 (MH +).

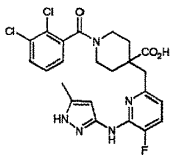
(Etapa c) Síntesis de ácido 4-((5-bromo-6-cloropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)piperidin-4-carboxílico

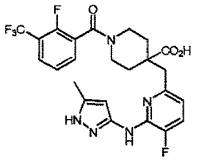
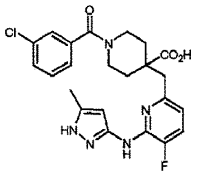
El compuesto (310 mg, 0,598 mmoles) obtenido mediante la etapa b antes mencionada se disolvió en 6 mL de etanol, y se añadió hidróxido de sodio 5 M (0,96 mL), seguido de agitación a 80°C durante 1,5 horas. La solución de reacción resultante se diluyó con agua, y se añadió ácido clorhídrico 5 M para ajustar el pH a 1, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo resultante se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se filtró y se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 30/70 a 0/100 → cloroformo/metanol = 100/0 a 90/10), con lo que se obtuvo el compuesto del título (259 mg, 0,526 mmoles) (rendimiento 88%). Los valores de las propiedades físicas se muestran a continuación.
ESI-MS m/z 489, 491, 493 (MH +).

(Etapa d) Síntesis del Compuesto Comparativo 6

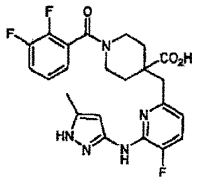
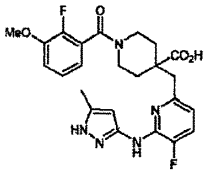
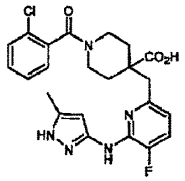
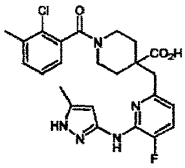
Al compuesto (80 mg, 0,163 mmoles) obtenido mediante la etapa c antes mencionada y cianuro de cobre (16 mg, 0,180 mmoles), se le añadió 1 mL de N-metilpirrolidona, y la mezcla resultante se irradió a 195°C durante 40 minutos mientras se agitaba utilizando un aparato de reacción de microondas (Biotage Initiator 8). La solución de reacción resultante se diluyó con agua y se añadió ácido clorhídrico 1 M, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo resultante se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se filtró y se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 50/50 a 0/100 → cloroformo/metanol = 100/0 a 90/10), con lo que se obtuvo ácido 4-((5-ciano-6-cloropiridin-2-il)metil)-1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)piperidin-4-carboxílico (9 mg) en forma de un producto purificado crudo. Al producto purificado bruto obtenido en esta etapa (9 mg), 5-amino-1-terc-butil-3-metilpirazol (3,5 mg, 0,022 mmoles), Xantphos (2,4 mg, 0,0041 mmoles), $Pd_2(Dba)_3$ (2,0 mg, 0,0023 mmoles), y fosfato de potasio (8,7 mg, 0,041 mmoles) se les añadieron 0,2 mL de dioxano, seguido de agitación a 100°C durante 3,5 horas. La solución de reacción resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo resultante se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se filtró y se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 25/75 a 0/100 → cloroformo/metanol = 100/0 a 90/10), con lo que se obtuvo ácido 4-((6-(1-terc-butil-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-cianopiridin-2-il)metil)-1-il)-1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)piperidin-4-carboxílico (4 mg) se obtuvo en forma de un producto bruto. El producto bruto obtenido de este modo (4 mg) se disolvió en 0,5 mL de ácido trifluoroacético y 0,05 mL de anisol, seguido de agitación mientras se calentaba a 85°C durante una hora. Después de la concentración, el residuo obtenido de este modo se purificó mediante HPLC de fase inversa, con lo que se obtuvo el compuesto del título (1 mg, 0,002 mmoles) (rendimiento 1%). Los valores de las propiedades físicas se muestran en la Tabla 18.

[Tabla 9]

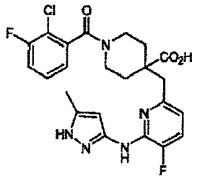
Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de la propiedad física
Ejemplo 1		RMN H^1 (DMSO-D_6) δ : 10, 05 (1H, b r s), 7, 70 - 7, 65 (1H, m), 7, 59 - 7, 54 (1H, m), 7, 46 - 7, 29 (2H, m), 6, 72 - 6, 68 (1H, m), 6, 30 - 6, 29 (1H, m), 4, 23 - 4, 18 (1H, m), 3, 26 - 3, 20 (1H, m), 3, 09 - 2, 95 (4H, m), 2, 27-2, 26 (3H, m), 2, 05 - 2, 00 (1H, m), 1, 90 - 1, 83 (1H, m), 1, 67 - 1, 49 (2 H, m); ESI-MS m/z 506, 508 (MH +).

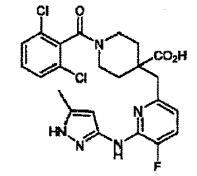
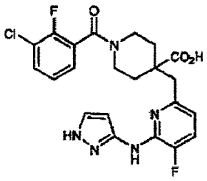
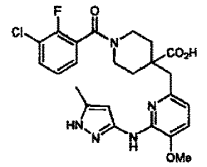
Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de la propiedad física
Ejemplo 2		RMN H^1 (DMSO-D_6) δ : 10, 05 (1H, b r s), 7, 86 (1H, t, J = 7, 7Hz), 7, 75 (1H, t, J = 7, 7Hz), 7, 57 (1H, dd, J = 11, 1,8, 2Hz), 7, 48 (1H, t, J = 7, 7Hz), 6, 70 (1H, dd, J = 8, 2,2, 8Hz), 6, 29 (1H, s), 4, 20 (1H, d, J = 13, 7 Hz), 3, 36 (1H, d, J = 13, 7Hz), 3, 11-2, 98 (4H, m), 2, 25 (3H, s), 2, 02 (1H, d, J = 13, 7Hz), 1, 91 - 1, 87 (1 H, m), 1, 64 - 1, 50 (2H, m); ESI-MS m/z 5 2 4 (MH +).
Ejemplo 3		RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 7, 38-7, 00 (5H, m), 6, 70 - 6, 58 (1H, m), 5, 68 (1H, s), 4, 60 - 4, 45 (1H, m), 3, 40 - 3, 09 (4H, m), 3, 04 - 2, 89 (1H, m), 2, 4A 0 - 2, 10 (2H, m), 2, 24 (3H, s), 1, 71 - 1, 42 (2H, m); ESI-MS m/z 472, 474 (MH +).

[Tabla 10]

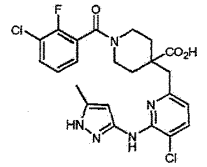
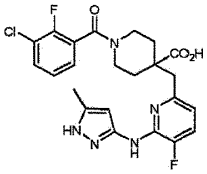
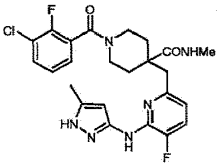
Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de la propiedad física
Ejemplo 4		RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 7, 30 - 6, 95 (4H, m), 6, 68 - 6, 60 (1H, m), 5, 69 (1H, s), 4, 64 - 4, 55 (1H, m), 3, 42-3, 15 (4H, m), 3, 03 - 2, 90 (1H, m), 2, 50 - 2, 30 (1H, m), 2, 28 - 2, 16 (1H, m), 2, 23 (3H, s), 1, 58-1,40 (2H, m); ESI-MS m/z 474 (M + H).
Ejemplo 5		RMN H^1 (DMSO-D_6) δ : 9,23 (1H, b rs), 7, 73 - 7,65 (1H, m), 7, 58-7, 46 (2 H, m), 7, 23 - 7, 13 (1H, m), 6,83-6,79 (1H, m), 6, 60 (1 H, s), 4, 51 - 4, 40 (1H, m), 4, 17 (3H, s), 3, 75 - 3, 36 (1H, m), 3, 52-3, 30 (2H, m), 3, 20 (2H, s), 2, 46 (3H, s), 2,39-2,27 (1H, m), 2, 23 - 2, 12 (1H, m), 1, 97 - 1,78 (2H, m); ESI-MS m/z 486 (MH +).
Ejemplo 6		RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 7,38 - 7,02 (4H, m), 6, 68 - 6, 59 (1H, m), 5, 68 (1H, s), 4, 66 - 4, 56 (1H, m), 3, 33 - 3, 09 (4H, m), 3, 03 - 2,91 (1H, m), 2, 40 - 2, 25 (1H, m), 2, 24 (3 H, s), 2, 20 - 2, 10 (1H, m), 1,62-1, 40 (2H, m); ESI-MS m/z 472, 4 74 (MH +).
Ejemplo 7		RMN H^1 (DMSO-D_6) δ : 9, 24 (1H, b r s), 7, 75 - 7, 43 (4H, m), 6, 87-6, 79 (1H, m), 6, 60 (1H, s), 4, 54 - 4, 41 (1H, m), 3, 71 - 3, 29 (3H, m), 3, 20 (2H, s), 2, 66 (3H, s), 2, 46 (3H, s), 2,39-2,28 (1H, m), 2, 22 - 2, 12 (1H, m), 2, 00 - 1, 80 (2H, m); ESI-MS m/z 486, 488 (MH +).

[Tabla 11]

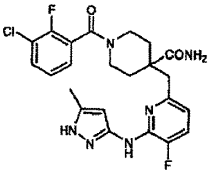
Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de la propiedad física
Ejemplo 8		RMN H^1 (DMSO-D_6) δ : 9,23 (1H, b r s), 7, 82 - 7, 63 (3H, m), 7, 60-7, 48 (1H, m), 6, 85 - 6, 79 (1H, m), 6, 66 - 6, 56 (1H, m), 4, 56 - 4, 44 (1H, m), 3, 72 - 3, 29 (3H, m), 3, 24 - 3, 12 (2H, m), 2, 47 (3H, s), 2, 41 - 2, 29 (1H, m), 2, 24 - 2, 12 (1H, m), 2,01-1,80 (2H, m); E SI-MS m/z 490, 492 (MH +).

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de la propiedad física
Ejemplo 9		RMN H^1 (DMSO-D_6) δ : 9,23 (1H, b rs), 7, 89 - 7,63 (4H, m), 6, 85-6, 79 (1H, m), 6, 61 (1H, s), 4, 58 - 4, 48 (1H, m), 3, 72 - 3, 30 (3H, m), 3, 26 - 3, 14 (2H, m), 2, 47 (3 H, s), 2, 41 - 2, 30 (1H, m), 2, 27-2, 16 (1H, m), 2, 01 - 1, 85 (2H, m); ESI-MS m/z 506, 508 (MH +).
Ejemplo 10		RMN H^1 (DMSO-D_6) δ 9, 07 (1H, s ancho), 7, 65 (1H, td, J = 7, 8,2, 0H z), 7, 49 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7, 41 - 7,35 (2H, m), 7, 29 (1H, t, J = 7, 8 Hz), 6, 53 - 6,51 (2H, m), 4, 19 (1H, d, J = 13, 7 Hz), 3, 34 (1H, d, J = 13, 7 Hz), 3, 07 - 3, 02 (2H, m), 2, 90 (1H, d, J = 13, 4Hz), 2, 87 (1 H, d, J = 13,4 Hz), 2, 03 (1H, d, J = 13, 4Hz), 1, 88 (1H, d, J = 13, 4H z), 1,61-1,48 (2H, m); ESI-MS m/z 476, 478 (MH +).
Ejemplo 11		RMN H^1 (DMSO-D_6) δ : 10, 68 (1H, s ancho), 7, 67 (1H, t, J = 7, 6 Hz), 7, 51 (1H, d, J = 8, 0 Hz), 7, 37 (1H, t, J = 6, 7 Hz), 7, 30 (1H, t, J = 7, 6 Hz), 6, 85 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6, 14 (1H, s), 4, 32 - 4, 20 (1H, m), 3, 97 (3H, s), 3, 43 - 3, 32 (1H, m), 3,15-2,96 (4H, m), 2, 27 (3H, s), 2, 12 - 2, 03 (1H, m), 1, 99 - 1, 87 (1H, m), 1,70-1,45 (2H, m); E SI-MS m/z 502, 504 (MH +).

[Tabla 12]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de la propiedad física
Ejemplo 12		RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 7, 55 (1H, d, J = 8, 7Hz), 7, 42 - 7, 35 (1H, m), 7, 34 (1H, s), 7, 25 - 7, 16 (2H, m), 6, 70 - 6, 61 (1H, m), 5, 67 (1H, s), 4, 61 - 4, 53 (1H, m), 3, 40 - 3, 09 (4H, m), 3, 05 - 2, 94 (1H, m), 2, 37 - 2, 10 (2 H, m), 2, 25 (3H, s), 1, 61 - 1, 40 (2 H, m); ESI-MS m/z 506, 508 (MH +).
Ejemplo 13		RMN H^1 (DMSO-D_6) δ 10, 13 (1H, s ancho), 7, 68 - 7, 64 (1H, m), 7, 58 (1H, dd, J = 11, 0 Hz, 8, 0 Hz), 7, 38 - 7, 35 (1H, m), 7, 29 (1H, t, J = 8, 0 Hz), 6, 73 - 6, 70 (1H, m), 6, 29 (1H, s), 4,21 - 4,18 (1H, m), 3, 38 - 3, 34 (1 H, m), 3, 09 - 2, 99 (4H, m), 2, 27 (3 H, s), 2,03-1,99 (1H, m), 1,89-1, 87 (1H, m), 1, 63 - 1, 49 (2H, m); ES I-MS m/z 490, 492 (MH +).
Ejemplo 14		RMN H^1 (DMSO-D_6) δ : 11, 79 (1H, s), 8, 68 (0, 5H, s), 7, 68 - 7, 61 (2H, m), 7, 36 - 7, 27 (3H, m), 6, 41 (1, 5H, s), 4, 06 - 4, 01 (1H, m), 3, 32 (3H, s), 3, 30 - 3, 28 (1H, m), 3, 20 - 3, 16 (1 H, m), 3, 09 - 3, 03 (1H, m), 2,87-2, 82 (2H, m), 2, 13 (3H, s), 2, 05 - 2, 01 (1H, m), 1,91-1,87 (1H, m), 1, 61 - 1, 49 (2H, m); ESI-MS m/z 503, 505 (MH +).

[Tabla 13]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de la propiedad física
Ejemplo 15		RMN H^1 (DMSO-D_6) δ : 11, 79 (1H, s ancho), 8, 66 (0, 5H, s ancho), 7, 65 (1 H, td, J = 7, 7,1,6 Hz), 7,37-7, 26 (4H, m), 6, 98 (1H, s), 6, 48 (1 H, s ancho), 6,41 (0, 5H, s a), 4,9 - 4,4 (1H, m), 3,31 -3,28 (1H, m), 3, 21 - 3, 18 (1H, m), 3,12-3, 07 (1H, m), 2, 86 - 2, 83 (2H, m), 2, 13 (3H, s), 2,6 - 2,3 (1H, m), 1, 92 - 1, 89 (1H, m), 1,61-1, 48 (2H, m); ESI-MS m/z 489, 491 (MH +).

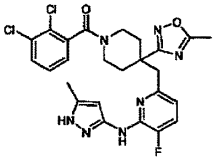
Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de la propiedad física
Ejemplo 16		RMN H^1 (DMSO-D_6) δ : 11, 74 (1H, s ancho), 7, 65 (1H, td, J = 7, 7,1, 6H z), 7, 37 - 7, 26 (3H, m), 6, 49 - 6, 47 (1H, m), 6, 17 (1H, s ancho), 4,13 a 4,10 (1H, m), 3,30 a 3,28 (1H, m), 3,15-2,86 (10H, m), 2,23-2, 19 (1H, m), 2,15 (3H, s), 2,11 a 2,7 (1H, m), 1,66-1,50 (2H, m); ESI-MS m/z 517, 519 (MH +).
Ejemplo 17		RMN H^1 (DMSO-D_6) δ : 11, 81 (1H, s ancho), 7, 68 - 7, 63 (2H, m), 7,38-7,26 (3H, m), 6, 41 (1H, s ancho), 4, 08 - 4,04 (1H, m), 3,29 - 3,27 (1 H, m), 3, 14 - 3,02 (2H, m), 2, 84 (2H, s ancho), 2,51-2,46 (1H, m), 2, 12 (3H, s), 2, 09 - 2, 05 (1H, m), 1,95-1,92 (1H, m), 1, 60 - 1, 47 (2H, m), 0, 53 - 0, 48 (2H, m), 0,34-0,31 (2H, m); ESI-MS m/z 529, 531 (MH +).

[Tabla 14]

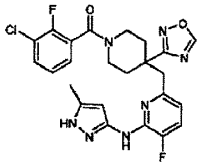
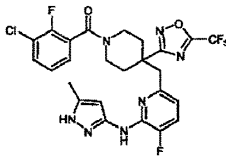
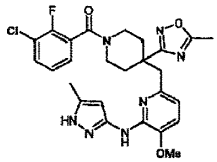
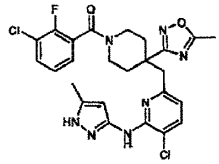
Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de la propiedad física
Ejemplo 18		RMN H^1 (DMSO-D_6) δ : 11, 80 (1H, s ancho), 8, 67 (0, 5H, s ancho), 7, 71 (1 H, d, J = 7, 6Hz), 7, 66 (1H, td, J = 7, 6,1, 5Hz), 7, 39 - 7, 29 (2H, m), 7, 28 (1H, t, J = 7, 8Hz), 6, 38 (1, 5H, s ancho), 4, 17 - 4, 15 (1H, br m), 4,6 a 4,3 (1H, m ancho), 3,31-3, 29 (1H, m), 3,19 - 3,16 (1H, m), 3, 07 - 3, 02 (1H, m), 2, 83 (2 H, s ancho), 2, 13 (3H, s), 1, 94 - 1,9 3 (1H, m), 2,07 - 2,05 (1H, m), 2, 00 - 1,96 (2H, m), 1, 87 - 1, 78 (2 H, m), 1, 63 - 1, 49 (4H, m); ESI-M S z 543, 545 (MH +) m /.
Ejemplo 19		RMN H^1 (DMSO-D_6) δ : 8, 99 (1H, b rs), 7, 66 (1H, td, J = 7, 7,1, 5H z), 7,42-7,35 (2H, m), 7, 29 (1 H, t, J = 7, 7Hz), 6,54-6,51 (1H, m), 6,27 (1H, s ancho), 4,14 a 4,10 (1H, m), 3, 87 - 3, 72 (4H, m), 3,3 6-3,34 (1H, m), 3,13-3,00 (2H, m), 2, 82 (2H, s), 2, 15 (3H, s), 2, 08 - 2,02 (1H, m), 1,95 - 1,88 (3H, m), 1,56 - 1,45 (2H, m); ESI -MS m/z 529, 531 (MH +).
Ejemplo 20		RMN H^1 (DMSO-D_6) δ : 11, 80 (1H, s ancho), 8, 69 (1H, s ancho), 7, 65 (1H, td, J = 7, 7,1, 7Hz), 7,38-7,29 (2H, m), 7, 29 (1H, t, J = 7, 7Hz), 6, 57 - 6, 36 (2H, m), 4, 14 - 4, 10 (1H, m), 3,34-3,27 (5H, m), 3,1 5-3,02 (2H, m), 2, 87 (2H, s ancho), 2,26 a 2,22 (1H, m), 2,12 - 2,10 (1H, m), 2, 15 (3H, s), 1,65-1,5 3 (6H, m); ESI-MS m/z 543, 545 (MH +).

[Tabla 15]

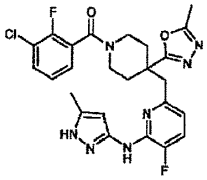
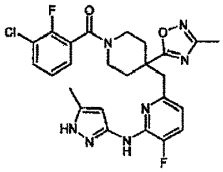
Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de la propiedad física
Ejemplo 21		RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 7,42 (1H, dd d, J = 8, 0,7, 1,1, 7Hz), 7, 23 (1 H, s ancho), 7,17 (1H, dd, J = 10, 5,8, 0Hz), 7, 12 (1H, dd, J = 8, 0,7, 1Hz), 7, 07 (1H, s ancho), 6,53 - 6,5 0 (1H, m), 5, 85 (1H, s), 4, 48 - 4, 45 (1H, m), 4,13 - 4,07 (2H, m), 3,84-3,73 (2H, m), 3,39-3,37 (2H, brm), 3,24 - 3,12 (2H, m), 3, 03 (1H, d, J = 13, 7Hz), 2, 52 (1 H, d, J = 13, 7Hz), 2, 37 - 2, 29 (3 H, m), 2, 26 (3H, s), 1, 67 - 1, 42 (2H, m); ESI-MS m/z 545, 547 (M + H).
Ejemplo 22		RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 7, 45 (1H, dd d, J = 8, 2,6, 6,1, 3Hz), 7, 34 - 7, 15 (1H, m), 7, 15 (1H, t, J = 7, 7H z), 7, 14 (1H, dd, J = 10, 6,8, 1H z), 7, 03 (1H, s ancho), 6, 42 - 6, 31 (1H, m), 5, 98 (1H, s), 4, 63 - 4, 52 (1H, m), 3, 50 - 3, 38 (1H, m), 3, 17 (1H, s ancho), 3, 10 (1H, d, J = 13, 2Hz), 3, 05 (1H, d, J = 13, 2Hz), 3, 02 - 2, 89 (1H, m), 2, 53 - 2, 39 (1H, m), 2, 51 (3H, s), 2, 37 - 2, 26 (1H, m), 2, 31 (3H, s), 1, 96 - 1, 66 (2H, m); ESI-MS m/z 528, 530 (MH +).

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de la propiedad física
Ejemplo 23		RMN H^1 ($CDCl_3$) δ 7, 50 - 7, 47 (1H, m), 7, 28 - 7, 23 (1H, m), 7, 16-7, 08 (2H, m), 6, 38 - 6, 33 (1H, m), 6, 04 - 5, 99 (1H, m), 4, 60 (1 H, d, J = 13, 9Hz), 3,37-3,29 (1 H, m), 3, 19 - 3, 03 (3H, m), 3,01-2, 91 (1H, m), 2, 52 - 2, 43 (4H, m), 2, 32 - 2, 27 (4H, m), 1, 98 - 1, 84 (2H, m); ESI-MS m/z 544, 546 (MH +).

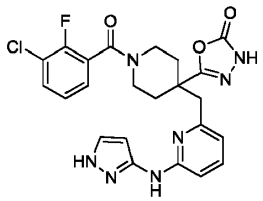
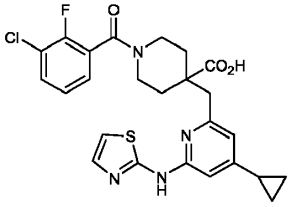
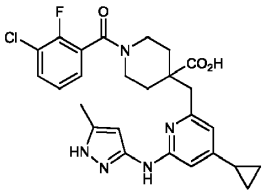
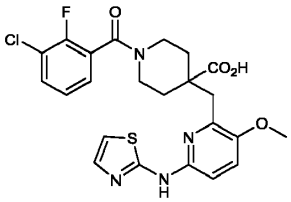
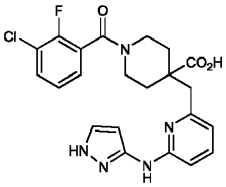
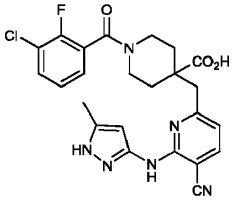
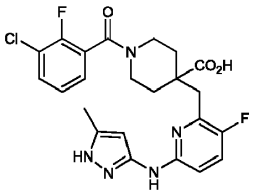
[Tabla 16]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de la propiedad física
Ejemplo 24		RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 8,73 (1H, s), 7, 46 (1H, t, J = 7, 5Hz), 7, 32 - 7, 10 (3H, m), 7, 00 (1H, s), 6, 37 (1 H, s ancho), 5, 92 (1H, s), 4, 63 - 4, 52 (1H, m), 3, 52 - 3, 40 (1H, m), 3, 27 - 2, 88 (4H, m), 2, 54 - 2, 43 (1H, m), 2, 40 - 2, 30 (1H, m), 2, 31 (3H, s), 2, 02 - 1, 68 (2H, m); ESI -MS m/z 514, 516 (MH +).
Ejemplo 25		RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 7,46 (1H, dd d, J = 8, 3,6, 7,1, 2Hz), 7,26-7, 17 (2H, m), 7, 16 (1H, t, J = 7, 7H z), 7, 12 (1H, dd, J = 10, 6,8, 0H z), 6, 28 (1H, dd, J = 7, 0,2, 4H z), 6, 15 (1H, s ancho), 4, 64 - 4, 50 (1H, m), 3, 60 - 3, 43 (1H, m), 3, 24 - 2, 92 (4H, m), 2, 56 - 2, 45 (1H, m), 2, 42 - 2, 34 (1H, m), 2, 32 (3 H, s), 2, 09 - 1,81 (2H, m); ESI-M S z 582, 584 (MH +) m /.
Ejemplo 26		RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 7, 44 (1H, dd d, J = 8, 3,6, 5,1, 0Hz), 7, 30 - 7, 10 (3H, m), 6, 86 (1H, d, J = 8, 1H z), 6,39 (1H, s ancho), 5, 72 (1H, s), 4, 64 - 4, 49 (1H, m), 3, 86 (3 H, s), 3, 49 - 3, 35 (1H, m), 3, 28-2, 85 (2H, m), 3, 06 (2H, s), 2, 52 (3H, s), 2, 49 - 2, 39 (1H, m), 2, 37-2, 28 (1H, m), 2, 27 (3H, s), 1, 94 - 1, 64 (2H, m); ESI-MS m/z 54 0, 542 (MH +).
Ejemplo 27		RMN H^1 ($CDCl_3$) δ 7, 50 - 7, 39 (2 H, m), 7, 36 - 7, 09 (2H, m), 6, 42-6, 30 (1H, m), 6, 04 - 5, 89 (1H, m), 4, 61 - 4, 50 (1H, m), 3, 50 - 3, 39 (1H, m), 3, 29 - 2, 88 (4H, m), 2, 52 - 2, 38 (4H, m), 2, 36 - 2, 20 (4H, m), 1,95-1,78 (2H, m); ESI -MS m/z 544, 546 (MH +).

[Tabla 17]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de la propiedad física
Ejemplo 28		RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 7,46 (1H, dd d, J = 8, 3,6, 7,1, 3Hz), 7,33-7, 20 (2H, m ancho), 7, 16 (1H, t, J = 7, 5 Hz), 7, 14 (1H, dd, J = 10, 6,7, 9H z), 6, 34 (1H, dd, J = 7, 8,2, 1H z), 6, 07 (1H, s), 4,66-4,57 (1 H, m), 3, 53 - 3, 45 (1H, m), 3, 20 (1H, s ancho), 3, 09 (1H, d, J = 13, 4H z), 3, 05 (1H, d, J = 13, 4Hz), 3, 0 0 - 2, 84 (1H, m), 2,52-2, 43 (1H, m), 2, 43 - 2, 34 (1H, m), 2, 38 (3 H, s), 2, 32 (3H, s), 2, 01 - 1, 66 (2H, m); ESI-MS m/z 528, 530 (M + H).
Ejemplo 29		RMN H^1 (CDCl3) δ : 7,45 (1H, dd d, J = 8, 3,6, 7,1, 3Hz), 7, 34 - 7, 16 (2H, m), 7, 14 (1H, t, J = 7, 8H z), 7, 11 (1H, dd, J = 10,7, 7, 8H z), 6, 34 - 6, 20 (1H, m), 6, 11 (1 H, s), 4, 66 - 4, 50 (1H, m), 3, 58-3, 40 (1H, m), 3, 20 - 3, 02 (1H, m), 3, 10 (2H, s), 3, 01 - 2, 88 (1H, m), 2, 58 - 2, 45 (1H, m), 2, 43-2, 30 (1H, m), 2, 32 (3H, s), 2, 26 (3H, s), 2, 03 - 1, 65 (2H, m ancho); E SI-MS m/z 528, 530 (MH +).

[Tabla 18]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de la propiedad física
Ejemplo Comparativo 1		RMN H^1 ($CDCl_3$) *δ*: 7,60 (1H, m), 7,55-7,20 (4H, m), 6,81 (1H, m), 6,58-6,20 (2H, m), 4,45 (1H, m), 3,48 (1H, m), 3,35-3,12 (2H, m), 3,04 (2H, s), 2,28 (1H, m), 2,15 (1H, m), 1,94-1,77 (2H, m); ESI-MS m/z 498, 500 (MH +).
Ejemplo Comparativo 2		RMN H^1 ($DMSOD_6$) δ 7,68-7,60 (1H, m), 7,58-7,43 (1H, m), 7,40-7,00 (3H, m), 6,72 (1H, s), 6,50 (1H, s), 4,32-4,20 (1H, m), 3,38-3,28 (1H, m), 3,09-2,88 (3H, m), 2,13-1,40 (5H, m), 1,13-1,00 (2H, m), 0,84 - 0,65 (2H, m); ESI-MS m/z 515, 517 (MH +).
Ejemplo comparativo 3		RMN H^1 ($CDCl_3$) *δ*: 7,50-7,10 (3H, m), 6,55-6,41 (1H, m), 6,25 (1H, s), 5,70-5,50 (1H, m), 4,45-4,20 (1H, m), 3,40-3,09 (5H, m), 2,32-1,95 (5H, m), 1,85-1,20 (3H, m), 1,15-1,00 (2H, m), 0,87-0,65 (2H, m); ESI-MS m/z 512, 514 (MH +).
Ejemplo Comparativo 4		RMN H^1 ($CDCl_3$) *δ*: 7,48 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,24 - 7,16 (2H, m), 7,10 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,99 (1H, s), 6,41 (1H, s), 6,19 (1H, s ancho), 4,73-4,55 (1H, m), 3,83 (3H, s), 3,58-3,44 (1H, m), 3,39-2,96 (4H, m), 2,49-2,14 (2H, m), 1,89- 1,44 (2H, m); ESI-MS m/z 505, 507 (MH +)
Ejemplo comparativo 5		RMN H^1 (CD3OD) δ: 7,90-7,85 (1H, m), 7,69 (1H, s ancho), 7,10 - 7,2 (1H, m), 6,95-6,87 (1H, m), 6,11 (1H, s ancho), 4,53 -4,42 (1H, m), 3,55-3,45 (1H, m), 3,30 - 3,5 (4H, m), 2,33-2,26 (1H, m), 2,20 - 2,8 (1H, m), 1,80-1,58 (2H, metro); ESI-MS m/z 458, 460 (MH +).
Ejemplo Comparativo 6		RMN H^1 ($CDCl_3$) *δ*: 9,03 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,49 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,31 - 7,24 (1H, m), 7,28 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,20 (1H, t, J = 7,5 Hz), 6,14 (1H, s), 4,56-4,37 (1H, m), 3,50-3,41 (1H, m), 3,23 (2H, s), 3,11-2,90 (2H, m), 2,53 (3H, s), 2,36-2,26 (2H, m), 2,22 - 2,13 (2H, m), 1,80-1,46 (2H, m); ESI-MS m/z 497, 499 (MH +).
Ejemplo Comparativo 7		RMN H^1 ($CDCl_3$) *δ*: 7,55-7,42 (1H, m), 7,35-7,10 (3H, m), 6,57 (1H, dd, J = 9,2, 2,9 Hz), 5,52 (1H, s), 4,50-4,40 (1H, m), 3,45 -3,04 (5H, m), 2,26 - 2,19 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,15 - 2,05 (1H, m), 1,71-1,40 (2H, m); ESI-MS m/z 490, 492 (MH +).

Ejemplo de ensayo 1: Evaluación de las actividades inhibidoras de aurora A y aurora B

La actividad inhibidora de un compuesto de ensayo sobre aurora A y aurora B se midió de acuerdo con el siguiente método. Como compuesto de control, se utilizó MLN8237, que está bajo desarrollo clínico en forma de un inhibidor selectivo de aurora A.

1) Purificación de la proteína aurora A

El ADNc que codifica aurora A humana que tiene una etiqueta de histidina fusionada al extremo N se insertó en un vector de expresión y esta proteína se expresó a un alto nivel en la cepa BL21-CodonPlus (DE3)-RIL de E. coli. Las E. coli se recogieron y se solubilizaron, y la proteína aurora A humana fusionada a la etiqueta de histidina se extrajo mediante adsorción a una columna de quelato de níquel y después se eluyó con imidazol de la columna. La fracción activa se desaló con una columna de desalación, con lo que se obtuvo una enzima purificada.

2) Medición de la actividad inhibidora sobre aurora A

El método in vitro para medir la actividad inhibidora de los compuestos mencionados anteriormente sobre la actividad aurora A quinasa se llevó a cabo haciendo referencia al método descrito en JP-A-2008-81492. Como primera etapa de medición de la actividad inhibidora del compuesto, el compuesto de ensayo se diluyó seriadamente con dimetilsulfóxido (DMSO). Posteriormente, la proteína aurora A humana purificada, FL-Peptide 21 (Caliper Life Sciences, Inc., una concentración final de 100 nM), ATP (una concentración final de 5 mM), y la solución del compuesto de la presente invención en DMSO (una concentración final de DMSO de 5%) se añadieron a un tampón de reacción [tampón de Tris-ácido clorhídrico 50 mM (pH 7,4), acetato de magnesio 15 mM, y ácido etilendiamino-N,N,N',N'-tetraacético (EDTA) 0,2 mM]. Después, la mezcla resultante se incubó a 25°C durante 50 minutos para llevar a cabo las reacciones de la quinasa. A continuación, se añadió a esto el IMAP (R) Progressive Binding Reagent diluido 500 veces con el IMAP (R) Progressive Binding Buffer (el producto de Molecular Devices, LLC.) para terminar la reacción de la quinasa. Después de dejar reposar el producto resultante en la oscuridad a temperatura ambiente durante 120 minutos, se determinó la cantidad de fosforilación a partir del grado de polarización de la fluorescencia medida por el PHERAstar (BMG LABTECH, longitud de onda de excitación de 485 nm, longitud de onda de detección de 520 nm). A continuación, la concentración del compuesto a la que la reacción de fosforilación puede ser inhibida en 50% se definió como el valor de CI_{50} (nM), y los resultados se muestran en la Tabla 19.

3) Medición de la actividad aurora B quinasa

El método in vitro para medir la actividad inhibidora del compuesto de ensayo sobre la actividad aurora B quinasa se realizó de una manera similar a la del método anterior para aurora A, y la proteína aurora B humana recombinante purificada se adquirió de Carna Biosciences, Inc. El tampón de reacción tiene la siguiente composición: HEPES 20 mM (pH 7,4), DTT 2 mM, Tween-20 al 0,01%, cloruro de magnesio a una concentración final de 1 mM, y ATP a una concentración final 40 µM, y el tiempo de incubación fue de 60 minutos. La concentración del compuesto a la que la reacción de fosforilación puede ser inhibida en 50% se definió como el valor de CI_{50} (nM) y los resultados se muestran en la Tabla 19.

[Tabla 19]

Núm. de Ejemplo	Aurora A CI_{50} (nM)	Aurora B CI_{50} (nM)	Núm. de Ejemplo	Aurora A CI_{50} (nM)	Aurora B CI_{50} (nM)
1	0,4	140	19	1,0	680
2	0,5	340	22	0,7	380
11	0,6	930	24	0,5	190
12	0,4	260	28	0,7	450
13	0,4	180	29	0,8	390
14	0,9	460	Ejemplo Comparativo 6	220	320
17	0,9	900	MLN8237	0,6	90

Como resultado, se confirmó que los compuestos de la presente invención exhiben una actividad inhibidora más alta sobre aurora A y una actividad inhibidora más baja sobre aurora B incluso en comparación con MLN8237, que es el compuesto de control, exhibiendo de ese modo selectividad para aurora A. Por el contrario, el Ejemplo Comparativo 6 tampoco mostró actividad inhibidora sobre la aurora A o selectividad para aurora A. A partir de los resultados anteriores, se sugirió que la incorporación de un sustituyente específico a la posición específica (un átomo de

halógeno o un grupo alcoxi C_1-C_6 en R_2) en el anillo de piridina en la estructura del compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) podría conferir no solo una alta actividad inhibidora sobre aurora A, sino también selectividad para aurora A.

Ejemplo de ensayo 2: Evaluación del efecto inhibidor sobre la proliferación celular

Las células de la línea celular SNU-16 de cáncer de estómago derivada de seres humanos se subcultivaron cada una rutinariamente en medio RPMI-1640 que contenía suero bovino fetal (FBS) al 10% y medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) 10% que contenía FBS con el fin de mantener una densidad celular de no más de 80%. Con el fin de iniciar un ensayo para determinar la actividad inhibidora sobre la proliferación celular, las células se suspendieron cada una en el medio mencionado anteriormente y se sembraron en cada pocillo de una placa de 96 pocillos de fondo plano (placa de color negro con fondo transparente) a 2.500 o 3.000 células por pocillo. Las células se cultivaron a continuación durante un día a 37°C en un incubador que contenía gas dióxido de carbono al 5%. El día siguiente, el compuesto de la presente invención y el compuesto sujeto se disolvieron en DMSO, y utilizando DMSO, los compuestos de ensayo se diluyeron seriadamente a una concentración de 200 veces la concentración final. La solución de los compuestos de ensayo en DMSO se diluyó con el medio utilizado para el cultivo, y después se añadió a cada pocillo de la placa de cultivo celular a una concentración final de DMSO de 0,5%. Las células se cultivaron durante 72 horas a 37°C en un incubador que contenía 5% de gas dióxido de carbono. Las células se contaron en el momento de adición de los compuestos de ensayo y 72 horas después del cultivo utilizando el kit CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay (producto de Promega) basándose en el protocolo recomendado por Promega. El reactivo incluido en el kit se añadió a cada placa, seguido de agitación, y las placas se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 10 minutos. Una vez completada la reacción, la señal de luminiscencia se midió usando un lector de microplacas.

La tasa de inhibición de la proliferación celular se calculó a partir de la siguiente fórmula y se determinó la concentración del compuesto de ensayo a la que la proliferación celular se inhibió en 50% (IC_{50} (nM)). Los resultados se muestran en la Tabla 20.

Tasa de inhibición de la proliferación celular (%) = (C-T) / (C-C0) x 100

T: Señal de luminiscencia en un pocillo con la adición del compuesto de ensayo
C: Señal de luminiscencia en un pocillo sin la adición del compuesto de ensayo
C0: Señal de luminiscencia en un pocillo medida antes de la adición del compuesto

[Tabla 20]

Núm. de Ejemplo	IC_{50} (nM)
1	120
13	60
22	970

Como resultado, el compuesto de la presente invención exhibe el efecto inhibidor sobre la proliferación celular, y por lo tanto se sugirió que era útil en forma de un agente anti-tumoral.

Ejemplo de Ensayo 3: Evaluación de la capacidad de absorción oral

El compuesto de ensayo se suspendió o disolvió en HPMC al 0,5% y se administró por vía oral a un ratón BALB/cA. La sangre se extrajo del plexo venoso retro-orbital 0,5, 1, 2, 4, y 6 horas después de la administración oral para obtener plasma. La concentración del compuesto en el plasma obtenido de este modo se midió mediante LCMS y se evaluó la capacidad de absorción oral.

Como resultado, después de la administración oral, se observaron concentraciones plasmáticas adecuadas con los compuestos de los Ejemplos 1, 11, 12, 13 y 22, que son los compuestos de la presente invención, que mostraron capacidad de absorción oral favorable. Mientras tanto, los Ejemplos Comparativos 2 a 5 y 7 no mostraron capacidad de absorción oral adecuada ($AUC_{0\text{-}6hr}$ fue menor que 1/8 de la de los compuestos de la presente invención). Por lo tanto, se consideró difícil incorporar estos compuestos en preparaciones administradas por vía oral como el ingrediente activo, y por lo tanto no se esperaría efecto clínico a partir de la administración oral. De los resultados anteriores, se reveló que la incorporación de un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C_1-C_6 en R_2 en el anillo de piridina en la estructura del compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) confirió alta capacidad de absorción oral.

Ejemplo de ensayo 4: Evaluación del efecto anti-tumoral (1)

Se transplantó por vía subcutánea la línea celular de cáncer cervical uterino humano con el gen de luciferasa introducido (Hela-Luc) en un ratón carente de sistema inmunológico, y cuando el volumen del tumor injertado alcanzó de 100 a 200 mm^3, se agruparon en un grupo cinco ratones en el grupo de administración de un único fármaco y el grupo de administración combinatoria por medio de un método de estratificación aleatorio con el fin de lograr un volumen de tumor uniforme en cada grupo (día 1). En los grupos de administración de un único fármaco, Grupo 1: el paclitaxel (30 mg/kg) se administró por vía intravenosa los días 1, Grupo 2: el compuesto de la presente invención (Compuesto 1) (60 mg/kg) se administró por vía oral dos veces al día el día 2 y el día 3, y Grupo 3: el Compuesto comparativo 1 (60 mg/kg) se administró por vía oral dos veces al día el día 2 y el día 3. En los grupos de administración combinada, Grupo 4: el paclitaxel (30 mg/kg) se administró por vía intravenosa el día 1 y el Compuesto 1 (60 mg/kg) se administró por vía oral dos veces al día el día 2 y día 3, y Grupo 5: el paclitaxel (30 mg/kg) se administró por vía intravenosa el día 1 y el Compuesto comparativo 1 (60 mg/kg) se administró por vía oral dos veces al día el día 2 y día 3. Con el fin de comparar el efecto anti-tumoral provocado por la administración del fármaco, ajustando el volumen del tumor en el momento del agrupamiento en 1, se determinó el volumen de tumor relativo (VTR) de acuerdo con la siguiente fórmula como una tasa de proliferación del tumor.

VTR = (Volumen del tumor el día de la medición del volumen tumoral)/(Volumen tumoral en el momento del agrupamiento)

En la Tabla 21, se muestran los valores de VTR promedio de los grupos de control y de administración de un único fármaco (Grupos 2 y 3) el día 23º después del agrupamiento, y los valores VTR promedio del grupo al que solo se administraba paclitaxel (Grupo 1) y los grupos de administración combinada (Grupos 4 y 5) los días 23º y 46º días después del agrupamiento.

Además, la tasa de control de la enfermedad (TCE) descrita, por ejemplo, en J. Clin. Oncol., 29 (31), págs. 4129-4136, (2010) también se utilizó como índice del efecto anti-tumoral provocado por la administración del fármaco. La TCE se definió como la proporción de individuos en los que VTR no excedía de 1 el día final de la medición del volumen del tumor (día 46º). La TCE se obtuvo de acuerdo con la siguiente fórmula y los resultados se muestran en la Tabla 21.

TCE (%) = [(Número de individuos en los que el VTR no era superior a 1 el último día de la medición del volumen del tumor)/(Número de ratones que sobrevivieron el último día)] x 100

Mientras tanto, como índice de toxicidad sistémica causada por la administración del fármaco, se utilizó el cambio de peso corporal (CPC). El CPC se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula y los valores promedio del CPC se muestran en la Tabla 21.

CPC (%) = ([(Peso corporal del ratón el día de la medición del peso corporal) - (Peso corporal del ratón en el momento del agrupamiento)] / (Peso corporal del ratón en el momento del agrupamiento)) x 100

[Tabla 21]

	Día 23		día 46		
Grupo	VTR	CPC	VTR	CPC	TCE
Control	15,66	11,3			
1. Paclitaxel	0,69	3,0	5,38	11,6	40%
2. Compuesto 1	10,47	11,6			
3. Compuesto Comparativo 1	15,23	11,6			
4. Compuesto 1/Paclitaxel	0,08	2,2	0,61	9,4	80%
5. Compuesto Comparativo 1/Paclitaxel#	0,29	-3,9	3,95	6,7	25%
# Un ratón de cinco ratones murió el día 29					

Como resultado, en comparación con el grupo al que solo se administraba paclitaxel (Grupo 1), el efecto anti-tumoral se potenció notablemente en el grupo que recibió la administración de combinación del compuesto de la presente invención (Compuesto 1) y paclitaxel (Grupo 4) sin aumento en gran medida de la toxicidad, que se manifiesta como, por ejemplo, una disminución en el peso corporal. También, a partir de los valores VTR y TCE día 46º de administración, se encontró que se podría esperar un efecto continuo de reducción de tumor a partir de la administración del Compuesto 1. Mientras tanto, como resulta evidente a partir de los valores de VTR y TCE en día 23º y día 46º de administración, el Compuesto 1 comparativo no potenció claramente el efecto anti-tumoral cuando se administraba combinado con el paclitaxel (Grupo 5), en comparación con el grupo al que solo se administraba paclitaxel (grupo 1).

Ejemplo de ensayo 5: Evaluación del efecto anti-tumoral (2)

Mediante un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo de Ensayo 4, la línea celular de cáncer cervical uterino humano con el gen de luciferasa introducido (Hela-Luc) se transplantó por vía subcutánea a un ratón carente de sistema inmunológico, y cinco ratones de un grupo se agruparon en el grupo de administración de un único fármaco y el grupo de administración combinada por medio de un método de estratificación aleatorio (día 1). En los grupos de administración de un único fármaco, el paclitaxel (20 mg/kg) se administró por vía intravenosa el día 1. Además, el Compuesto 13 (30 mg/kg) o el Compuesto 22 (100 mg/kg) se administraron por vía oral dos veces al día el día 2 y día 3. En los grupos de administración combinada, el paclitaxel (20 mg/kg) se administró por vía intravenosa el día 1, y el Compuesto 13 (30 mg/kg) o el Compuesto 22 (60 mg/kg) se administraron por vía oral dos veces al día el día 2 y día 3 . Los valores de VTR y CPC promedio el 11º día después del agrupamiento se muestran en las Tablas 22 y 23.

[Tabla 22]

	Día 11	
Grupo	VTR	CPC
Control	7,24	7,2
Paclitaxel	2,90	5,4
Compuesto 13	6,54	6,0
Compuesto 13/Paclitaxel	0,72	4,2

[Tabla 23]

	Día 11	
Grupo	VTR	CPC
Control	5,68	10,9
Paclitaxel	3,05	7,8
Compuesto 22	4,66	6,9
Compuesto 22/Paclitaxel	1,73	2,8

Como resultado, en comparación con el grupo al que solo se administraba paclitaxel, el efecto anti-tumoral se potenció notablemente en el grupo que recibió la administración combinada del Compuesto 13 o el Compuesto 22, ambos los cuales son los compuestos de la presente invención, y paclitaxel, sin aumento en gran medida de la toxicidad, que se manifiesta como, por ejemplo, una disminución en el peso corporal.

Ejemplo de Ensayo 6: Medición de la actividad aurora quinasa C

La actividad inhibidora del compuesto de la presente invención sobre la actividad aurora quinasa C se midió in vitro. En concreto, utilizando el Off-chip Mobility Shift Assay, las reacciones se llevaron a cabo mediante el siguiente procedimiento.

A tampón de reacción (HEPES 20 mM, Triton X-100 al 0,01%, DTT 2 mM, pH 7,5), se le añadieron el compuesto de la presente invención, ATP (una concentración final 25 μM), sustratos (Kemptide, una concentración final 1.000 nM), magnesio (una concentración final 5 mM), y aurora quinasa C humana purificada, seguido de mezclado. Se dejó que las reacciones prosiguieran a temperatura ambiente durante una hora. Para obtener aurora C quinasa humana purificada, la proteína GST se fusionó al extremo N-terminal de la aurora C quinasa completa, y la proteína resultante fue expresada por baculovirus. La proteína fusionada GST-aurora C se purificó mediante cromatografía en glutatión sefarosa. Una vez completada la reacción, se añadió solución de terminación de la reacción (QuickScout Screening Assist MSA; Carna Biosciences, Inc.), y el péptido sustrato y el péptido fosforilado en la solución de reacción se separaron y se cuantificaron mediante el sistema LabChip 3000 (Carna Biosciences, Inc.). El método in vitro para medir la actividad inhibidora del compuesto de la presente invención sobre la actividad aurora quinasa C se realizó de acuerdo con el método para medir la actividad inhibidora de aurora A demostrado en el Ejemplo de ensayo 1-2) anterior, y definiendo la concentración del compuesto al que la reacción de fosforilación puede ser inhibida en 50% como el valor de CI_{50} (nM), la actividad inhibidora resultante sobre aurora C quinasa se comparó con la actividad inhibidora de aurora A obtenida en el Ejemplo de ensayo 1-2) antes mencionado.

Como resultado, la actividad inhibidora del compuesto de la presente invención sobre la aurora C era de 80 a 100 veces más débil que la actividad inhibidora sobre aurora A, lo que sugiere una actividad inhibidora selectiva de aurora A significativa del compuesto de la presente invención.

Ejemplo de ensayo 7: Acción de potenciación del efecto de los agentes que tienen como diana los microtúbulos (in vitro)

Las células de la línea celular de cáncer de estómago derivada de ser humano OCUM-2M y la línea celular de cáncer uterino derivada de ser humano HeLa se subcultivaron de forma rutinaria en suero bovino fetal (FBS) al 10% que contenía Medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) a una densidad celular de no más de 80%. Con el fin de iniciar una prueba para determinar la actividad inhibidora sobre la proliferación celular, las células fueron suspendidas cada una en el medio mencionado anteriormente y se sembraron en cada pocillo de una placa de 96 pocillos de fondo plano (placa de color negro con fondo transparente) a 2.500 o 3.000 células por pocillo. Las células se cultivaron a continuación durante un día a 37°C en una incubadora que contenía gas dióxido de carbono al 5%. El día siguiente, se prepararon soluciones diluidas seriadamente de agentes que tienen como diana los microtúbulos (docetaxel, cabazitaxel, y epotilona B) con DMSO (se prepararon 10 dosis para cada fármaco a una concentración de ensayo que oscilaba de 0,03 nM a 1000 nM), y las soluciones se diluyeron con el medio. Posteriormente, se añadieron las soluciones resultantes a cada pocillo de la placa de cultivo celular a una concentración final de DMSO de 0,1%. Asimismo, con el fin de verificar el efecto combinado del agente que tiene como diana los microtúbulos y el compuesto de la presente invención, el compuesto mencionado anteriormente se diluyó con DMSO a una concentración final 300 nM (una concentración final de DMSO de 0,1%), y a continuación se añadió a cada pocillo de la placa de cultivo celular. Como grupo de control comparativo, se prepararon por separado pocillos que contenían cada uno el agente que tiene como diana los microtúbulos solo o el presente compuesto solo y se cultivaron en un incubador que contenía gas dióxido de carbono al 5% a 37°C durante 72 horas. Las células se contaron usando el kit CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay (producto de Promega) basándose en el protocolo recomendado por Promega. El reactivo incluido en el kit se añadió a cada placa, seguido de agitación, y las placas se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 10 minutos. Una vez completada la reacción, la señal de luminiscencia se midió usando un lector de microplacas.

La tasa de proliferación celular se calculó a partir de la siguiente fórmula, y se determinó la concentración del compuesto de ensayo a la que la proliferación celular se inhibió en 50% (CI_{50} (M)).

Tasa de proliferación celular (%) = T/C x 100

T: Señal de luminiscencia en un pocillo con la adición del compuesto de ensayo
C: Señal de luminiscencia en un pocillo sin la adición del compuesto de ensayo

Adicionalmente, se determinaron el valor de CI_{50} del agente que tiene como diana los microtúbulos solo (CI_{50} de agente que tiene como diana los microtúbulos) y el valor de CI_{50} del agente que tiene como diana los microtúbulos en la administración combinada del agonista de los microtúbulos y el compuesto de la presente invención (CI_{50} de administración combinada). Este último valor de CI_{50} (valor de CI_{50} de administración combinada) se calculó a partir de la tasa de inhibición de la proliferación celular (valor convertido) en el grupo de administración combinada definiendo la tasa de proliferación de las células del compuesto de la presente invención solo como 100%. El grado de potenciación del efecto del agente que tiene como diana los microtúbulos mediante la adición del compuesto de la presente invención se evaluó mediante el grado del valor calculado a partir de la siguiente fórmula.

(Efecto potenciador de la administración combinada) = (valor de CI_{50} de la administración combinada) / (valor de CI_{50} del agente que tiene como diana los microtúbulos)

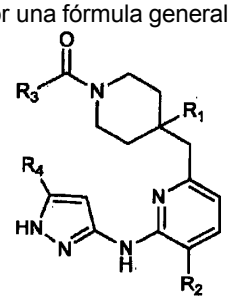
La evaluación se realizó de acuerdo con los criterios mediante los cuales se consideró que un valor de más de 1 exhibía un fuerte efecto potenciador, mientras que se consideró que un valor menor de o igual a 1 exhibía un escaso efecto potenciador.

Como resultado, mediante la adición del compuesto de la presente invención a agentes que tienen como diana los microtúbulos tales como docetaxel, cabazitaxel, y epotilona B, se obtuvo un valor de mayor de 2 en la fórmula anterior, lo que indica que el compuesto de la presente invención potencia el efecto inhibidor de estos agonistas de microtúbulos sobre la proliferación celular.

Como se ha mostrado anteriormente, el compuesto de la presente invención inhibió de forma selectiva y excelentemente la aurora A, mostrando un excelente efecto anti-tumoral con absorción oral favorable. Además, se demostró que el compuesto de la presente invención potenciaba fuertemente el efecto anti-tumoral de paclitaxel mediante ensayos in vivo utilizando ratones carentes de sistema inmunológico. Además, se demostró que el compuesto de la presente invención potenciaba también el efecto inhibidor de los agentes que tienen como diana los microtúbulos distintos de paclitaxel sobre la proliferación celular.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de piperidina representado por una fórmula general (I) o una sal del mismo:



(I)

en donde, R_1 representa un grupo carboxilo, -C(=O)NR_5R_6, o un grupo oxadiazolilo que tiene opcionalmente un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo trifluorometilo como sustituyente;
R_2 representa un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C_1-C_6;
R_3 representa un grupo fenilo que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6, un grupo alcoxi C_1-C_6, y un grupo trifluorometilo como sustituyente;
R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6;
R_5 y R_6 son iguales o diferentes y representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6, o un grupo cicloalquilo C_3-C_6, o R_5 y R_6 forman opcionalmente un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno de 3 a 6 miembros junto con un átomo de nitrógeno al que R_5 y R_6 están unidos.

2. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde, en la fórmula general (I), R_1 es un grupo carboxilo, -C(=O)NR_5R_6 (en donde, R_5 y R_6 son iguales o diferentes y representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6, o un grupo cicloalquilo C_3-C_6, o R_5 y R_6 forman opcionalmente un grupo azetidinilo, un grupo pirrolidinilo, o un grupo isoxazolidinilo junto con un átomo de nitrógeno al que R_5 y R_6 están unidos), o un grupo oxadiazolilo opcionalmente tiene un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo trifluorometilo como sustituyente.

3. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde, en la fórmula general (I), R_1 es un grupo carboxilo, -C(=O)NR_5R_6 (en donde, R_5 y R_6 son iguales o diferentes y representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo ciclopropilo o un grupo ciclobutilo, o R_5 y R_6 representan un grupo azetidinilo, un grupo pirrolidinilo, o un grupo isoxazolidinilo junto con un átomo de nitrógeno al que R_5 y R_6 están unidos), o un grupo oxadiazolilo que tiene opcionalmente un grupo metilo o un grupo trifluorometilo como sustituyente.

4. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde, en la fórmula general (I), R_2 es un átomo de flúor, un átomo de cloro, o un grupo alcoxi C_1-C_4, preferiblemente R_2 es un átomo de flúor, un átomo de cloro, o un grupo metoxi.

5. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde, en la fórmula general (I), R_3 es un grupo fenilo que tiene opcionalmente 1 a 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_4, un grupo alcoxi C_1-C_4, y un grupo trifluorometilo como sustituyente.

6. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde, en la fórmula general (I), R_3 es un grupo fenilo que tiene opcionalmente 1 a 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo metoxi, y un grupo trifluorometilo como sustituyente.

7. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde, en la fórmula general (I), R_4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4.

8. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde, en la fórmula general (I), R_1 es un grupo carboxilo, -C(=O)NR_5R_6 (en donde, R_5 y R_6 son iguales o diferentes y representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_4, o un grupo cicloalquilo C_3-C_6, o R_5 y R_6 forman opcionalmente un grupo azetidinilo, un grupo pirrolidinilo, o un grupo isoxazolidinilo junto con un átomo de nitrógeno al que R_5 y R_6 están unidos), o un grupo oxadiazolilo que tiene opcionalmente un grupo alquilo C_1-C_4 o un grupo trifluorometilo como sustituyente; R_2 es un átomo de flúor, un átomo de cloro, o un grupo alcoxi C_1-C_4; R_3 es un grupo fenilo que tiene opcionalmente 1 a 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_4,

un grupo alcoxi C_1-C_4, y un grupo trifluorometilo como sustituyente; y R_4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4.

9. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 8, en donde, en la fórmula general (I), R_1 es un grupo carboxilo, -C(=O)NR_5R_6 (en donde, R_5 y R_6 son iguales o diferentes y representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo ciclopropilo o un grupo ciclobutilo, o R_5 y R_6 representan un grupo azetidinilo, un grupo pirrolidinilo, o un grupo isoxazolidinilo junto con un átomo de nitrógeno al que R_5 y R_6 están unidos), o un grupo oxadiazolilo que tiene opcionalmente un grupo metilo o un grupo trifluorometilo como sustituyente; R_2 es un átomo de flúor, un átomo de cloro, o un grupo metoxi; R_3 es un grupo fenilo que tiene opcionalmente 1 a 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo metoxi, y un grupo trifluorometilo como sustituyente; y R_4 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

10. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 9, en donde, en la fórmula general (I), R_1 es un grupo carboxilo, -C(=O)NR_5R_6 (en donde, R_5 y R_6 son iguales o diferentes y representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, o R_5 y R_6 representa un grupo isoxazolidinilo junto con un átomo de nitrógeno al que R_5 y R_6 están unidos), o un grupo 1,2,4-oxadiazolilo o un grupo 1,3,4-oxadiazolilo que tiene opcionalmente un grupo metilo como sustituyente; R_2 es un átomo de flúor, un átomo de cloro, o un grupo metoxi; R_3 es un grupo fenilo que tiene 1 a 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo metoxi, y un grupo trifluorometilo como sustituyente; y R_4 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

11. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 10, en donde, en la fórmula general (I), R_1 es un grupo carboxilo o un grupo 1,2,4-oxadiazolilo que tiene opcionalmente un grupo metilo como sustituyente; R_2 es un átomo de flúor; R_3 es un grupo fenilo que tiene 1 a 2 grupos iguales o diferentes seleccionados de un átomo de flúor y un átomo de cloro como sustituyente; y R_4 es un grupo metilo.

12. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el compuesto es un compuesto seleccionado del siguiente grupo de compuestos:

ácido 1-(2,3-diclorobenzoil)-4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
ácido 1-(2-fluoro-3-trifluorometilbenzoil)-4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
ácido 1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((5-fluoro-6-(1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
ácido 1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((5-metoxi-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
ácido 1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((5-cloro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
ácido 1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-carboxílico;
1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)-N-metilpiperidin-4-carboxamida;
1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida;
azetidin-1-il(1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)metanona;
(1-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)(isoxazolidin-2-il)metanona;
(3-cloro-2-fluorofenil)(4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)metanona;
(2,3-diclorofenil)(4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)metanona;
(3-cloro-2-fluorofenil)(4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)metanona;
(3-cloro-2-fluorofenil)(4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)metanona; y
(3-cloro-2-fluorofenil)(4-((5-fluoro-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-il)metil)-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)metanona.

13. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un portador farmacéutico.

14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, que es una composición farmacéutica oral.

15. Un agente anti-tumoral o un agente para la potenciación del efecto antitumoral de un agonista de los microtúbulos, comprendiendo dichos agentes el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en forma de un ingrediente activo.

16. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para uso en un método de tratamiento del cáncer, tal como mediante la potenciación de un efecto anti-tumoral de un agonista de los microtúbulos.