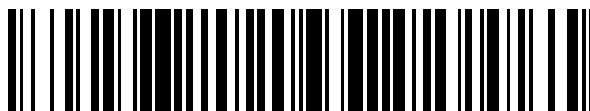


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 955**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 491/113 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.04.2013 PCT/JP2013/061024**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.10.2013 WO2013154173**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2013 E 13775747 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.01.2017 EP 2837627**

54 Título: **Derivado de amidopiridina y uso del mismo**

30 Prioridad:

13.04.2012 JP 2012092167

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

22.06.2017

73 Titular/es:

**MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
(100.0%)
3-2-10, Doshomachi Chuo-ku, Osaka-shi
Osaka 541-8505, JP**

72 Inventor/es:

**WATANABE, MASAYUKI;
FURUKAWA, HIROYUKI;
HAMADA, MAIKO;
FUJIE, NAOTO;
USHIO, HIROYUKI y
TAKASHIMA, TOORU**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 618 955 T3

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

DESCRIPCIÓN**Derivado de amidopiridina y uso del mismo****5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a nuevos derivados de amidopiridina. Más específicamente, se refiere a un inhibidor de la proliferación de linfocitos activados, que comprende como ingrediente activo un nuevo derivado amidopiridina o una de sus sales farmacológicamente aceptables, o un solvato del mismo.

10 La presente invención se refiere a compuestos amidopiridina útiles que permiten la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias y enfermedades inflamatorias/alérgicas mediante la inhibición de la producción de citoquinas de células T, en particular la producción de interleuquina 17 (también denominada de aquí en adelante "IL-17"), y su uso médico.

15 Técnica anterior

Se cree que las enfermedades autoinmunitarias están inducidas por la eliminación incompleta de los linfocitos autorreactivos en la glándula del timo. Entre ellas, la artritis reumatoide (también denominada de aquí en adelante "AR") es una enfermedad inflamatoria progresiva donde el dolor de las articulaciones • hinchazón • inflamación se propaga sistémicamente por razones desconocidas, y, posteriormente, la deformidad • destrucción de la articulación avanzan a medida que prosiguen estas afecciones, y finalmente se genera discapacidad física. Una patología principal de la AR es la proliferación de la membrana sinovial, y de sinoviocitos que componen la membrana sinovial, que afecta gradualmente al cartílago • hueso circundante para causar destrucción y deformidad de las articulaciones.

25 Se han confirmado altas concentraciones de IL-17 e IL-15 que inducen la misma en el líquido sinovial de pacientes con AR, y se ha indicado que están implicadas en la inflamación, la destrucción ósea (Documento no perteneciente a Patentes 1). También se ha informado de que la incidencia de artritis en ratones con deficiencia de IL-17 se suprime significativamente en comparación con los ratones de tipo salvaje en el modelo de artritis inducida por colágeno tipo II (Documento no perteneciente a Patentes 2), y que las puntuaciones de artritis se suprimen de forma significativa cuando se administra profilácticamente o terapéuticamente el anticuerpo neutralizante anti-IL-17 de ratón al modelo de artritis en ratones inducida por colágeno tipo II (Documento no perteneciente a Patentes 3), etc. IL-17 también activa los sinoviocitos y condrocitos promoviendo la producción de citoquinas o quimioquinas tales como IL-1, TNF- γ y el factor de diferenciación de osteoclastos (RANKL). Adicionalmente, se ha considerado que IL-17 está implicada en la inducción de las enzimas colagenolíticas de estas células para inducir la destrucción de la articulación (Documento no perteneciente a Patentes 4). En consecuencia, se considera que la IL-17 está estrechamente implicada en el desarrollo y el progreso de la artritis reumatoide.

40 Además de la artritis reumatoide, se ha reconocido que la IL-17 fue producida o su expresión aumentó en la esclerosis múltiple, el lupus eritematoso sistémico, la psoriasis, la enfermedad inflamatoria intestinal, el rechazo de trasplantes, el asma, etc. (Documento no perteneciente a Patentes 5). También se ha informado de que la patogénesis de la encefalomiелitis experimental de ratón (EAE) en ratones con deficiencia de IL-17 se suprime significativamente en comparación con los ratones de tipo salvaje en el modelo de EAE (Documento no perteneciente a Patentes 6), y también se reduce la inflamación del intestino en ratones con deficiencia de IL-17R en el modelo de enteritis en ratón inducida por TNBS (Documento no perteneciente a Patentes 7). Adicionalmente, cada reacción en ratones con deficiencia de IL-17 también se redujo en comparación con los ratones de tipo salvaje en la hipersensibilidad de tipo de contacto inducida por trinitroclorobenceno, la hipersensibilidad de tipo retardado inducida por albúmina de suero bovino metilada y la enfermedad de las vías respiratorias reactiva inducida por ovoalbúmina (Documento no perteneciente a Patentes 8). Estos hechos indican que la IL-17 también está implicada en enfermedades autoinmunitarias y enfermedades inflamatorias/alérgicas, tales como la esclerosis múltiple, el lupus eritematoso sistémico, la psoriasis, la enfermedad inflamatoria del intestino.

50 Por lo tanto, se considera que el control de la producción de IL-17 a partir de las células T es útil para un agente profiláctico y/o terapéutico para enfermedades autoinmunitarias y enfermedades inflamatorias/alérgicas, tales como la esclerosis múltiple, el lupus eritematoso sistémico, la psoriasis, la enfermedad inflamatoria del intestino así como la artritis reumatoide.

60 Como se mencionó anteriormente, se ha indicado que la IL-17 generada a partir de las células T está profundamente implicada en diversas enfermedades autoinmunitarias y enfermedades inflamatorias/alérgicas incluyendo la artritis reumatoide. Por lo tanto, se cree que los compuestos que controlan la producción de IL-17 a partir de las células T muestran efectos notables en la profilaxis y/o el tratamiento de diversas enfermedades autoinmunitarias y enfermedades inflamatorias/alérgicas.

La ciclosporina se ha conocido como un compuesto que controla la producción de IL-17 (Documentos no

5 pertenecientes a Patentes 9, 10). La ciclosporina inhibe la activación de la calcineurina mediante la formación de un complejo con la proteína de unión intracelular, ciclofilina. Como resultado, se inhibe la localización intranuclear por desfosforilación del factor de transcripción NF-AT, tal como IL-2, y se suprime la producción de citoquinas de las células T. En cuanto a la ciclosporina, ya han sido reconocidos los efectos terapéuticos para enfermedades autoinmunitarias, pero los efectos secundarios tales como el trastorno renal han sido considerados un problema. Se ha deseado un agente terapéutico para enfermedades autoinmunitarias que muestre efectos terapéuticos más notables y menos efectos secundarios, en particular en el área de AR, etc. para lo que se requiere la administración prolongada.

10 Por otra parte, se ha informado de derivados de amidas específicos con efectos antiproliferativos linfocíticos en el Documento no perteneciente a Patentes 11 y los Documentos de Patente 1 a 4, sin embargo, tienen diferentes estructuras de los de la presente invención. En los Documentos de Patente 5 a 7, no se mencionan los efectos antiproliferativos linfocíticos, y se informa sobre compuestos con diferentes estructuras de los de la presente invención.

15 El Documento de Patente 8 describe compuestos para la inflamación y el uso relacionados con el sistema inmunitario.

20 **Documentos de la técnica anterior**

Documentos de Patente

- 25 Documento de patente 1: Folleto del documento WO 00/047558
- Documento de patente 2: Folleto del documento WO 02/012189
- Documento de patente 3: Documento JP-A-2002-338537
- Documento de patente 4: Folleto del documento WO 04/002948
- Documento de patente 5: Folleto del documento WO 07/060140
- Documento de patente 6: Folleto del documento WO 08/141976
- Documento de patente 7: Folleto del documento WO 10/077861
- 30 Documento de patente 8: Documento WO 2010/039236

Documentos no de Patente

- 35 Documento no perteneciente a Patentes 1: J. Immunol., Vol. 164, págs. 2832-2838, 2000
- Documento no perteneciente a Patentes 2: J. Immunol., Vol. 171, págs. 6173-6177, 2003
- Documento no perteneciente a Patentes 3: Arthritis & Rheum., Vol. 50, págs. 650-659, 2004
- Documento no perteneciente a Patentes 4: Current Opinion in Investigational Drugs, vol. 4, págs. 572-577, 2003
- Documento no perteneciente a Patentes 5: Clinical and Experimental Immunol., Vol.148, págs. 32-46, 2007
- 40 Documento no perteneciente a Patentes 6: J. Immunol., Vol.177, págs. 566-573, 2006
- Documento no perteneciente a Patentes 7: Inflamm. Bowel Dis., Vol.12, págs. 382-388, 2006
- Documento no perteneciente a Patentes 8: Inmunity, vol.17, págs. 375-387, 2002
- Documento no perteneciente a Patentes 9: Immunol Lett., Vol.1 08, págs. 88-96, 2007
- Documento no perteneciente a Patentes 10: Cytokine, vol. 42, págs. 345-352, 2008
- 45 Documento no perteneciente a Patentes 11: Letters in Drug Design & Discovery, vol. 5, págs. 292-296, 2008

Compendio de la invención

Problemas a resolver por la invención

50 La presente invención proporciona derivados de amidopiridina o sales farmacológicamente aceptables de los mismos, así como los inhibidores de la producción de IL-17 que son útiles para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades que implican la producción de IL-17.

Medios para resolver los problemas

55 Los autores de la presente invención han realizado estudios exhaustivos para resolver los problemas anteriores, y han encontrado que derivados específicos amidopiridina pueden conseguir los objetos deseados, tales como la inhibición de la producción de IL-17 a partir de células T y evitación de la toxicidad representada por la actividad inhibidora de hERG o la toxicidad para hepatocitos y han logrado la presente invención.

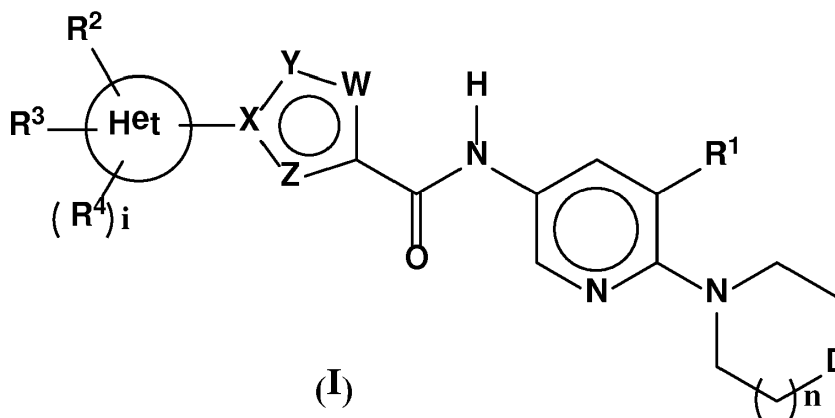
60 En particular, la presente invención se refiere a los siguientes derivados amidopiridina o sales farmacológicamente aceptables de los mismos, y su uso.

La presente invención se refiere a productos farmacéuticos, especialmente a derivados de amidopiridina útiles que

permiten la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias y enfermedades inflamatorias/alérgicas mediante el control o la inhibición de la producción de interleuquina 17 (IL-17), o sus sales farmacológicamente aceptables, y su uso médico.

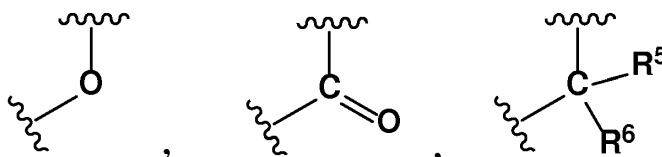
5 (1) Un compuesto de la siguiente fórmula general (I)

[Fórmula química 1]



10 en donde X es N, o C,
 Y es N,N-R^Y, S, o C-R^Y,
 Z es N,N-R^Z, S, o C-R^Z,
 W es N,N-R^W, S, o C-R^W,
 siempre que al menos uno de X, Y, Z, W es N o S,
 R^Y, R^Z y R^W se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo,
 15 un grupo haloalquilo, o un grupo cicloalquilo,
 R¹ es átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo ciano, o un grupo cicloalquilo,
 n es un número entero de 0 a 2,
 Het es un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, o un grupo heteroarilo,
 R², R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno, átomo de
 20 halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, o un
 grupo cicloalquilo,
 i es un número entero de 0 a 3,
 D es una cualquiera de las siguientes fórmulas generales

[Fórmula química 2]



25 R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un
 grupo ciano, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo
 30 cicloalquilo opcionalmente sustituido, -L-NR^{7a}R^{7b}, -L-NR^{7a}-CO-R^{7b}, -L-CO-NR^{7a}R^{7b}, o -L-O-CO-R^{7c} [en
 donde R^{7a} y R^{7b} se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno o un grupo
 alquilo, R^{7c} es un grupo alquilo o un grupo fenilo, L es un enlace, o -(CR_AR_B)_j- (en donde j es un número
 entero de de 1 a 4, R_A y R_B se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno o
 un grupo alquilo)], o
 35 R⁵ y R⁶ se combinan opcionalmente entre sí para formar un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, o
 un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o una de sus sales farmacológicamente aceptables.

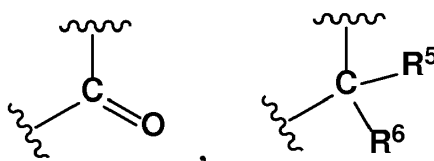
(2) El compuesto del anterior ítem (1), en donde Het es un grupo arilo o un grupo heteroarilo, o una de sus sales farmacológicamente aceptables.

40 (3) El compuesto del anterior ítem (1) o (2), en donde n es 1, o una de sus sales farmacológicamente aceptables.

(4) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores ítems (1) a (3), en donde D es cualquier grupo de las

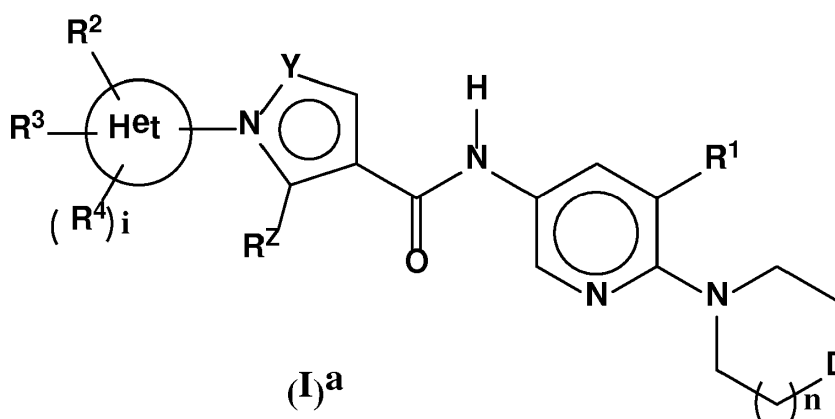
siguientes fórmulas generales, o una de sus sales farmacológicamente aceptables.

[Fórmula química 3]



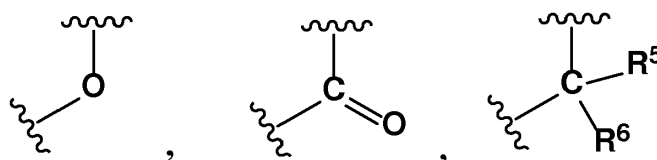
- 5 (5) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores ítems (1) a (4), en donde X es N, o una de sus sales farmacológicamente aceptables.
 (6) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores ítems (1) a (5), en donde R¹ es un grupo alquilo o un grupo cicloalquilo, o una de sus sales farmacológicamente aceptables.
 (7) Un compuesto de la siguiente fórmula general (I)^a

[Fórmula química 4]



- 10 en donde Y es N o C-R^Y,
 R^Y y R^Z se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, o un grupo cicloalquilo,
 15 R¹ es átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo ciano, o un grupo cicloalquilo,
 n es un número entero de 0 a 2,
 Het es un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, o un grupo heteroarilo,
 R², R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, o un grupo cicloalquilo,
 20 i es un número entero de 0 a 3,
 D es cualquier grupo de las siguientes fórmulas generales

[Fórmula química 5]



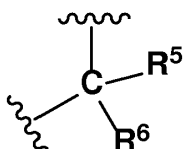
- 25 R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, -L-NR^{7a}R^{7b}, -L-NR^{7a}-CO-R^{7b}, -L-CO-NR^{7a}R^{7b}, o -L-O-CO-R^{7c} [en donde R^{7a} y R^{7b} se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, R^{7c} es un grupo alquilo o un grupo fenilo, L es un enlace, o -(CR_AR_B)_j (en donde j es un número entero de de 1 a 4, R_A y R_B se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo)], o
 30 R⁵ y R⁶ se combinan opcionalmente entre sí para formar un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o una de sus sales farmacológicamente aceptables.

(8) El compuesto del anterior ítem (7), en donde Het es un grupo arilo o un grupo heteroarilo, o una de sus sales farmacológicamente aceptables.

(9) El compuesto del anterior ítem (7) o (8), en donde n es 1, o una de sus sales farmacológicamente aceptables.

5 (10) El compuesto de uno cualquiera de los anteriores ítems (7) a (9), en donde D es un grupo de la siguiente fórmula general, o una de sus sales farmacológicamente aceptables.

[Fórmula química 6]



10 (11) El compuesto de cualquiera de los anteriores ítems (7) a (10), en donde R¹ es un grupo alquilo o un grupo cicloalquilo, o una de sus sales farmacológicamente aceptables.

(12) Un compuesto seleccionado entre el siguiente grupo o una de sus sales farmacológicamente aceptables

15 N-[5-ciclopropil-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-1-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-[6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metilpiridin-3-il]-5-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(4-clorofenil)-N-[6-(4-metoxipiperidin-1-il)-5-metilpiridin-3-il]-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-{5-ciclopropil-6-[4-(2-hidroxi-etil)piperidin-1-il]piridin-3-il}-1-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
(1-{5-[1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamido]-3-cianopiridin-2-il}piperidin-4-il)éster de ácido acético;

20 1-(4-clorofenil)-N-[5-ciano-6-(4-oxopiperidin-1-il)piridin-3-il]-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-{6-[4-(1-metoximetil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il}-5-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida;

25 N-[5-cloro-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(4-clorofenil)-N-[5-ciclopropil-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
[2-(1-{5-[1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamido]-3-cianopiridin-2-il}piperidin-4-il)etil]éster de ácido acético;

30 1-(4-clorofenil)-N-[6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metilpiridin-3-il]-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(4-clorofenil)-N-[5-ciano-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-[5-ciano-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-5-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(5-cianopiridin-2-il)-N-[6-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il]-1H-pirrol-3-carboxamida;
1-(4-clorofenil)-N-[5-ciano-6-[4-(2-hidroxi-etil)piperidin-1-il]piridin-3-il]-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida.

(13) Un inhibidor de la producción de IL-17, que comprende como ingrediente activo el compuesto de cualquiera de los anteriores ítems (1) a (12) o una de sus sales farmacológicamente aceptables.

35 (14) Un agente profiláctico y/o agente terapéutico para una enfermedad autoinmunitaria, que comprende como ingrediente activo el compuesto de cualquiera de los anteriores ítems (1) a (12) o una de sus sales farmacológicamente aceptables.

(15) Un agente profiláctico y/o agente terapéutico para la artritis reumatoide, que comprende como ingrediente activo el compuesto de cualquiera de los anteriores ítems (1) a (12) o una de sus sales farmacológicamente aceptables, o un solvato del mismo.

40

Efecto de la invención

45 Los derivados de amidopiridina de la presente invención pueden suprimir la producción de citoquinas de las células T y pueden convertirse en un medicamento que es eficaz para la profilaxis o tratamiento de enfermedades implicadas en la producción de citoquinas a partir de células T.

50 Los derivados de amidopiridina de la presente invención pueden evitar efectos tóxicos representados por la actividad inhibidora de hERG, por ejemplo, y pueden convertirse en un medicamento que es eficaz para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades implicadas en la producción de citoquinas de células T.

55 Los derivados de amidopiridina de la presente invención pueden evitar la toxicidad para los hepatocitos evaluada por las células HepG2, por ejemplo, y pueden convertirse en un medicamento que es eficaz para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades implicadas en la producción de citoquinas de células T.

Descripción de las realizaciones

En la presente memoria, "átomo de halógeno" se refiere a un átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo o átomo de yodo.

En la presente memoria, "grupo alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene preferiblemente de 1 a 10 de átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 6 de átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 3 de átomos de carbono, e incluye, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo normal, un grupo isopropilo, un grupo butilo normal, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo normal, un grupo hexilo normal, etc.

En la presente memoria, "grupo haloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene preferiblemente de 1 a 6 de átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono, en donde un átomo de hidrógeno está sustituido con átomo de halógeno, e incluye, por ejemplo, un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluoroetilo, un grupo pentafluoroetilo, un grupo heptafluoroisopropilo, un grupo clorometilo, un grupo bromometilo, etc.

En la presente memoria, "grupo alcoxi" se refiere a un grupo monovalente generado por la pérdida de un átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo de alcoholes, y puede ser lineal o grupo de cadena ramificada que tiene preferiblemente de 1 a 6 de átomos de carbono, más preferiblemente tiene de 1 a 3 átomos de carbono, e incluye, por ejemplo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi normal, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi normal, un grupo isobutoxi, un grupo terc-butoxi, un grupo pentiloxi normal, un grupo hexiloxi normal, etc.

En la presente memoria, "alcoxialquilo" se refiere a un grupo monovalente en el que el "grupo alcoxi" definido en la presente memoria se une a un grupo alquilo a través de átomo de oxígeno, y el número de átomos de carbono del "grupo alcoxialquilo" es preferiblemente de 2 a 10, más preferiblemente de 2 a 6, y cada radical alquilo puede ser un grupo lineal o de cadena ramificada que tiene preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono. Por ejemplo, incluye un grupo metoximetilo, un grupo etoximetilo, un grupo metoxietilo, un grupo terc-butoximetilo, etc.

En la presente memoria, "grupo hidroxialquilo" se refiere a un grupo monovalente, en donde el grupo hidroxilo se une al "grupo alquilo" definido en la presente memoria, y puede ser un grupo lineal o de cadena ramificada que tiene preferiblemente de 1 a 6 de átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono, e incluye, por ejemplo, un grupo hidroximetilo, un grupo hidroxietilo, un grupo hidroxipropilo, etc.

En la presente memoria, "grupo cicloalquilo" se refiere a un anillo hidrocarbonado alicíclico en donde todos los hidrocarburos son saturados, e incluye un anillo hidrocarbonado monocíclico, un anillo hidrocarbonado policíclico condensado, y un anillo hidrocarbonado de tipo puente. Generalmente, se prefiere en el número de átomos de carbono sea de 3 a 11, más preferiblemente de 3 a 8, más preferiblemente de 3 a 6, pero no se limita a estos. Los átomos de carbono en el grupo cicloalquilo pueden estar parcialmente sustituidos con un grupo oxo o grupo tioxo. El grupo cicloalquilo incluye un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo ciclooctilo, un grupo perhidronaftilo, un grupo adamantilo, etc.

En la presente memoria, "grupo arilo" se refiere a un grupo monovalente de anillo hidrocarbonado aromático monocíclico o anillo hidrocarbonado aromático policíclico, e incluye, por ejemplo, un grupo fenilo, un grupo bifenilo, un grupo naftilo, un grupo antraceno, un grupo fenantrilo, un grupo indenilo, un grupo fluorenilo, un grupo azuleno, etc. En la presente memoria, "grupo arilo" también se refiere a un grupo monovalente de anillo hidrocarbonado aromático, parcialmente saturado, e incluye, por ejemplo, un grupo 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, un grupo indanilo, etc.

En la presente memoria, "grupo heteroarilo" se refiere a un grupo monovalente de un compuesto cíclico aromático que tiene al menos un heteroátomo (p. ej., nitrógeno, oxígeno o azufre) y uno o varios átomos de carbono, e incluye un grupo monovalente de un compuesto monocíclico 5 a 6 miembros, o un compuesto cíclico condensado 8 a 12 miembros condensado o fusionado con otro heterociclo, heteroarilo, cicloalquilo o arilo. En caso de que un compuesto cíclico que forma un grupo heteroarilo sea un compuesto cíclico condensado, éste incluye un compuesto cíclico parcialmente saturado.

El grupo heteroarilo incluye un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo furilo, un grupo triazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridilo, un grupo benzisoxazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzisotiazolilo, un grupo benzofuranilo, un grupo dihidrobenzofuranilo, un grupo indolinilo, un grupo isoindolinilo, un grupo piridazinilo, un grupo indazolilo, un grupo isoindolilo, un grupo indolilo, un grupo indolizínilo, un grupo benzotiofenilo, un grupo dihidrobenzotiofenilo, un grupo bencimidazolilo, un grupo benzotriazolilo, un grupo quinolilo, un grupo quinolizínilo, un grupo ftalazinilo, un grupo naftiridinilo, un grupo quinoxalinilo, un grupo quinaquiazolínilo, un grupo cinolinilo, un grupo carbazolilo, un grupo dihidrobencimidazolilo, un grupo indazolilo, un grupo bencisoxazolilo, un grupo bencisotiazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo quinazolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo quinoxalilo, un grupo pirrolopirimidinilo, un grupo pirrolopiridilo, un grupo imidazopiridilo, un grupo imidazopirimidilo, etc.

En la presente memoria, "grupo heterocíclico" incluye un grupo monovalente de compuesto monocíclico saturado o

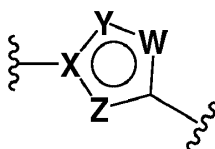
parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo (p. ej., nitrógeno, oxígeno o azufre) y uno o varios átomos de carbono, o un compuesto cíclico condensado de 8 a 12 miembros condensado o fusionado con otro heterociclo, heteroarilo, cicloalquilo o arilo. El átomo o átomos de carbono o el heteroátomo o heteroátomos en el grupo heterocíclico en la presente memoria pueden estar parcialmente sustituidos con un grupo oxo o grupo tioxo. El grupo heterocíclico incluye un grupo pirrolidinilo, un grupo imidazolinilo, un grupo oxazolinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo oxazolidinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo piperidilo, un grupo piperazilo, un grupo morfolino, un grupo morfolinilo, un grupo dihidrofurilo, un grupo tetrahydrofurilo, un grupo dihidropirilo, un grupo tetrahidropiranilo, un grupo oxetanilo, un grupo oxolanilo, un grupo aziridinilo, un grupo dihidropirrolilo, un grupo 1,3-dioxolanilo, un grupo 2-oxopirrolidinilo, un grupo indenilo, un grupo tetrahydroquinolilo, etc.

n es preferiblemente un número entero de 1 a 2, más preferiblemente un número entero de 1.

i es preferiblemente un número entero de 1 a 2, más preferiblemente un número entero de 1.

15 Un grupo sustituyente de un anillo de cinco miembros en la fórmula general (I):

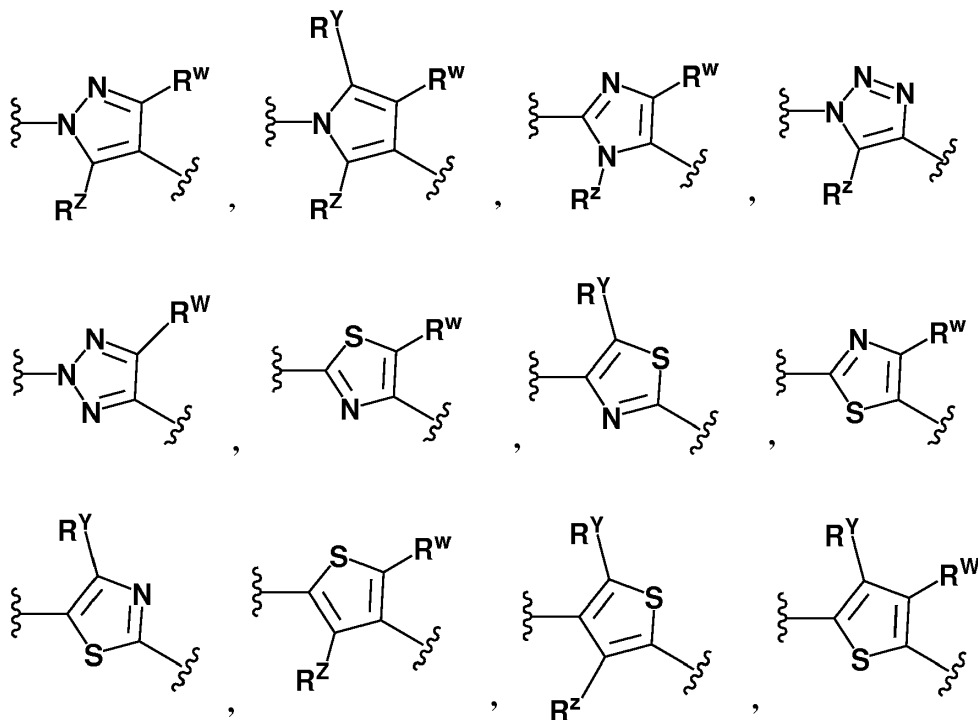
[Fórmula química 7]



es preferiblemente uno cualquiera de los siguientes grupos.

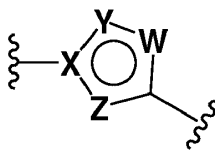
20

[Fórmula química 8]



Un grupo sustituyente de un anillo de cinco miembros en la fórmula general (I):

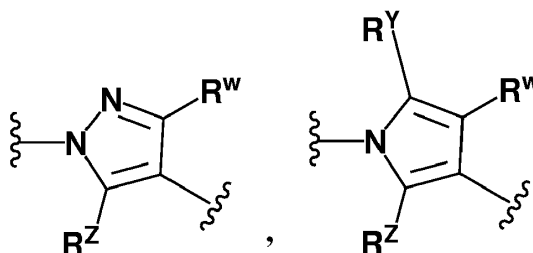
[Fórmula química 9]



25

más preferiblemente es cualquier grupo de las fórmulas generales siguientes.

[Fórmula química 10]

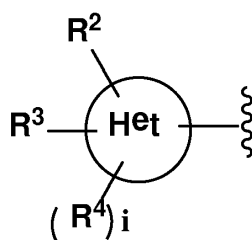


- 5 R^Y , R^Z y R^W son preferiblemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C1-C6, más preferiblemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C1-C3.

Het es preferiblemente un grupo arilo o un grupo heteroarilo, más preferiblemente un grupo fenilo o un grupo piridilo.

- 10 En la fórmula general (I) o (I)a, un grupo sustituyente de la siguiente fórmula:

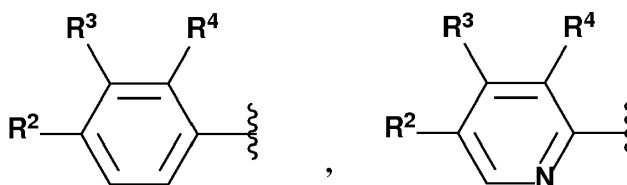
[Fórmula química 11]



15

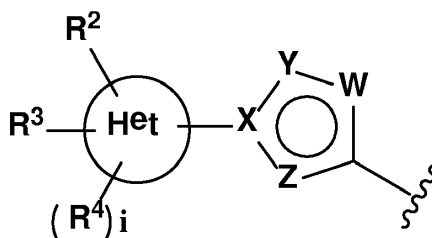
más preferiblemente es cualquier grupo de las fórmulas generales siguientes.

[Fórmula química 12]



En la fórmula general (I), un grupo sustituyente de la siguiente fórmula:

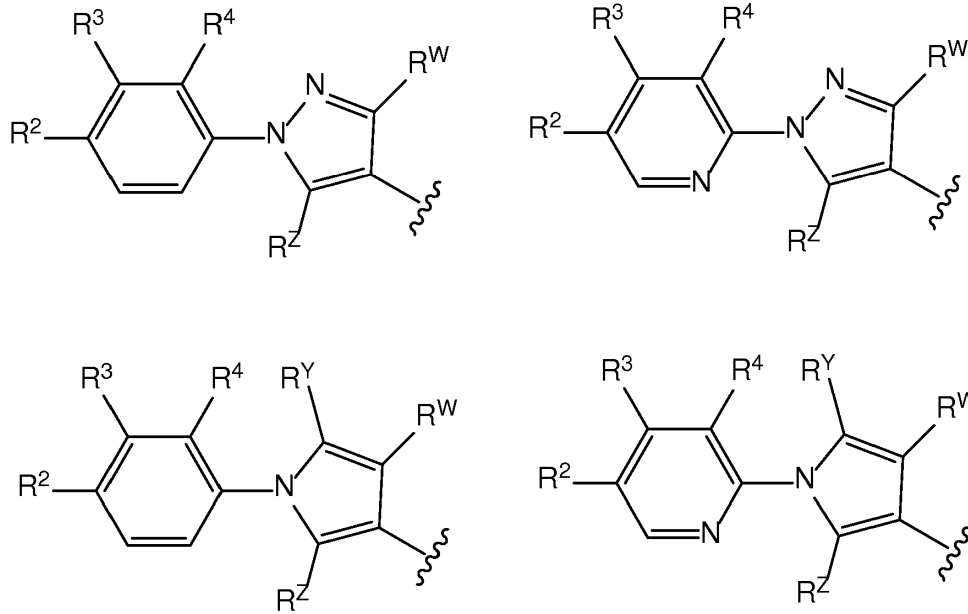
[Fórmula química 13]



20

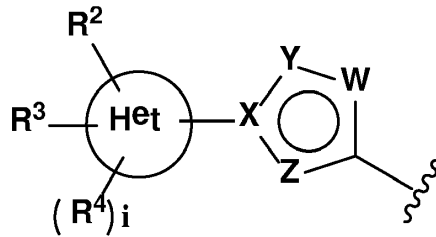
es preferiblemente cualquier grupo de las fórmulas generales siguientes.

[Fórmula química 14]



En la fórmula general (I), un grupo sustituyente de la siguiente fórmula:

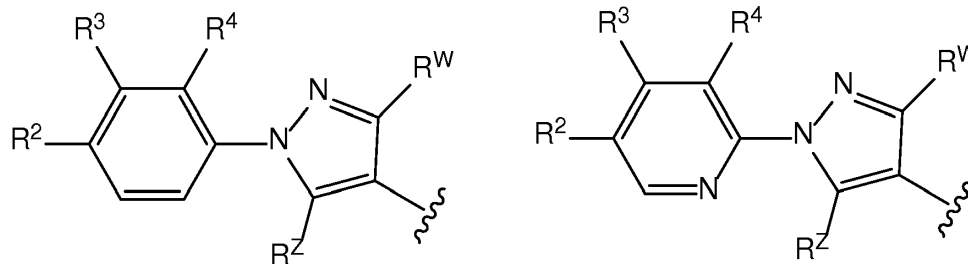
[Fórmula química 15]



5

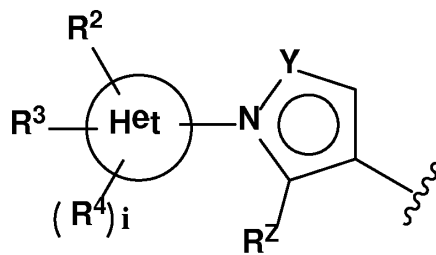
más preferiblemente es cualquier grupo de las fórmulas generales siguientes.

[Fórmula química 16]



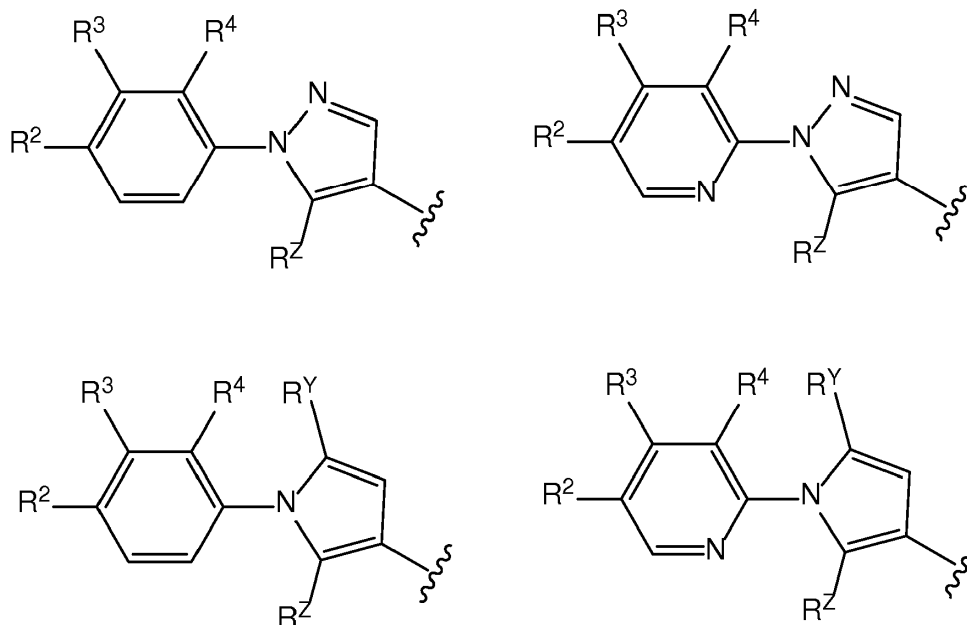
10 En la fórmula general (I)a, un grupo sustituyente de la siguiente fórmula:

[Fórmula química 17]



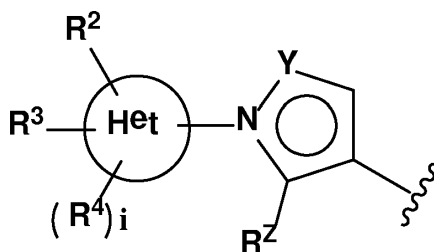
es preferiblemente cualquier grupo de las fórmulas generales siguientes.

[Fórmula química 18]



- 5 En la fórmula general (I)a, un grupo sustituyente de la siguiente fórmula:

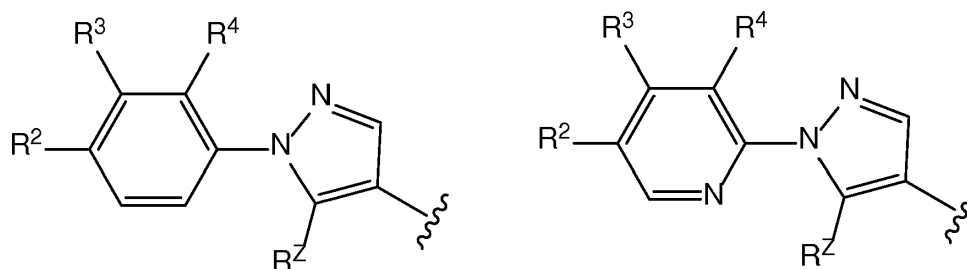
[Fórmula química 19]



más preferiblemente es cualquier grupo de las fórmulas generales siguientes.

10

[Fórmula química 20]



15

R² es preferiblemente un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, o un grupo cicloalquilo C3-C6, más preferiblemente átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C3, un grupo alcoxi C1-C3, o un grupo cicloalquilo C3-C6.

20

R³ y R⁴ son preferiblemente átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, o un grupo cicloalquilo C3-C6, más preferiblemente átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C3, un grupo alcoxi C1-C3, o un grupo cicloalquilo C3-C6, más preferiblemente átomo de

hidrógeno, átomo de halógeno.

R^5 y R^6 son preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, $-L-NR^{7a}R^{7b}$, $-L-NR^{7a}-CO-R^{7b}$, $-L-CO-NR^{7a}R^{7b}$, o $-L-O-CO-R^{7c}$ (en donde R^{7a} , R^{7b} y R^{7c} tienen los mismos significados que se han definido anteriormente), o R^5 y R^6 se combinan opcionalmente entre sí para formar un grupo cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido.

Un sustituyente de "grupo alquilo opcionalmente sustituido" de R^5 y R^6 incluye un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo alquilamino, un grupo ciano, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C6, etc. Uno preferible es un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C1-C3.

Un sustituyente de "grupo alcoxi opcionalmente sustituido" de R^5 y R^6 incluye un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo alquilamino, etc., y uno preferible es un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno.

Un sustituyente de "grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido" de R^5 y R^6 incluye un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo alcoxialquilo C1-C6, un grupo amino, grupo alquil(C1-C6)amino, grupo alquil(C2-C6)carbonilo, etc., y uno preferible es un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1-C6.

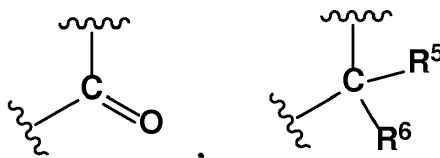
Un sustituyente de "grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido", o "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido", con el que R^5 y R^6 se combinan opcionalmente entre sí para formarlos incluye grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo alcoxialquilo C1-C6, un grupo amino, un grupo alquil(C1-C6)amino, grupo alquil(C2-C6)carbonilo, etc.

R^{7a} y R^{7b} son preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6, más preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C3.

R^{7c} es preferiblemente grupo alquilo C1-C6 o un grupo fenilo.

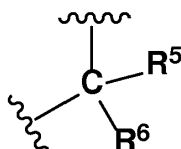
D es, preferiblemente, cualquier grupo de las fórmulas generales siguientes.

[Fórmula química 21]



D es más preferiblemente un grupo de la siguiente fórmula general.

[Fórmula química 22]



L es preferiblemente un enlace o un grupo alquileo C1-C6, más preferiblemente un enlace o un grupo alquileo C1-C3.

Un compuesto de fórmula general (I) o fórmula general (I)a o una sal del mismo se pueden sintetizar mediante la aplicación de diversos métodos sintéticos conocidos con la utilización de características basadas en el esqueleto básico o el tipo de grupos sustituyentes. Los métodos de preparación de los derivados de amidopiridina de fórmula general (I) se ilustran más abajo, pero no se limitan a los mismos.

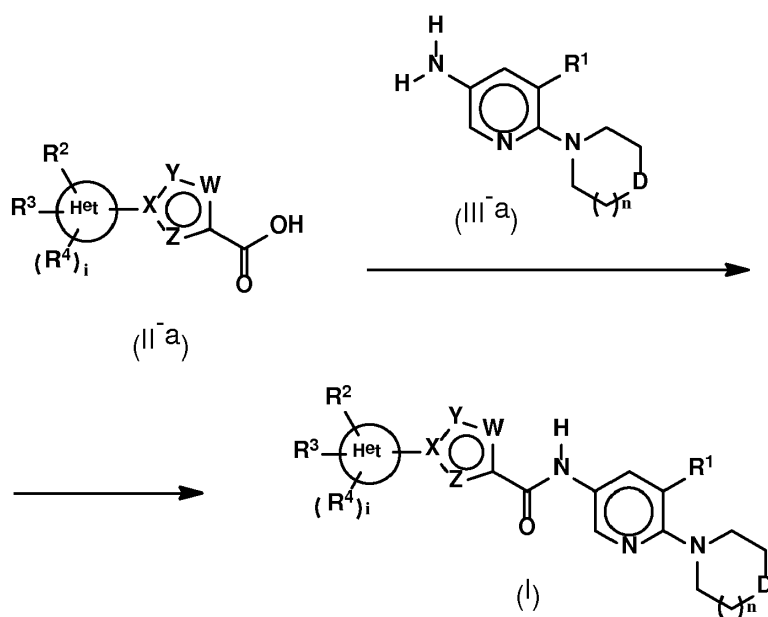
Dependiendo del tipo de grupos funcionales, puede ser eficaz en vista de la tecnología de procesamiento que dichos grupos funcionales puedan ser convertidos preliminarmente en la etapa de los materiales de partida o compuestos intermedios en grupos protectores apropiados, es decir, grupos que pueden ser fácilmente reconvertidos en dichos grupos funcionales, y los grupos protectores pueden desprotegerse opcionalmente para proporcionar los compuestos deseados.

Entre los compuestos de fórmula general (I), un grupo de compuestos en donde X es N, Z es N-R^Z y W es CH está representado por la fórmula general (I)a, y también se puede preparar un compuesto de la presente invención de fórmula general (I)a de acuerdo con los siguientes métodos.

5 [Método de preparación] Método de síntesis de derivados de amidopiridina de la presente invención

Método 1: El compuesto (I) de la presente invención se puede preparar de acuerdo con el siguiente método.

[Fórmula química 23]



10 (En la fórmula, cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente).
La reacción de condensación del compuesto (II-a) y el Compuesto (III-a) se puede llevar a cabo por medio de cualquiera de los métodos seleccionados entre los tres procedimientos siguientes.

15 (1) El compuesto (II-a) se trata mediante el método convencional utilizando un agente de halogenación y se convierte en el correspondiente haluro de ácido, seguido de la reacción con el Compuesto (III-a) para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula general (I). La reacción transcurre en un disolvente apropiado usualmente en el intervalo de -20°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente utilizando una base. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida o de los disolventes que se vayan a utilizar y de la temperatura de reacción, etc., y se encuentra usualmente en el intervalo de 30 minutos a 24 horas. El agente halogenante incluye, por ejemplo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, etc. La base incluye, por ejemplo, trietilamina, piridina, etc. El disolvente incluye, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, N-metilpirrolidona, piridina, tolueno, etc. En esta reacción, la base que se va a utilizar se puede utilizar también como disolvente.

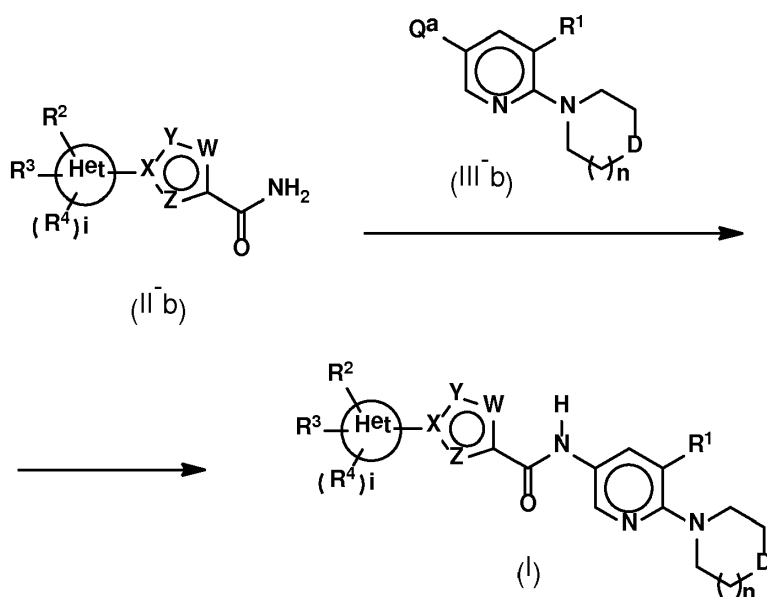
25 (2) El compuesto (II-a) se condensa con el compuesto (III-a) en presencia de un agente de condensación para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula general (I). La temperatura de reacción se encuentra usualmente en el intervalo de 0°C a 100°C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida o de los disolventes que se vayan a utilizar y de la temperatura de reacción, etc., y se encuentra usualmente en el intervalo de 30 minutos a 24 horas. El agente de condensación incluye 1,3-diciclohexilcarbodiimida, hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, carbonildiimidazol, hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1,3,5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM), etc. El disolvente incluye N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, 1,4-dioxano, metanol, etanol, alcohol isopropílico, butanol, etc. La reacción puede acelerarse mediante la adición de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt). En caso de que el Compuesto (III-a) forme una sal con un ácido, la reacción transcurre mediante neutralización la adición de una base. Alternativamente, el agente de condensación de la reacción incluye, por ejemplo, cianofosfonato de dietilo, difenilfosforilazida, etc. La reacción transcurre en un disolvente apropiado tal como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido en presencia de una base (p. ej., trietilamina, piridina, etc.). La temperatura de reacción se encuentra usualmente en el intervalo de 0°C a 100°C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida o los disolventes que se vayan a utilizar y la temperatura de reacción, etc., y se encuentra usualmente en el intervalo de 30 minutos a 24 horas.

40 (3) El compuesto (II-a) se convierte en un anhídrido de ácido mixto formado con un reactivo tal como

clorocarbonato de metilo, clorocarbonato de etilo, cloruro de isobutiloxicarbonilo, cloruro de pivaloilo, seguido de la reacción con el Compuesto (III-a) en un disolvente en presencia de una base o en una base como disolvente, para proporcionar un compuesto de fórmula general (I). El disolvente incluye, por ejemplo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, butanol, etilenglicol, tetrahidrofurano, cloroformo, N,N-dimetilformamida, tolueno, etc. La base incluye, por ejemplo, trietilamina, piridina, N-metilmorfolina, etc. La temperatura de reacción se encuentra usualmente en el intervalo de 0°C a 100°C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida o de los disolventes que se vayan a utilizar y de la temperatura de reacción, etc., y se encuentra usualmente en el intervalo de 30 minutos a 24 horas.

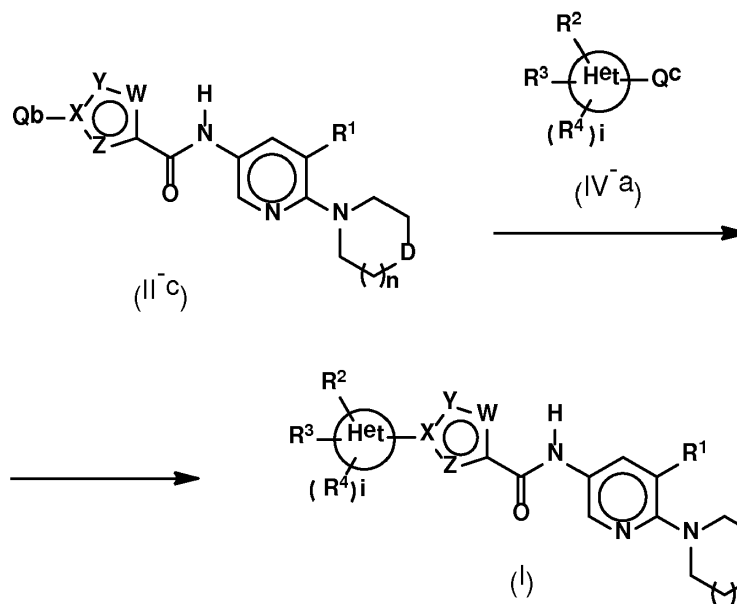
- 5
- 10 Método 2: El compuesto (I) se puede sintetizar de acuerdo con el siguiente método utilizando el compuesto de amida (II-b) y el Compuesto (III-b).

[Fórmula química 24]



- 15 (En la fórmula, Qa es un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo trifluorometanosulfonyloxi o un grupo p-toluenosulfonyloxi, y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente).
- El compuesto (II-b), que se obtiene tratando el Compuesto (II-a) de acuerdo con el Método 1- (1) para convertirlo en un haluro de ácido, seguido de tratamiento con amoníaco acuoso se hace reaccionar con el Compuesto (III-b) en un disolvente apropiado bajo atmósfera de nitrógeno en presencia de una base, un catalizador de cobre y un ligando para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula general (I). El disolvente utilizado en la reacción incluye, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, 1,4-dioxano, N-metilpirrolidona, tolueno, tetrahidrofurano, ciclopentilo metil éter, xileno, 1,2-dimetoxietano, terc-butanol, etc. La base incluye, por ejemplo, carbonato de potasio, acetato de potasio, fosfato tripotásico, diisopropiletilamina, *terc*-butóxido sodio, etc. El catalizador de cobre incluye yoduro de cobre (I), bromuro de cobre (I), etc. El ligando incluye N,N'-dimetiletilendiamina, trans-N,N'-dimetilciclohexanodiamina, trans-1,2-ciclohexanodiamina 1,10-fenantrolina, etc. La reacción también transcurre en un disolvente apropiado en atmósfera de nitrógeno utilizando un catalizador de paladio, un ligando y una base con calentamiento. El disolvente utilizado en la reacción incluye, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, 1,4-dioxano, N-metilpirrolidona, tolueno, tetrahidrofurano, ciclopentil metil éter, xileno, 1,2-dimetoxietano, terc-butanol, etc. La base incluye, por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de cesio, acetato de potasio, fosfato tripotásico, diisopropiletilamina, *terc*-butóxido de sodio, etc. El catalizador de paladio incluye, por ejemplo, acetato de paladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), etc. El ligando incluye un ligando de fosfina tal como 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, 2-diciclohexilfosfinobifenilo, 2-di-*terc*-butilfosfinobifenilo, 2-(di-*terc*-butilfosfino)-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo, etc.
- La temperatura de reacción se encuentra usualmente en el intervalo de la temperatura ambiente a temperatura de reflujo del disolvente. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida o de los disolventes que se vayan a utilizar y de la temperatura de reacción, etc., y se encuentra usualmente en el intervalo de 1 hora a 72 horas.
- 40 Método 3: El Compuesto (I) se puede sintetizar de acuerdo con el siguiente método utilizando el Compuesto (II-c) y el Compuesto (IV-a).

[Fórmula química 25]

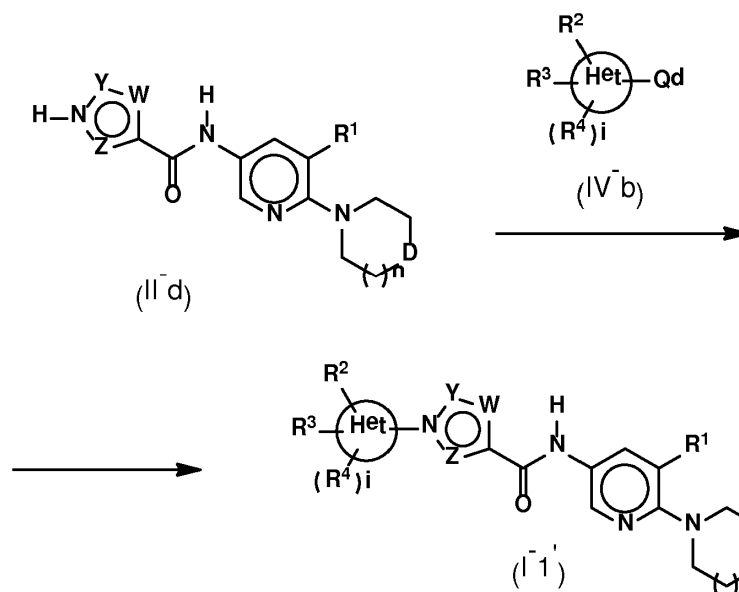


(En la fórmula, Qb es un átomo de bromo, un átomo de cloro, un átomo de yodo, un grupo trifluorometanosulfonyloxi o un grupo p-toluenosulfonyloxi, Qc es un grupo activo que contiene un átomo de boro, tal como ácido de boro, ésteres de ácidos de boro, por ejemplo. Los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente).

El compuesto (II-c) se acopla con el Compuesto (IV-a) en condiciones de reacción de Suzuki para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula general (I). La reacción se desarrolla en una atmósfera de nitrógeno utilizando un catalizador de paladio, un ligando y una base en un disolvente apropiado con calentamiento. El disolvente utilizado en la reacción incluye, por ejemplo, tetrahydrofurano, tolueno, acetonitrilo, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, *tert*-butanol, isopropanol, etanol, metanol o una mezcla disolvente del disolvente orgánico con agua, etc. La base incluye, por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de sodio, acetato de potasio, fosfato tripotásico, diisopropiletilamina, *tert*-butóxido de sodio, etc. El catalizador de paladio incluye, por ejemplo, acetato de paladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), etc. El ligando incluye un ligando de fosfina tal como 2-diciclohexilfosfina-2,6-dimetoxibifenilo, 2-diciclohexilfosfinobifenilo, 2-(di-*tert*-butilfosfina)bifenilo, 2-(di-*tert*-butilfosfina)-3,4,5,6 tetrametil-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo, 2-(diciclohexilfosfina)-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo, 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno, etc. Se puede utilizar un complejo formado por un catalizador de paladio y un ligando de fosfina, y por ejemplo, incluye complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio(II)-diclorometano, dicloro-bis(triciclohexilfosfina)paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II), diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio (II), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), etc. La temperatura de reacción se encuentra usualmente en el intervalo de la temperatura ambiente a temperatura de reflujo del disolvente. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida o de los disolventes que se vayan a utilizar y de la temperatura de reacción, etc., y se encuentra usualmente en el intervalo de 1 hora a 24 horas.

Método 4: El Compuesto (I) en donde X es un átomo de nitrógeno se puede sintetizar de acuerdo con el siguiente método utilizando el Compuesto (II-d) y el Compuesto (IV-b).

[Fórmula química 26]



(En la fórmula, Qd es un átomo de flúor, un átomo de bromo, un átomo de cloro, un átomo de yodo, un grupo trifluorometanosulfonilo, ácido bórico o éster de ácido bórico. Los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente).

- 5
- (1) En caso de que Qd sea un átomo de bromo, átomo de cloro o un átomo de yodo, el Compuesto (II-d) se hace reaccionar con el Compuesto (IV-b) en atmósfera de nitrógeno en presencia de una base, un catalizador de cobre y un ligando para proporcionar el correspondiente compuesto de fórmula general (I). El disolvente utilizado en la reacción incluye, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, 1,4-dioxano, N-metilpirrolidona, tolueno, tetrahidrofurano, ciclopentil metil éter, xileno, 1,2-dimetoxietano, terc-butanol, etc. La base incluye, por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de cesio, acetato de potasio, fosfato tripotásico, diisopropiletilamina, terc-butóxido de sodio, etc. El catalizador de cobre se incluye, por ejemplo, yoduro de cobre (I), bromuro de cobre (I), etc. El ligando incluye N,N'-dimetiletildiamina, trans-N,N'-dimetilciclohexanodiamina, trans-1,2-ciclohexanodiamina, 1,10-fenantrolina, etc.
- 10
- (2) En caso de que Qd sea el grupo trifluorometanosulfonilo, el Compuesto (II-d) se hace reaccionar con el Compuesto (IV-b) en atmósfera de nitrógeno en un disolvente apropiado en presencia de una base, un catalizador de paladio y un ligando para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula general (I). El disolvente utilizado en la reacción incluye, por ejemplo, tolueno, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida y una mezcla disolvente de los mismos, etc. La base incluye, por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato tripotásico, etc. El catalizador de paladio incluye, por ejemplo, tris (dibencilidenacetona)dipaladio (0), etc. El ligando incluye 2,2'-bis(diciclohexilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil, etc.
- 15
- (3) En caso de que Qd sea ácido bórico o éster de ácido bórico, el Compuesto (II-d) se hace reaccionar con el Compuesto (IV-b) en atmósfera de nitrógeno en un disolvente apropiado en presencia de una base, un catalizador de paladio y un ligando para proporcionar el compuesto de fórmula general (I) correspondiente. El disolvente utilizado en la reacción incluye, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, 1,4-dioxano, N-metilpirrolidona, tolueno, tetrahidrofurano, ciclopentil metil éter, xileno, 1,2-dimetoxietano, terc-butanol, etc. La base incluye, por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de cesio, acetato de potasio, fosfato tripotásico, diisopropiletilamina, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido potásico, etc. El catalizador de paladio incluye, por ejemplo, acetato de paladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), etc. El ligando incluye un ligando de fosfina tal como 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, 2-diciclohexilfosfinobifenilo, 2-di-*tert*-butilfosfinobifenilo, 2-(di-*tert*-butilfosfino)-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo, etc. Se puede utilizar un complejo formado por un catalizador de paladio y un ligando de fosfina, e incluye, por ejemplo complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano, dicloro-bis(triciclohexilfosfina)paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio (II), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), etc.
- 20
- 25
- 30
- 35

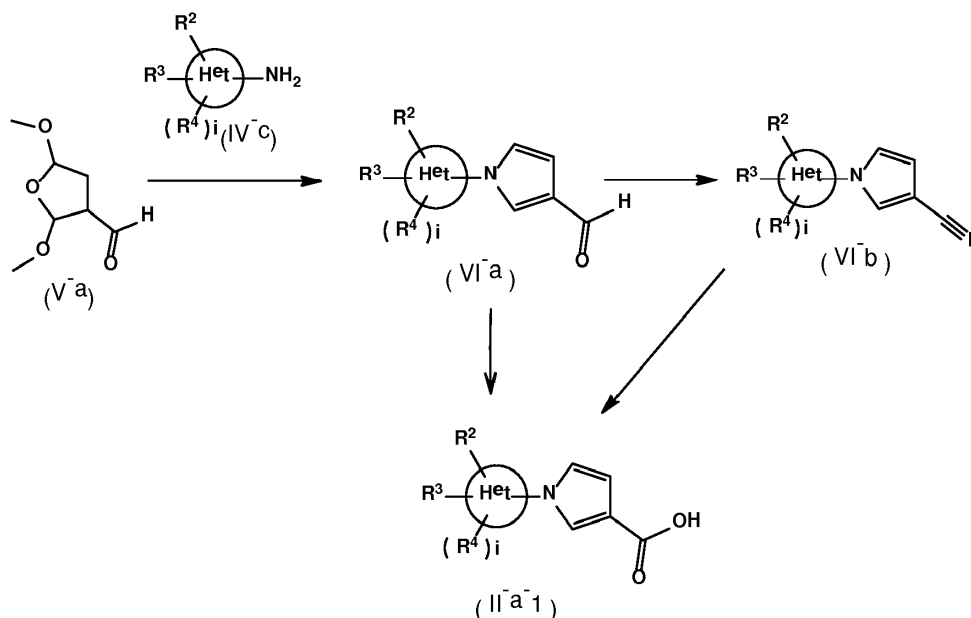
40 La temperatura de reacción se encuentra usualmente en el intervalo de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida o de los disolventes que

se vayan a utilizar y de la temperatura de reacción, etc., y se encuentra usualmente en el intervalo de 1 hora a 72 horas.

Método 5: El compuesto (II-a-1) en donde X es un átomo de nitrógeno, Y, Z y W son átomos de carbono, R^Y, R^Z y R^W se hidrógenos y pirrol está sustituido con un grupo carboxilo en la posición 3 entre el Compuesto (II-a) se puede sintetizar de acuerdo con los métodos siguientes.

5

[Fórmula química 27]



(En la fórmula, cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente).

10

(1) El compuesto (V-a) se hace reaccionar con el Compuesto (IV-c) en un disolvente apropiado (p. ej., ácido acético, agua, metanol o una mezcla disolvente de los mismos) en el intervalo de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente durante 1 a 24 horas para proporcionar el compuesto (VI-a). El compuesto (VI-a) se oxida en presencia de una base (incluyendo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietilamina, piridina) por un agente oxidante (incluyendo dióxido de manganeso, permanganato de potasio, peróxidos (incluyendo peróxido de hidrógeno, ácido meta-cloroperoxibenzoico)) para proporcionar el Compuesto (II-a-1).

15

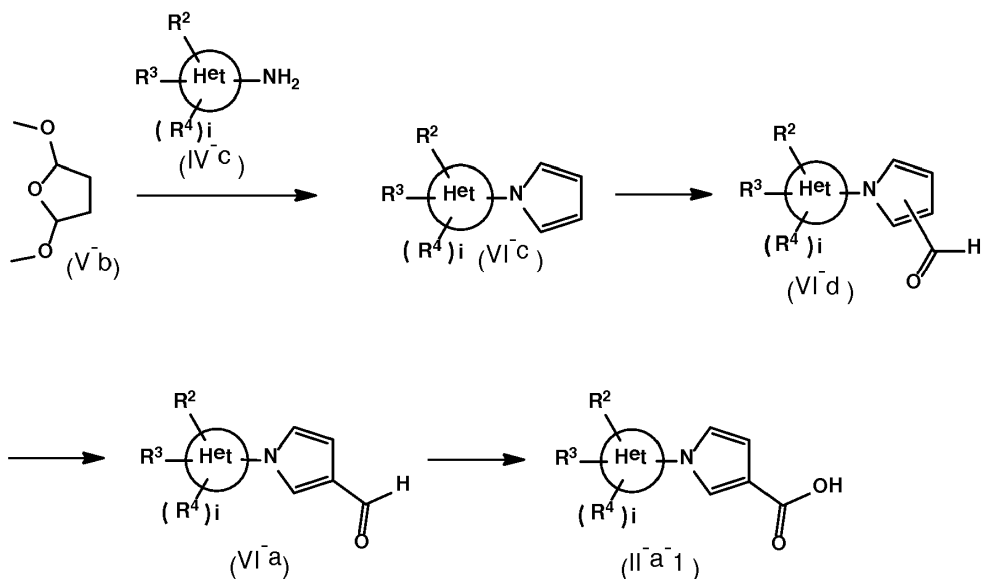
(2) El compuesto (II-a-1) también se obtiene de acuerdo con el siguiente método. El compuesto (VI-a) se trata con hidrocloreto de hidroxilamina en un disolvente apropiado (p. ej., agua, metanol, etanol, acetonitrilo, tetrahidrofurano o una mezcla disolvente de los mismos) en presencia de una base (incluyendo acetato de sodio, hidróxido de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio, trietilamina), seguido de tratamiento por un anhídrido ácido (incluyendo anhídrido acético, anhídrido de ácido ftálico) para proporcionar el Compuesto (VI-b), y después se hace reaccionar con una base (incluyendo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio) en un disolvente apropiado (p. ej., etanol, agua, tetrahidrofurano o una mezcla disolvente de los mismos) a una temperatura de reflujo del disolvente para proporcionar el Compuesto (II-a-1).

20

25

Método 6: El compuesto (II-a-1) puede sintetizar también de acuerdo con el siguiente método.

[Fórmula química 28]

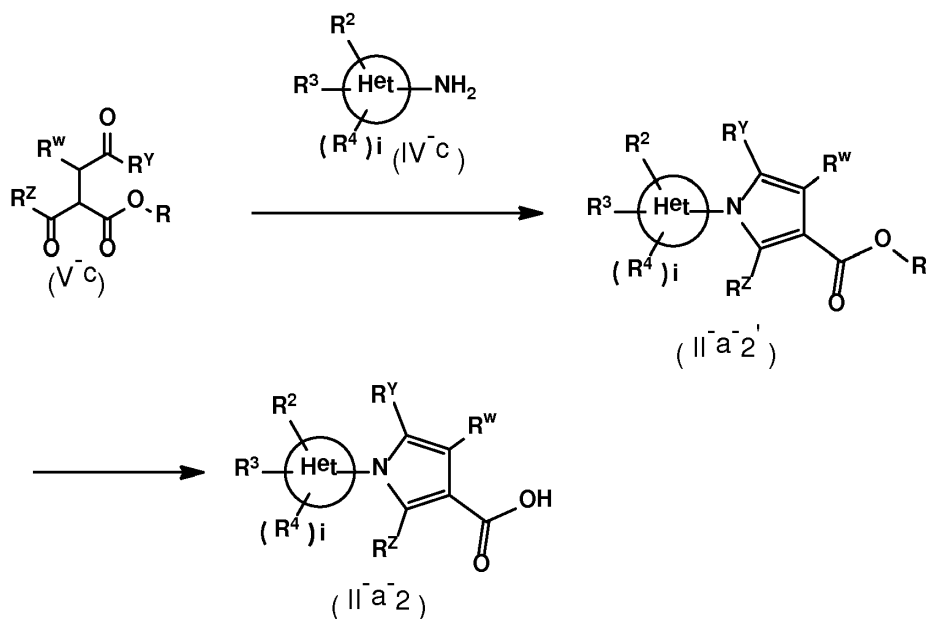


(En la fórmula, cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente).

- 5 El compuesto (V-b) se hace reaccionar con el Compuesto (IV-c) en un disolvente apropiado (p. ej., ácido acético, agua, metanol o una mezcla disolvente de los mismos) en el intervalo de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente durante 1 a 24 horas para proporcionar el compuesto (VI-c). El compuesto (VI-c) se trata con oxiclورو de fósforo en presencia de N,N-dimetilformamida o N-metilformanilida en el intervalo de la temperatura ambiente a 100°C durante 1 a 24 horas para proporcionar el compuesto (VI-d) (reacción de Vilsmeier). El compuesto
- 10 (VI-d) se puede hacer reaccionar con ácido trifluorometanosulfónico en un disolvente apropiado (incluyendo cloruro de metileno, cloroformo, dicloroetano, benceno, tolueno, xileno) en el intervalo de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente durante 1 a 24 horas para proporcionar el compuesto (VI-a). El compuesto (VI-a) es oxidado por un agente oxidante (incluyendo dióxido de manganeso, permanganato de potasio, peróxidos (incluyendo peróxido de hidrógeno, ácido meta-cloroperbenzoico)) en presencia de una base (incluyendo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietilamina, piridina) para proporcionar el Compuesto (II-a-1).
- 15

Método 7: El compuesto (II-a-2) en donde X es un átomo de nitrógeno, Y, Z y W son carbonos y la posición 3 está sustituida con un grupo carboxilo entre el Compuesto (II-a) se puede sintetizar de acuerdo con el siguiente método.

[Fórmula química 29]

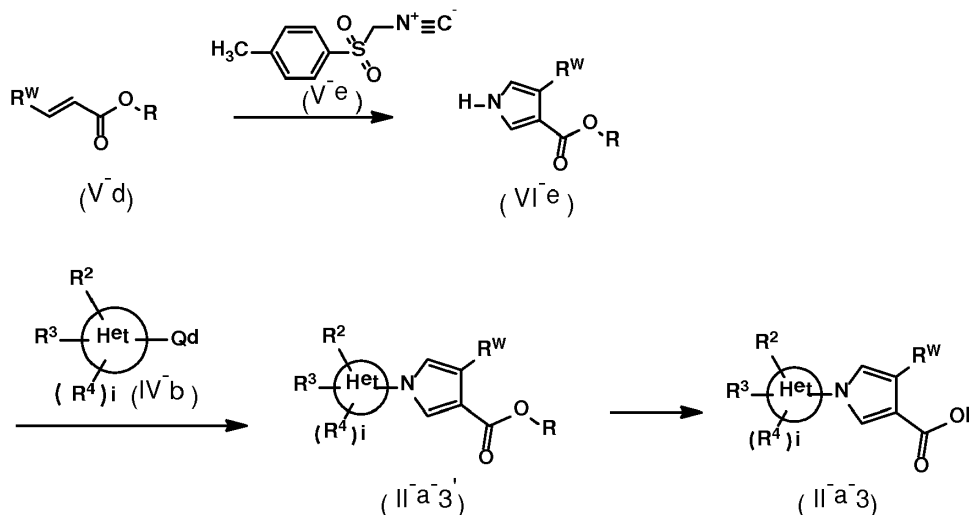


(En la fórmula, R es alquilo (p. ej., metilo, etilo, terc-butilo). Cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente).

El compuesto (V-c) se puede hacer reaccionar con el Compuesto (IV-c) en un disolvente apropiado (p. ej., metanol, etanol, agua o una mezcla disolvente de los mismos) en presencia o ausencia de un ácido (incluyendo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético) en el intervalo de la temperatura ambiente a 100°C durante 1 a 24 horas para proporcionar el Compuesto (II-a-2'), seguido de hidrólisis de acuerdo con el método convencional para proporcionar el Compuesto (II-a-2).

Método 8: El compuesto (II-a-3) en donde X es un átomo de nitrógeno y pirrol está sustituido con un grupo carboxilo en la posición 3 entre el Compuesto (II-a) se puede sintetizar también de acuerdo con el siguiente método.

[Fórmula química 30]



(En la fórmula, Qd es un átomo de bromo, átomo de cloro, átomo de yodo, un grupo trifluorometanosulfonyloxi o ácido bórico o éster de ácido bórico, y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, respectivamente).

El éster terc-butílico del ácido acrílico (V-d) se hace reaccionar con isocianuro de p-toluenosulfonylmetil (V-e) en un disolvente apropiado en presencia de una base para proporcionar el Compuesto (VI-e). El disolvente utilizado en la reacción incluye, por ejemplo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etc. La base incluye, por ejemplo, hidruro de sodio, etc. La temperatura de reacción se encuentra usualmente en el intervalo de la temperatura ambiente a 80°C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida o de los disolventes que se vayan a utilizar y de la temperatura de reacción, etc., y se encuentra usualmente en el intervalo de 30 minutos a 12 horas.

La segunda etapa es una etapa en donde el compuesto (VI-e) se hace reaccionar con el Compuesto (IV-b) para proporcionar el Compuesto (II-a-3').

(1) En caso de que Qd sea un átomo de bromo, átomo de cloro o un átomo de yodo, el Compuesto (VI-e) se hace reaccionar con el Compuesto (IV-b) en atmósfera de nitrógeno en presencia de una base, un catalizador de cobre y un ligando para proporcionar el correspondiente el compuesto (II-a-3'). Esta reacción transcurre de forma similar a la del Método de 4-(1).

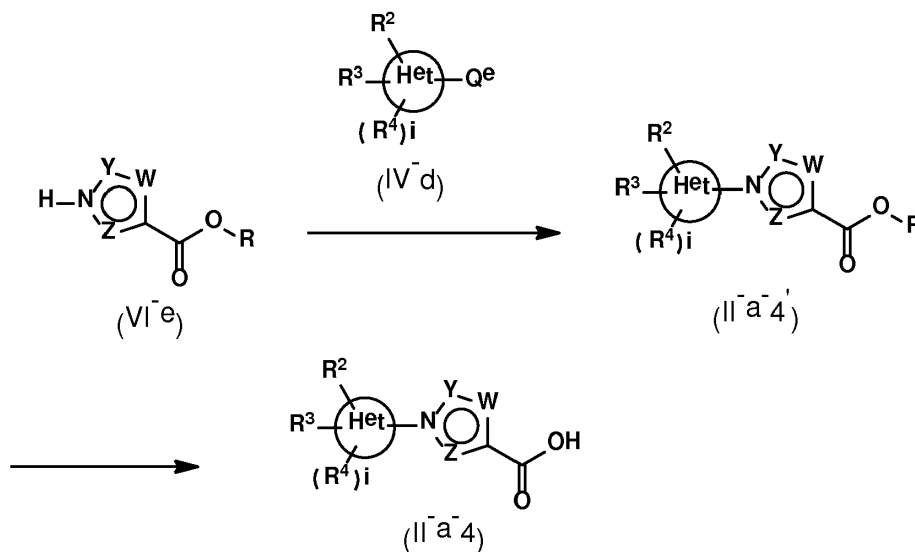
(2) En caso de que Qd sea el grupo trifluorometanosulfonyloxi, el Compuesto (VI-e) se hace reaccionar con el Compuesto (IV-b) en atmósfera de nitrógeno en un disolvente apropiado en presencia de una base, un catalizador de paladio y un ligando para proporcionar el correspondiente compuesto (II-a-3'). Esta reacción transcurre de forma similar a la del Método de 4-(2).

(3) En caso de que Qd sea ácido bórico o éster de ácido bórico, el Compuesto (VI-e) se hace reaccionar con el Compuesto (IV-b) en atmósfera de nitrógeno en un disolvente apropiado en presencia de una base, un catalizador de paladio y un ligando para proporcionar el compuesto (II-a-3') correspondiente. Esta reacción transcurre de forma similar a la del Método de 4-(3).

El compuesto obtenido (II-a-3') se puede hidrolizar de acuerdo con el método convencional para proporcionar el Compuesto (II-a-3).

Método 9: El compuesto (II-a-4) en donde X es un átomo de nitrógeno entre el Compuesto (II-a) se puede sintetizar de acuerdo con el siguiente método.

[Fórmula química 31]



(En la fórmula, Q^e es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo trifluorometanosulfoniloxi o ácido bórico o éster de ácido bórico. Los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, respectivamente).

5

(1) En caso de que Q^e sea un átomo de flúor, átomo de cloro o átomo de bromo, el Compuesto (VI-e) se trata en un disolvente apropiado en presencia de una base, seguido de la reacción con el Compuesto (IV-d) para proporcionar el Compuesto (II-a-4'). A continuación, de acuerdo con el método convencional, el Compuesto (II-a-4) se puede obtener mediante hidrólisis. El disolvente incluye, por ejemplo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, etc. La base incluye, por ejemplo, hidruro de sodio, carbonato de potasio, diisopropiletilamina, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido potásico, etc. La temperatura de reacción se encuentra usualmente en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente, y el tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida o de los disolventes que se vayan a utilizar y la temperatura de reacción, etc., y se encuentra usualmente en el intervalo de 1 a 24 horas.

10

15

(2) En caso de que Q^e sea un átomo de cloro, átomo de bromo o átomo de yodo, el Compuesto (VI-e) se hace reaccionar con el Compuesto (IV-d) en atmósfera de nitrógeno en presencia de una base, un catalizador de cobre y un ligando para proporcionar el correspondiente el compuesto (II-a-4'). La reacción transcurre de una manera similar a la del Método 4-(1).

20

(3) En caso de que Q^e sea un grupo trifluorometanosulfoniloxi, el Compuesto (VI-e) se hace reaccionar con el Compuesto (IV-d) en atmósfera de nitrógeno en un disolvente apropiado en presencia de una base, un catalizador de paladio y un ligando para proporcionar el correspondiente compuesto (II-a-4'). La reacción transcurre de una manera similar a la del Método 4-(2).

25

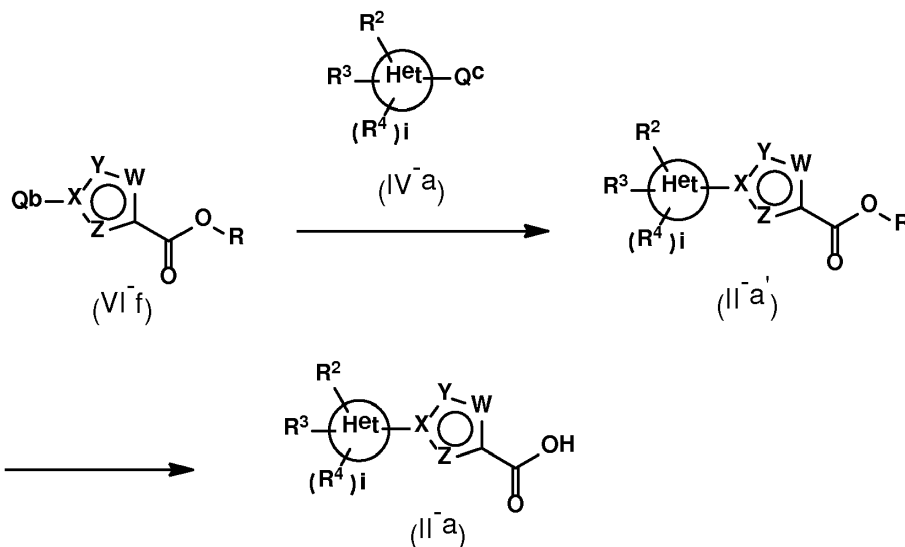
(4) En caso de que Q^e sea ácido bórico o éster de ácido bórico, el Compuesto (VI-e) se hace reaccionar con el Compuesto (IV-d) en atmósfera de nitrógeno en un disolvente apropiado en presencia de una base, un catalizador de paladio y un ligando para proporcionar el correspondiente compuesto (II-a-4'). La reacción transcurre de una manera similar a la del Método 4-(3).

El compuesto obtenido (II-a-4') se puede hidrolizar de acuerdo con el método convencional para proporcionar el Compuesto (II-a-4).

30

Método 10: El compuesto (II-a) se puede obtener hidrolizando de acuerdo con el método convencional el Compuesto (II-a') que se obtiene mediante el acoplamiento del compuesto (VI-f) y el Compuesto (IV-a).

[Fórmula química 32]

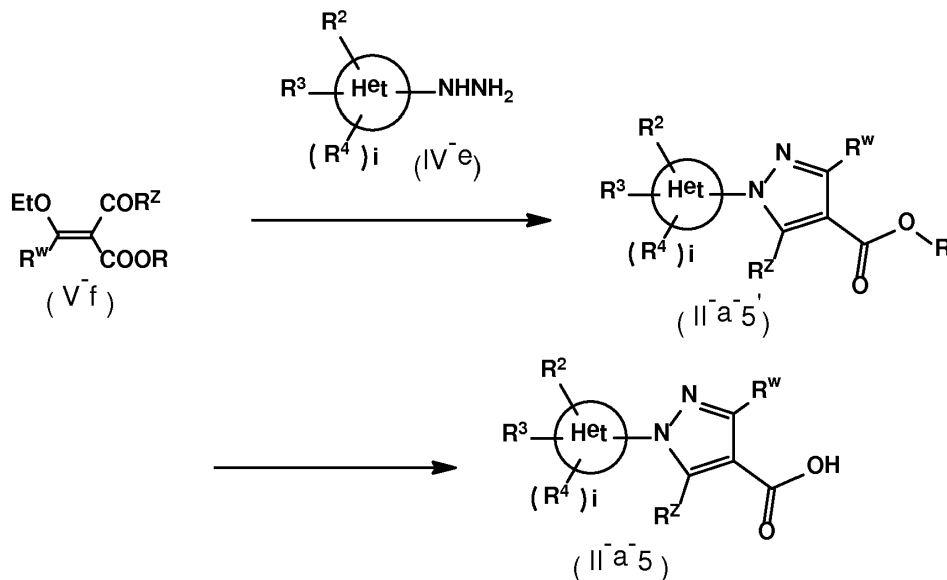


(En la fórmula, cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente).

El compuesto (VI-f) se acopla con el Compuesto (IV-a) de acuerdo con la reacción de Suzuki para proporcionar el correspondiente compuesto (II-a'). La reacción transcurre de una manera similar a la del Método 3. El compuesto obtenido (II-a') se puede hidrolizar de acuerdo con el método convencional para proporcionar el Compuesto (II-a).

Método 11: El compuesto (II-a-5), que es el Compuesto (II-a) en donde X e Y son átomos de nitrógeno, W y Z son átomos de carbono, y la posición 4 está sustituida con un grupo carboxilo se pueden sintetizar de acuerdo con el siguiente método.

[Fórmula química 33]



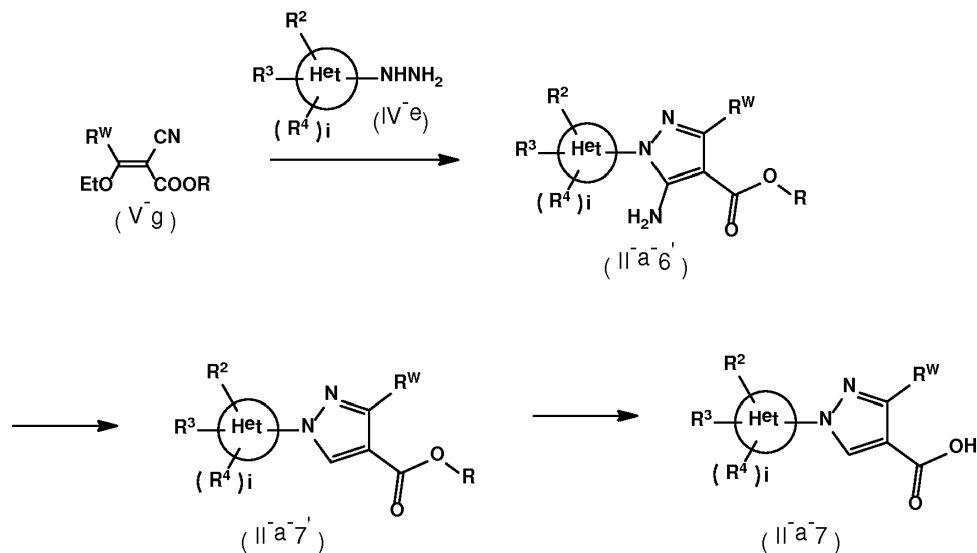
(En la fórmula, cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente).

El Compuesto (V-f) se puede hacer reaccionar con el Compuesto (IV-e) en un disolvente apropiado (tal como agua, metanol, etanol, alcohol isopropílico, butanol, etilenglicol, ácido acético o una mezcla disolvente de los mismos) en el intervalo de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente durante 1 a 24 horas para proporcionar el Compuesto (II-a-5'). El compuesto (II-a-4') se puede hacer reaccionar en un disolvente apropiado (tal como agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano o una mezcla disolvente de los mismos) utilizando un ácido (tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico) o una base (tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio) en el intervalo de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente durante 1 a 24 horas para proporcionar el Compuesto (II-a-5).

Método 12: El compuesto (II-a-7), que es el Compuesto (II-a) en donde X e Y son átomos de nitrógeno, W y Z son

átomos de carbono, y la posición 4 del pirazol está sustituida con un grupo carboxilo se puede sintetizar de acuerdo con el método siguiente.

[Fórmula química 34]



5

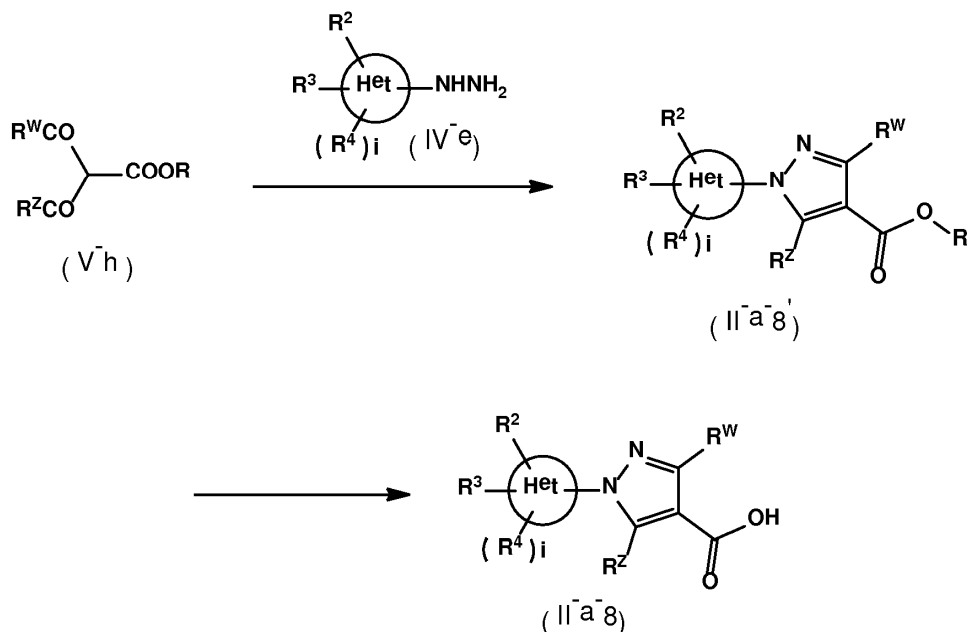
(En la fórmula, cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente).

El Compuesto (V-g) se puede hacer reaccionar con el Compuesto (IV-e) en un disolvente apropiado (tal como agua, metanol, etanol, alcohol isopropílico, butanol, etilenglicol, ácido acético o una mezcla disolvente de los mismos) en el intervalo de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente durante 1 a 24 horas para proporcionar el Compuesto (II-a-6').

El compuesto (II-a-6') se puede tratar en un disolvente apropiado (p. ej., agua, ácido acético, metanol, etanol, alcohol isopropílico, butanol, etilenglicol, tetrahidrofurano o una mezcla disolvente de los mismos) en presencia o ausencia de una solución acuosa de ácido hipofosforoso mediante adición de nitrito de isoamilo, etc., seguido de reacción de 0°C a 5°C durante 1 a 3 horas, a continuación a temperatura ambiente durante 4 a 12 horas para proporcionar el Compuesto (II-a-7'). El compuesto (II-a-7') se puede hacer reaccionar en un disolvente apropiado (tal como agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano o una mezcla disolvente de los mismos) utilizando un ácido (tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico) o un álcali (p. ej., hidróxido de sodio, hidróxido de potasio) en el intervalo de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente durante 1 a 24 horas para proporcionar el Compuesto (II-a-7').

Método 13: El compuesto (II-a-5), que es el Compuesto (II-a) en donde X e Y son átomos de nitrógeno, W y Z son átomos de carbono, y la posición 4 está sustituida con un grupo carboxilo se pueden preparar también de acuerdo con el siguiente método.

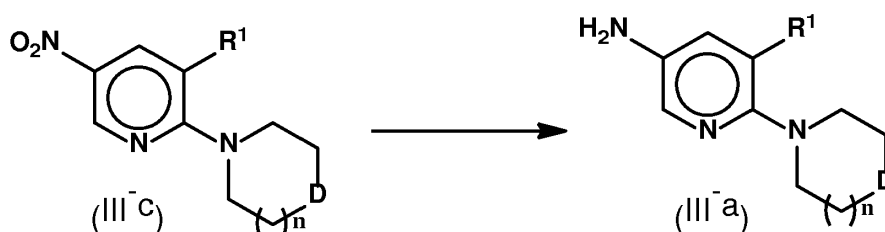
[Fórmula química 35]



(En la fórmula, cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente).

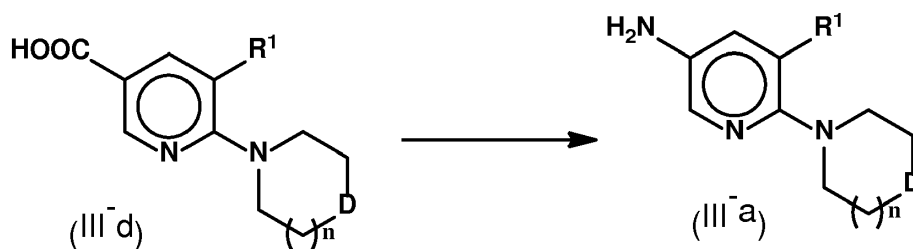
- 5 Compuesto (V-h) se puede hacer reaccionar con el Compuesto (IV-e) en un disolvente apropiado (tal como agua, metanol, etanol, alcohol isopropílico, butanol, etilenglicol, ácido acético o una mezcla disolvente de los mismos) en el intervalo de -20°C a la temperatura de reflujo del disolvente durante 1 a 24 horas para proporcionar el Compuesto (II-a-8'). El compuesto (II-a-8') se puede hacer reaccionar en un disolvente apropiado (tal como agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano o una mezcla disolvente de los mismos) utilizando un ácido (tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico) o un álcali (p. ej., hidróxido de sodio, hidróxido de potasio) en el intervalo de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente durante 1 a 24 horas para proporcionar el Compuesto (II-a-8).
- 10 Método 14: El compuesto (III-a) se puede sintetizar de acuerdo con el siguiente método.

[Fórmula química 36]



- 15 (En la fórmula, cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente).
Puede ser aplicable cualquier método de reducción convencional en la química de síntesis orgánica que pueda producir el compuesto (III-a) a partir del Compuesto (III-c). Por ejemplo, se incluye un tratamiento con ácido clorhídrico diluido o una cantidad catalítica de cloruro de amonio en un disolvente apropiado (tal como agua, metanol, etanol, propanol, butanol, etilenglicol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o una mezcla disolvente de los mismos)
- 20 utilizando polvo de hierro como un catalizador, o un método de reducción catalítica en donde una de hidrogenación se lleva a cabo en presencia de un catalizador tal como níquel, paladio, platino. En cuanto a las condiciones de reacción, la temperatura de reacción se encuentra usualmente en el intervalo de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, y el tiempo de reacción normalmente incluye el intervalo de 1 a 24 horas.
- Método 15: El compuesto (III-a) se puede sintetizar también de acuerdo con el siguiente método.

[Fórmula química 37]

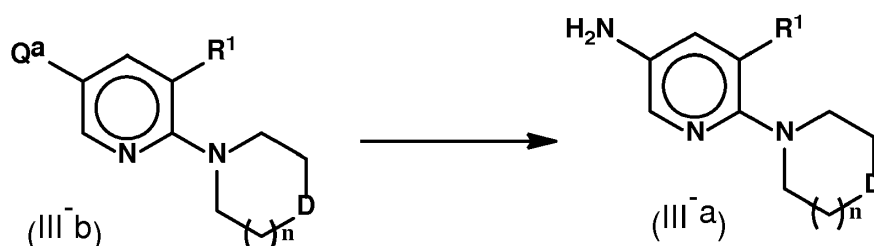


(En la fórmula, cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente).

El compuesto (III-d) se trata con azida de sodio y un ácido fuerte (tal como ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético) en un disolvente adecuado (agua, metanol, etanol, propanol, butanol, alcohol butílico terciario, el glicol de etileno, benceno, tolueno, xileno, preferiblemente benceno) en el intervalo de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente durante 1 a 24 horas mediante la utilización de transposición de Curtius o reordenamiento de Schmidt, o se hace reaccionar con trietilamina y difenilfosforilazida en un disolvente apropiado (metanol, etanol, alcohol isopropílico, butanol, butanol terciario, preferiblemente terc-butanol) en el intervalo de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente durante 1 a 24 horas, seguido de ser tratamiento con ácido (tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico) para proporcionar el Compuesto (III-a).

Método 16: El compuesto (III-a) puede sintetizar también de acuerdo con el siguiente método.

[Fórmula química 38]



15

(En la fórmula, cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente).

(1) El compuesto (III-b) se hace reaccionar en un disolvente apropiado (tal como tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano) en presencia de un catalizador (tal como dibencilidenacetona-paladio, acetato de paladio), un ligando (tal como trifenilfosfina, tris(butilo terciario)fosfina) y bis(trimetilsilil)amiduro de litio en el intervalo de -20°C a la temperatura de reflujo del disolvente, seguido de tratamiento con fluoruro de tributilamonio, fluoruro de potasio, etc., para proporcionar el compuesto (III-a).

El compuesto (III-b) también se hace reaccionar en un disolvente apropiado (tal como tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano) bajo las condiciones de uso de catalizador (p. ej., tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), acetato de paladio), un ligando (tal como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-trisiopropil-bifeniltrifenilfosfina), benzofenona imina, y una base (tal como terc-butóxido de sodio, fosfato tripotásico) en el intervalo de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente durante 1 a 24 horas, seguido de tratamiento en un disolvente apropiado (p. ej., tolueno, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, etc.) mediante la adición de ácido tal como una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N para proporcionar el Compuesto (III-a).

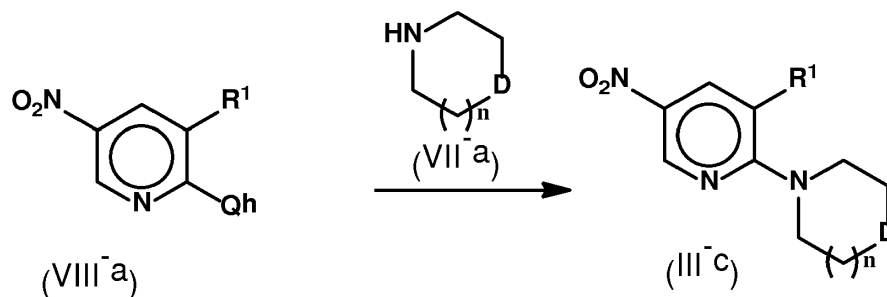
30

(2) El compuesto (III-b) se puede hacer reaccionar también en un disolvente apropiado (tal como N,N-dimetilformamida) en presencia de un catalizador (tal como bis(acetilacetato) de cobre (II)), acetilacetona, agua amoniacal y carbonato de cesio como base en el intervalo de 60°C a 150°C durante 3 a 60 horas en un tubo sellado para proporcionar el compuesto (III-a).

35

Método 17: El compuesto (III-c) se puede sintetizar de acuerdo con el siguiente método.

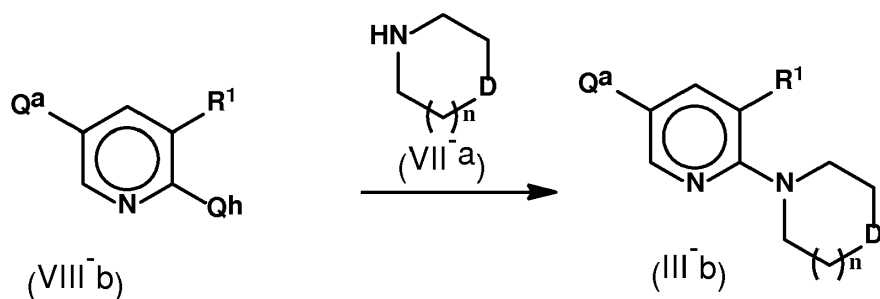
[Fórmula química 39]



(En la fórmula, Qh es un átomo de bromo, átomo de cloro, átomo de flúor o yodo, y cada símbolo restante tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente).

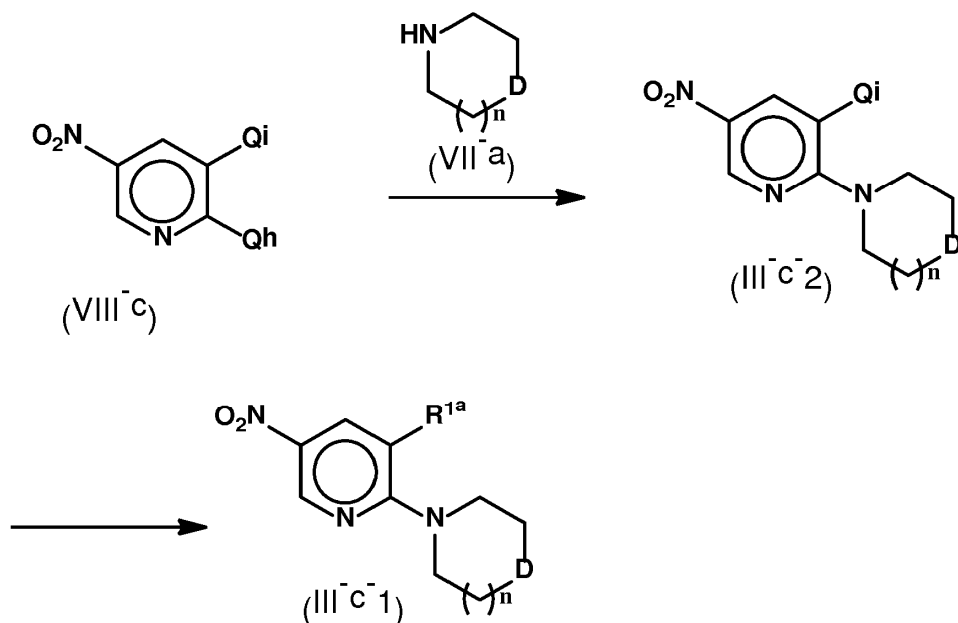
- 5 Ésta es una reacción en donde el Compuesto (VIII-a) se hace reaccionar con el Compuesto (VII-a) para convertirlo en el Compuesto (III-c). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente polar tal como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, o un disolvente alcohólico tal como etanol mediante el uso de una base tal como carbonato de cesio o carbonato de potasio, trietilamina o diisopropiletilamina. Las condiciones de reacción están en el intervalo de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo durante aproximadamente 30 minutos a 24 horas.
- 10 Después de la reacción, puede llevar a cabo la purificación, etc. de acuerdo con el método convencional para proporcionar un compuesto deseado. La reacción se puede llevar a cabo utilizando el Compuesto (VII-a) como base. Método 18: El compuesto (III-b) se puede sintetizar mediante el uso del Compuesto (VIII-b) en lugar del Compuesto (VIII-a) en el Método 17.

[Fórmula química 40]



- 15 (En la fórmula, cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente). Se puede utilizar cualquier combinación adecuada de Qa y Qh para proporcionar el Compuesto (III-b) en condiciones similares a las del Método 17.
- 20 Método 19: El compuesto (III-c-1), que es el Compuesto (III-c) en donde R¹ está sustituido por un grupo alquilo, un grupo ciano o un grupo cicloalquilo también puede sintetizarse de acuerdo con el siguiente método.

[Fórmula química 41]



(En la fórmula, Qi es un átomo de bromo o un átomo de cloro, y R^{1a} es un grupo alquilo, un grupo ciano o un grupo cicloalquilo. Cada símbolo restante tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente).

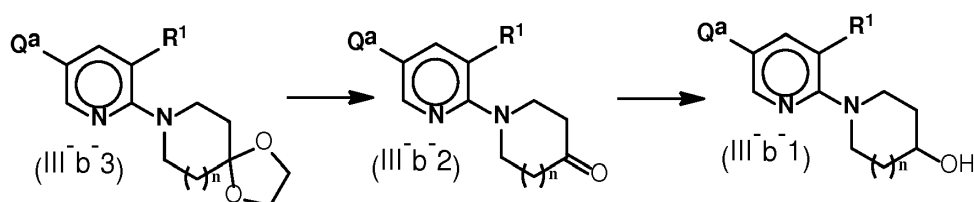
5 La primera etapa es una reacción en donde el Compuesto (VIII-c) se hace reaccionar con el Compuesto (VII-a) para convertirlo en el Compuesto (III-c-2), y puede incluir reactivos de reacción y condiciones de reacción similares a los del Método 17.

10 La reacción en donde un compuesto intermedio (III-c-2) se convierte en el compuesto (III-c-1) incluye el acoplamiento de Suzuki con ácido de boro o éster de ácido de boro en el caso en el que R^{1a} es un grupo alquilo o un grupo cicloalquilo. Específicamente, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente de altamente polar tal como un disolvente de tipo éter tal como 1,2-dimetoxietano o tetrahydrofurano, o un disolvente hidrocarbonado tal como tolueno, N,N-dimetilformamida en presencia de una base tal como carbonato de cesio, fosfato tripotásico y un catalizador de paladio tal como dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)paladio (II). La reacción puede también llevarse a cabo en un disolvente acuoso o bifásico tal como tetrahydrofurano y agua, 1,2-dimetoxietano y agua en presencia de una base tal como hidróxido de sodio, carbonato de sodio y un catalizador de paladio. Además, se puede añadir opcionalmente a esto un agente auxiliar de reacción, tal como 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo o 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo. Las condiciones de reacción están en el intervalo de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo durante aproximadamente 30 minutos a 24 horas.

20 En caso de que R^{1a} sea un grupo ciano, se incluyen condiciones de reacción en las que se utilizan cianuro de cinc y un catalizador de paladio tal como tetrakis-trifenilfosfina paladio o tris(dibencilidenacetona)paladio. Un disolvente polar tal como N,N-dimetilformamida, dimetilacetamida en el intervalo de 80°C a reflujo durante aproximadamente 2 a 48 horas es una opción. Además, se puede añadir opcionalmente a esto un coadyuvante de reacción tal como 1,1'-bis(bifenilfosfino)ferroceno o 9,9-dimetil-4,5-bis(bifenilfosfino)xanteno. Además, también se puede llevar a cabo una conversión mediante yoduro de cobre y cianuro de sodio o cianuro de potasio.

25 Método 20: El compuesto (III-b-2), que es el Compuesto (III-b) en donde D está sustituido con un grupo carbonilo y el Compuesto (III-b-1), que es el Compuesto (III-b) en donde R⁵ es un grupo hidroxilo, R⁶ es un átomo de hidrógeno se puede sintetizar de acuerdo con el siguiente método.

[Fórmula química 42]



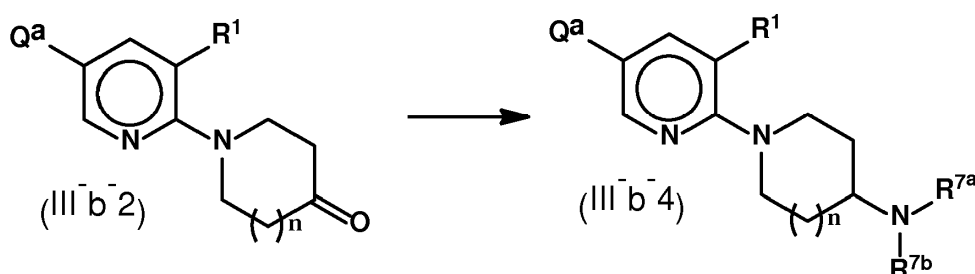
30 (En la fórmula, cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente). El compuesto (III-b-3) se puede hacer reaccionar con ácido para proporcionar el Compuesto (III-b-2). El ácido

utilizado en la reacción incluye ácido trifluoroacético, ácido trifluoroacético-agua, solución acuosa de ácido clorhídrico, etc. Si fuera necesario, se puede añadir tetrahidrofurano, etc., como disolvente, por ejemplo. Si fuera necesario, se lleva a cabo un procedimiento de inactivación convencional. La temperatura de reacción se encuentra usualmente en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente, y el tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida o de los disolventes que se vayan a utilizar, la temperatura de reacción, y por lo general en el intervalo de 1 a 24 horas.

A continuación, la reacción transcurre mediante la adición de un agente reductor al compuesto (III-b-2) en un disolvente apropiado para proporcionar el Compuesto (III-b-1). El disolvente utilizado en la reacción incluye, por ejemplo, metanol, etanol, tetrahidrofurano, etc. El agente reductor incluye, por ejemplo, borohidruro de sodio, borohidruro de litio, hidruro de litio y aluminio, etc. La temperatura de reacción se encuentra usualmente en el intervalo de -78°C a la temperatura de reflujo del disolvente, y el tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida o de los disolventes que se vayan a utilizar, temperatura de reacción, etc., y se encuentra usualmente en el intervalo de 10 minutos a 24 horas.

Método 21: El compuesto (III-b-4), que es el Compuesto (III-b) en donde R⁵ es un grupo amino, y R⁶ es un átomo de hidrógeno se puede sintetizar de acuerdo con el siguiente método.

[Fórmula química 43]

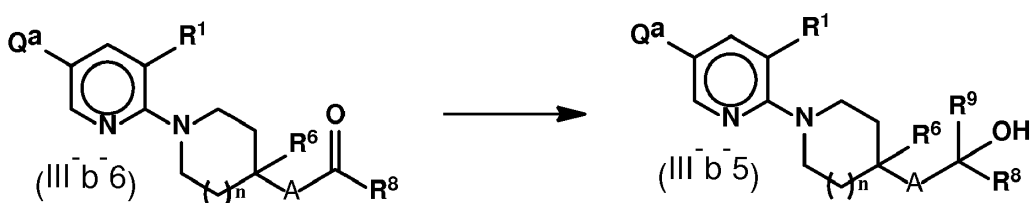


(En la fórmula, cada símbolo restante tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente).

El compuesto (III-b-2) se puede someter a aminación reductora mediante el uso de la amina correspondiente en un disolvente apropiado para proporcionar el Compuesto (III-b-4). El disolvente utilizado en la reacción incluye, por ejemplo, diclorometano, tolueno, tetrahidrofurano, etc. El agente reductor incluye, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio, etc. La temperatura de reacción se encuentra usualmente en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente, y el tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida o de los disolventes que se vayan a utilizar, la temperatura de reacción, etc., y se encuentra usualmente en el intervalo de 1 a 48 horas.

Método 22: El compuesto (III-b-5), que es el Compuesto (III-b) en donde R⁵ está sustituido con un grupo hidroxilo se puede sintetizar de acuerdo con el siguiente método.

[Fórmula química 44]



(En la fórmula, -A-C(OH)(R⁸)(R⁹) es R⁵. A es un enlace o un grupo alqueno. R⁸ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo. R⁹ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo. Cada símbolo restante tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente).

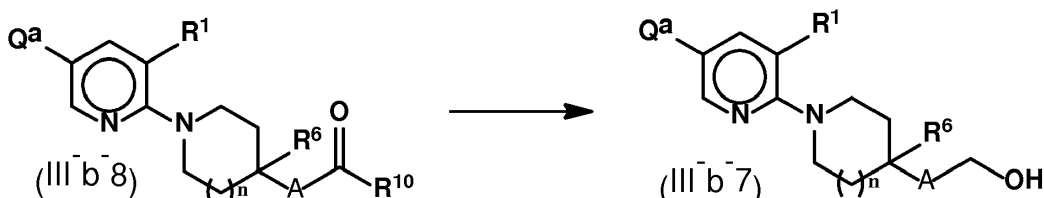
El compuesto (III-b-6) se puede hacer reaccionar con un reactivo orgánico metálico tal como R⁹MgBr o R⁹Li para proporcionar el Compuesto (III-b-5). La primera es conocido como la reacción de Grignard, y el Compuesto (III-b-6) se hace reaccionar con el haluro de magnesio correspondiente en un disolvente apropiado (tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, benceno, tolueno, diclorometano) en el intervalo de -78°C a la temperatura de reflujo durante 30 minutos a 24 horas para proporcionar el Compuesto (III-b-5). El reactivo de haluro de magnesio se puede generar también in situ a partir de magnesio metálico y el haluro correspondiente. En caso de que se utilice R⁹Li, se hace reaccionar el compuesto (III-b-6) con el correspondiente reactivo de litio en un disolvente apropiado (tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, benceno, tolueno) en el intervalo de -78°C a la temperatura de reflujo durante 30 minutos a 24 horas para proporcionar el compuesto (III-b-5).

En caso de que R⁹ sea hidrógeno, la reacción puede transcurrir mediante la adición de un agente reductor en un disolvente apropiado para proporcionar el Compuesto (III-b-5). El disolvente utilizado en la reacción incluye, por ejemplo, metanol, etanol, tetrahidrofurano, etc. El agente reductor incluye, por ejemplo, borohidruro de sodio,

borohidruro de litio, hidruro de litio y aluminio, etc. La temperatura de reacción se encuentra usualmente en el intervalo de -78°C a la temperatura de reflujo del disolvente, y el tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida o de los disolventes que se vayan a utilizar, temperatura de reacción, etc., y se encuentra usualmente en el intervalo de 10 minutos a 24 horas.

- 5 Método 23: El compuesto (III-b-7), que es el Compuesto (III-b-5) en donde R^8 y R^9 son átomos de hidrógeno se puede sintetizar también de acuerdo con el siguiente método.

[Fórmula química 45]

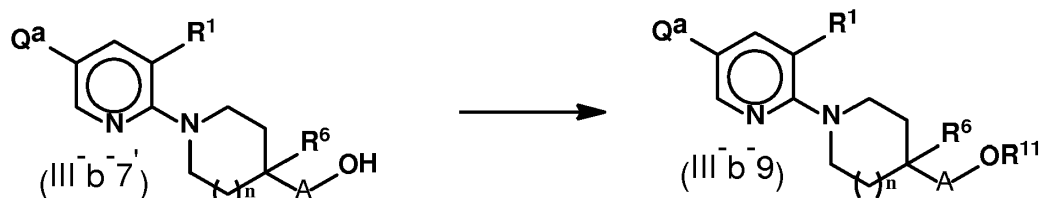


- 10 (En la fórmula, $-\text{A}-\text{CH}_2-\text{OH}$ es R^5 . R^{10} es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxilo. Cada símbolo restante tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente).

La reacción puede transcurrir mediante la adición de un agente reductor al compuesto (III-b-8) en un disolvente apropiado para proporcionar el Compuesto (III-b-7). El disolvente utilizado en la reacción incluye, por ejemplo, metanol, etanol, tetrahidrofurano, etc. El agente reductor incluye, por ejemplo, borohidruro de sodio, borohidruro de litio, hidruro de litio y aluminio, etc. La temperatura de reacción se encuentra usualmente en el intervalo de -78°C a la temperatura de reflujo del disolvente, y el tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida o de los disolventes que se vayan a utilizar, la temperatura de reacción, etc., y se encuentra usualmente en el intervalo de 10 minutos a 24 horas.

- 15 Método 24: El compuesto (III-b-9), que es el Compuesto (III-b-7) en el que el grupo hidroxilo en R^5 es un grupo alcoxilo se pueden sintetizar de acuerdo con el siguiente método.

[Fórmula química 46]

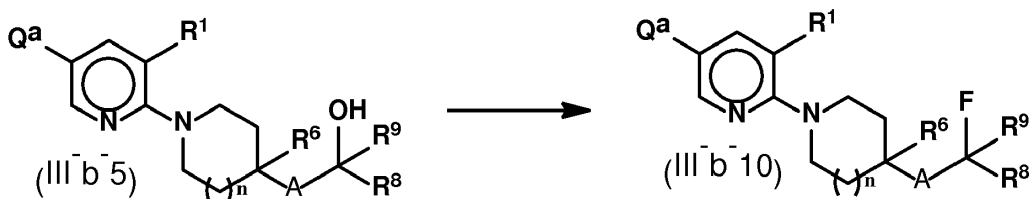


(En la fórmula, $-\text{A}-\text{OR}^{11}$ es R^5 y OR^{11} es un grupo alcoxilo opcionalmente sustituido. Cada símbolo restante tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente).

- 25 La reacción puede transcurrir mediante la adición de una base y $\text{R}^{11}-\text{X}$ (en donde X es un grupo eliminable tal como un átomo de halógeno o un grupo trifluorometanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo) al compuesto (III-b-7') en un disolvente apropiado para proporcionar el Compuesto (III-b-9). La base incluye bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio o carbonato de potasio, hidruro de sodio. Las condiciones de reacción incluyen las condiciones de utilización de disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida, disolventes de tipo éter tales como tetrahidrofurano o disolventes alcohólicos tales como etanol enfriando con hielo a temperatura de reflujo durante aproximadamente 30 minutos a 12 horas. También se puede utilizar la reacción de Mitsunobu utilizando compuestos de fosfina tales como derivados de trifenilfosfina y ácido azodicarboxílico tales como éster diisopropílico de ácido azodicarboxílico. Se pueden utilizar condiciones de reacción cualesquiera que se utilicen generalmente en esta reacción sin limitación, e incluyen, por ejemplo, la adición del alcohol o el ácido carboxílico correspondientes en un disolvente tal como tetrahidrofurano, tolueno, diclorometano enfriando con hielo a temperatura de reflujo durante aproximadamente 30 minutos a 12 horas.

35 Método 25: El compuesto (III-b-10), que es el Compuesto (III-b) en donde R^5 está sustituido por un átomo de flúor se puede sintetizar de acuerdo con el siguiente método.

[Fórmula química 47]



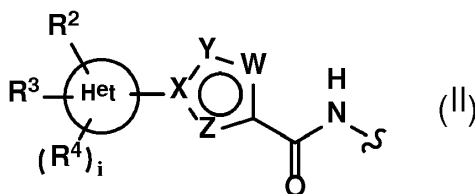
(En la fórmula, $-A-CF(R^8)(R^9)$ es R^5 . Cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente).

El grupo hidroxilo del compuesto (III-b-5) puede ser fluorado para proporcionar un fluoruro (III-b-10). El reactivo utilizado en la fluoración puede incluir trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) o 2,2-difluoro-1,3-dimetilimidazolidina (DFI), etc. En la presente etapa, la reacción puede llevarse a cabo en un disolvente tipo halógeno tal como cloruro de metileno, o un disolvente hidrocarbonado tal como hexano. Las condiciones de reacción incluyen el intervalo de -78°C a la temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos a 12 horas. Después de la reacción, la purificación de una manera convencional, etc., puede proporcionar el compuesto deseado.

La presente etapa se puede llevar a cabo también mediante conversión del grupo hidroxilo en el sulfonato correspondiente, seguido de tratamiento con un ion fluoruro. Por ejemplo, en caso de que se utilizan fluoruro de p-toluenosulfonilo y fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), la reacción se lleva a cabo en un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano en el intervalo de la temperatura ambiente a 80°C durante aproximadamente 1 a 24 horas. Se puede añadir a la reacción un agente deshidratante tal como tamices moleculares. Después de la reacción, la purificación de una manera convencional, etc., puede proporcionar el compuesto deseado.

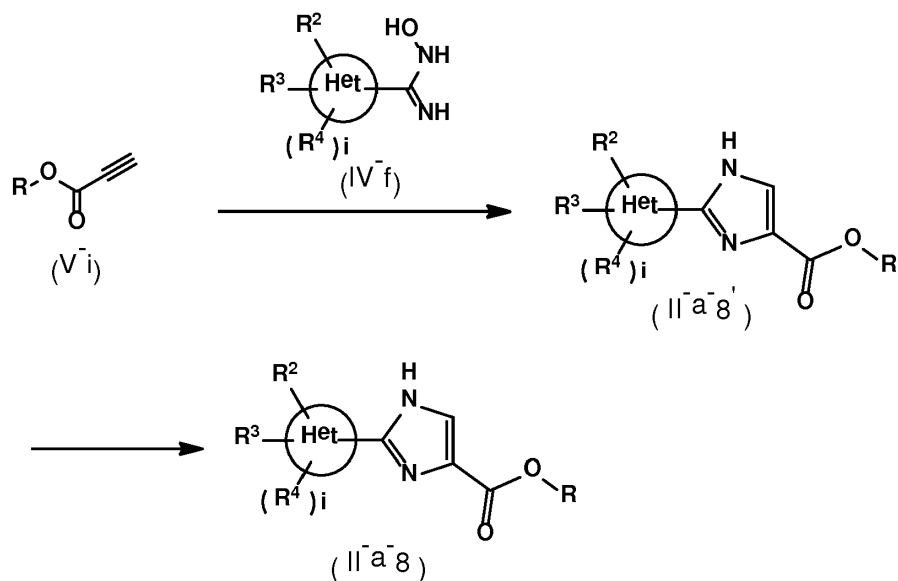
Método 26: El compuesto (III-a) que es el Compuesto (III-b) de los Métodos 20 a 25, en donde Qa es un grupo amino (o un precursor del mismo, por ejemplo, un compuesto protegido), el Compuesto (III-c), que es el Compuesto (III-b) en donde Qa es un grupo nitro, y el compuesto (III-d), que es el compuesto (III-b) en donde Qa es un grupo hidroxicarbonilo (o un precursor del mismo, por ejemplo, éster) se puede sintetizar a partir del compuesto correspondiente, respectivamente. A continuación, también se puede utilizar un compuesto en el que Qa es la estructura (II) para la síntesis.

[Fórmula química 48]



Método 27: El compuesto (II-a-8), que es el Compuesto (II-a) en donde Y y Z son átomos de nitrógeno, X y W son átomos de carbono, y la posición 4 de imidazol está sustituida con un grupo carboxilo se puede sintetizar también de acuerdo con el método siguiente.

[Fórmula química 49]

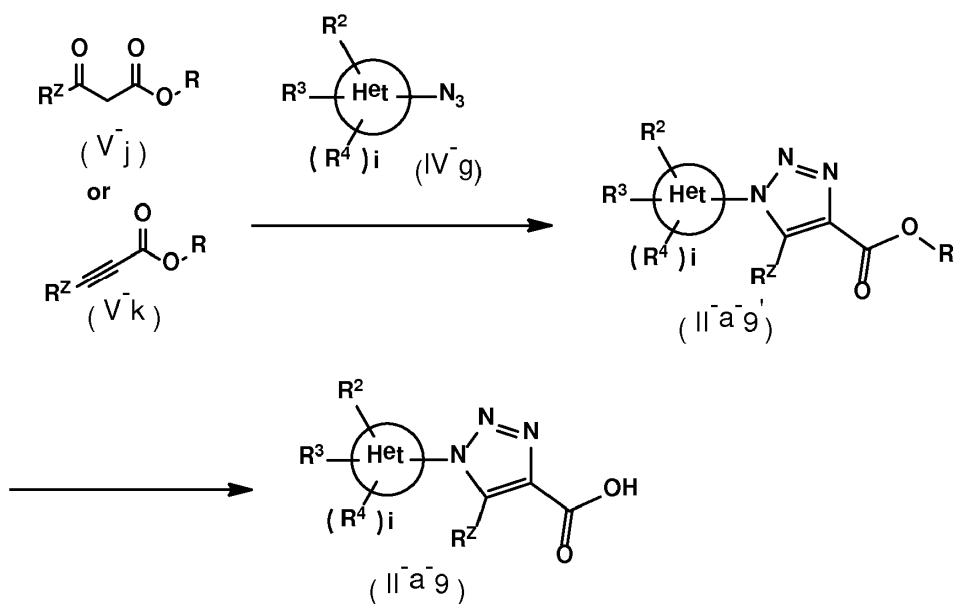


(En la fórmula, cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente).

5 Compuesto (V-i) y el Compuesto (IV-f) se pueden hacer reaccionar en un disolvente apropiado (incluyendo un disolvente de tipo alcohol tal como metanol, etanol, un disolvente de tipo éter tal como éter difenílico, un disolvente de tipo hidrocarbonado tal como tolueno, benceno, o una mezcla disolvente de los mismos) a reflujo durante 1 a 48 horas para proporcionar el Compuesto (II-a-8'), seguido de hidrólisis de una manera convencional para proporcionar el Compuesto (II-a-8). También se pueden hacer reaccionar con una base orgánica tal como trietilamina, una base inorgánica tal como carbonato de potasio en el intervalo de la temperatura ambiente a la de reflujo durante 1 a 24 horas para proporcionar el compuesto (II-a-8').

10 Método 28: El compuesto (II-a-9), que es el Compuesto (II-a) en donde X, Y y W son átomos de nitrógeno, Z es un átomo de carbono, y la posición 4 de triazol está sustituida con un grupo carboxilo se puede sintetizar de acuerdo con el método siguiente.

[Fórmula química 50]



15 (En la fórmula, los demás símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente).

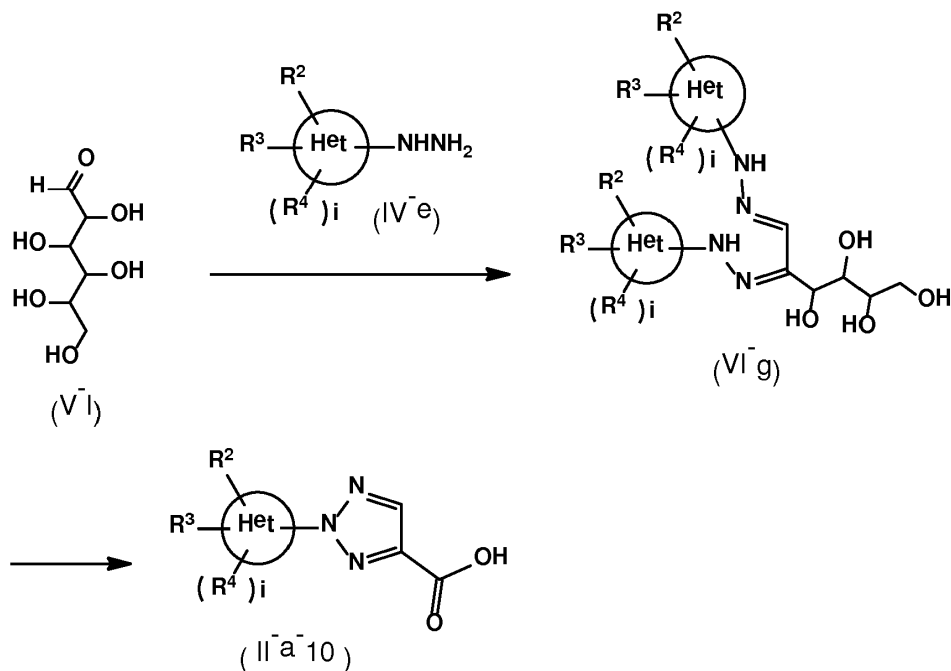
El Compuesto (V-j) y el Compuesto (IV-g) se pueden hacer reaccionar mediante adición de una base inorgánica tal como carbonato de potasio, etóxido de sodio, una base orgánica tal como trietilamina en un disolvente apropiado (tal como N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido, etanol, etc.) en el intervalo de la temperatura ambiente a la de reflujo durante 1 a 48 horas para proporcionar el Compuesto (II-a-9'), seguido de hidrólisis de acuerdo con el método

convencional para proporcionar el Compuesto (II-a-9).

El compuesto (V-k) también se puede hacer reaccionar en lugar del Compuesto (V-j) en condiciones similares a la del Método 27 para proporcionar el Compuesto (II-a-9'). La reacción también se puede llevar a cabo utilizando un reactivo de cobre tal como yoduro de cobre o acetato de cobre y una base orgánica tal como trietilamina para proporcionar el compuesto (II-a-9').

5 Método 29: El compuesto (II-a-10), que es el Compuesto (II-a) en donde X, Y y Z son átomos de nitrógeno, W es un átomo de carbono, y la posición 4 de triazol está sustituida con un grupo carboxilo se puede sintetizar de acuerdo con el método siguiente.

[Fórmula química 51]



10

(En la fórmula, los demás símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente).

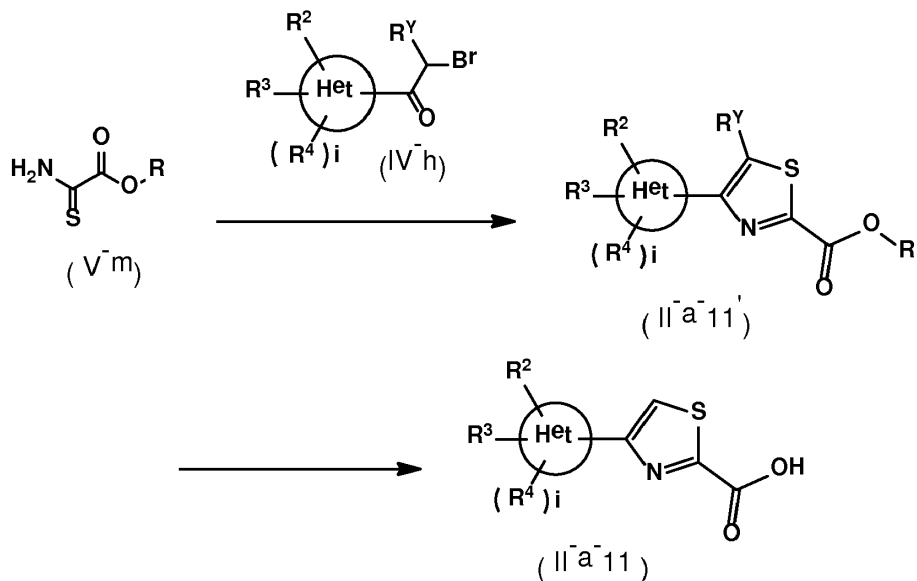
El compuesto (V-1) y el Compuesto (IV-e) se pueden hacer reaccionar mediante adición de ácido acético en un disolvente apropiado (tal como agua, etanol, etc., o una mezcla disolvente de los mismos) en el intervalo de la temperatura ambiente a la de reflujo durante 1 a 24 horas para proporcionar el Compuesto (VI-g).

15 El compuesto (VI-g) se puede hacer reaccionar mediante la adición de permanganato de potasio en agua a reflujo durante 1 a 12 horas para proporcionar el Compuesto (II-a-10).

Método 30: El compuesto (II-a-11), que es el Compuesto (II-a) en donde Z es un átomo de nitrógeno, X e Y son átomos de carbono, W es un átomo de azufre, y la posición 2 de tiazol está sustituida con un grupo carboxilo se puede sintetizar de acuerdo con el siguiente método.

20

[Fórmula química 52]

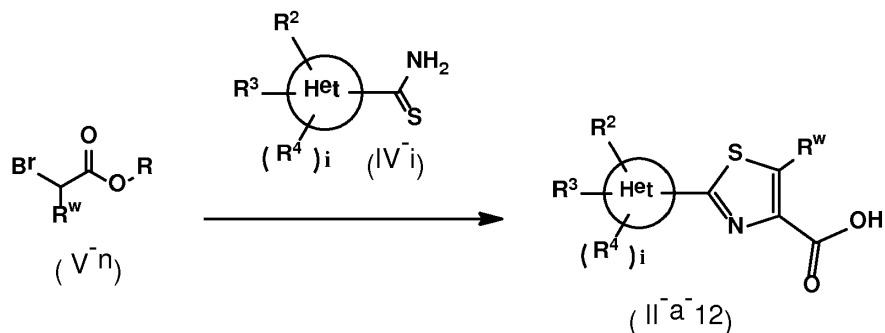


(En la fórmula, los demás símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente).

El Compuesto (V-m) y el Compuesto (IV-h) se pueden hacer reaccionar en un disolvente apropiado (etanol, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, etc., o una mezcla disolvente de los mismos) en el intervalo de la temperatura ambiente a la de reflujo durante 1 a 24 horas para proporcionar el Compuesto (II-a-11'), seguido de hidrólisis de acuerdo con el método convencional para proporcionar el Compuesto (II-a-11).

Método 31: El compuesto (II-a-12), que es el Compuesto (II-a) en donde Z es un átomo de nitrógeno, X y W son átomos de carbono, Y es un átomo de azufre, y la posición 4 de tiazol está sustituida con un grupo carboxilo también se puede sintetizar de acuerdo con el siguiente método.

[Fórmula química 53]

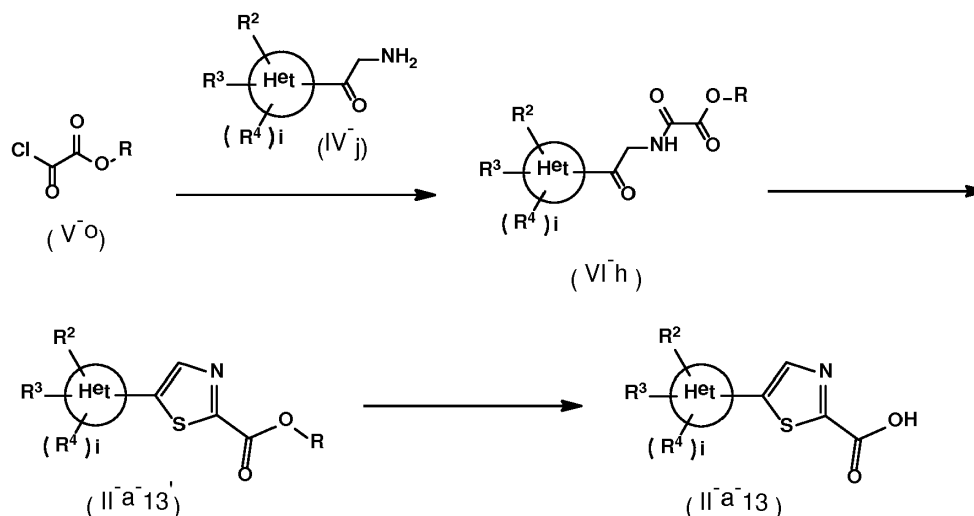


(En la fórmula, los demás símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente).

Compuesto (V-n) y el Compuesto (IV-i) se pueden hacer reaccionar en un disolvente apropiado (etanol, 1,4-dioxano, acetonitrilo, agua, etc., o una mezcla disolvente de los mismos) en el intervalo de la temperatura ambiente a la de reflujo durante 1 a 24 horas para proporcionar el Compuesto (II-a-12).

Método 32: El compuesto (II-a-13), que es el Compuesto (II-a) en donde Z es un átomo de nitrógeno, X e Y son átomos de carbono, W es un átomo de azufre, y la posición 2 de tiazol está sustituida con un grupo carboxilo se puede sintetizar de acuerdo con el siguiente método.

[Fórmula química 54]



(En la fórmula, otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente).

5 (1) El Compuesto (V-o) y el Compuesto (IV-j) se pueden hacer reaccionar en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, piridina, N,N-diisopropilmetilamina o una base inorgánica tal como carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio en un disolvente apropiado (p. ej., diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno, N,N-dimetilformamida, agua, etc., o una mezcla disolvente de los mismos) en el intervalo de 0°C a reflujo durante 1 a 12 horas para proporcionar el compuesto (VI-h).

10 (2) El compuesto (VI-h) se hace reaccionar con un agente de introducción de azufre en un disolvente apropiado (p. ej., 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, diclorometano, tolueno, metanol o una mezcla disolvente de los mismos, etc.) en el intervalo de 0°C a reflujo durante 1 a 24 horas para proporcionar el compuesto (II-a-13'). El agente de introducción de azufre incluye, por ejemplo, reactivo de Lawesson o pentasulfuro de fósforo. El compuesto (II-a-13')

15 (II-a-13') se puede hidrolizar de acuerdo con el método convencional para proporcionar el Compuesto (II-a-13).

También se puede preparar un grupo de compuestos que es la fórmula general (I) en donde X es N, Z es N-R^Z, y W es CH está representado por la fórmula general (I)a, y el grupo compuesto de fórmula general (I)a como se mencionó anteriormente.

20 En los métodos mencionados anteriormente, la protección o desprotección de sustituyentes puede llevarse a cabo opcionalmente en cualquier etapa.

25 El compuesto de la presente invención o una sal del mismo incluyen tanto solvatos como hidratos de los mismos. El compuesto de la presente invención se puede convertir opcionalmente en una sal de adición de ácido por tratamiento con un ácido inorgánico u orgánico de una manera convencional, y en una sal de adición de álcali por tratamiento con una base inorgánica u orgánica de una forma convencional en un disolvente apropiado. También se puede convertir en la sal de metal correspondiente por tratamiento con sal de metal alcalino o sal de metal alcalinotérreo, etc., de una manera convencional. También se puede convertir en el hidrato o solvato correspondiente por tratamiento con agua, un disolvente acuoso u otros disolventes de una manera convencional. También se puede convertir en el compuesto N-óxido por tratamiento con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno, ácido metacloroperbenzoico de una manera convencional.

35 Los compuestos y cada intermedio obtenidos anteriormente son aislados y purificados mediante operaciones químicas convencionales o métodos conocidos en la química de síntesis orgánica, tales como extracción, cristalización, recristalización, diversos métodos de cromatografía.

40 Se pueden utilizar una sal de adición de ácido o una sal de adición de base en forma de una sal farmacológicamente aceptable del compuesto de la anterior fórmula general (I) o (I) a, y el tipo de sales puede no estar limitado con tal de que sea aceptable como medicamento. Una sal farmacológicamente aceptable del compuesto de fórmula general (I) o (I) también incluye un solvato.

Se puede preparar una sal farmacológicamente aceptable del compuesto de fórmula general (I) o (I)a, o uno de sus solvatos a partir del derivado amidopiridina de fórmula general (I) de acuerdo con el método conocido. Por ejemplo,

se puede obtener una sal farmacológicamente aceptable del compuesto de fórmula general (I) o (I)a haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general (I) o (I)a con un ácido inorgánico, un ácido orgánico, una base inorgánica o una base orgánica, y se puede obtener un solvato del compuesto de fórmula general (I) o (I)a o una sal fisiológicamente aceptable del mismo haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general (I) o (I)a o una sal fisiológicamente aceptable del mismo con un disolvente orgánico tal como agua o etanol.

En caso de que el compuesto de fórmula general (I) o (I) a, o una sal del mismo sean un racemato o incluyan compuestos ópticamente activos, éstos se pueden separar en isómeros ópticos individuales mediante por medios de resolución óptica convencionales. Por ejemplo, se pueden dividir en los compuestos ópticamente activos deseados mediante cristalización fraccionada mediante una formación de sal con un ácido o base ópticamente activos, o pasando a través de una columna cargada con portadores ópticamente activos. Alternativamente, se pueden sintetizar un compuesto ópticamente activo del compuesto de fórmula general (I), o una sal del mismo mediante el uso de materiales de partida ópticamente puros o compuestos cuyas configuraciones son conocidas.

Uno o más de los compuestos de la presente invención o una de sus sales farmacológicamente aceptables, o un solvato del mismo se pueden administrar directamente a los pacientes, y se pueden proporcionar preferiblemente como una formulación en la forma bien conocida para un experto en la técnica mediante la adición del ingrediente activo y de aditivos farmacológica y farmacéuticamente aceptables.

El compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacológicamente aceptables, o un solvato del mismo son útiles para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias o enfermedades inflamatorias/alérgicas, ya que inhiben la producción de citoquinas de las células T (p. ej., producciones de IL-17 u otras citoquinas inflamatorias (incluyendo IFN- γ), etc.). En la presente memoria, la enfermedad autoinmunitaria incluye artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, rechazo de trasplantes, etc., y la enfermedad inflamatoria/alérgica incluye asma, etc. En la presente invención, "profilaxis" se refiere a la acción de la administración del compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica que comprende el mismo a un individuo en el que no se han desarrollado las enfermedades, trastornos o síntomas. "Tratamiento" se refiere a la acción de la administración del compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica que comprende el mismo a un individuo en el que ya se han desarrollado las enfermedades, trastornos o síntomas. Por lo tanto, la acción de la administración a un individuo en el que ya se han desarrollado las enfermedades, trastornos o síntomas para el propósito de la prevención de la degradación, el ataque o la recaída de los síntomas, etc., es una realización de "tratamiento".

El compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacológicamente aceptables, o un solvato del mismo se pueden utilizar opcionalmente combinados con otros inmunosupresores, esteroides, fármacos anti-alérgicos, etc.

No se pretende limitar el momento de la administración del compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacológicamente aceptables, o un solvato del mismo y un medicamento combinado, y se pueden administrar a los sujetos al mismo tiempo o con intervalos temporales. Adicionalmente, el compuesto de la presente invención y un fármaco combinado se pueden administrar como dos tipos de formulaciones, cada una de los cuales contiene cada ingrediente activo o como una sola formulación que comprende ambos ingredientes activos.

Las cantidades de dosificación del fármaco combinado se pueden seleccionar opcionalmente basándose en las dosis de uso clínico. Las proporciones de combinación del compuesto de la presente invención y el fármaco combinado se pueden seleccionar opcionalmente dependiendo de los sujetos de la administración, las vías de administración, las enfermedades objeto, las condiciones, una combinación de los mismos, etc. Por ejemplo, cuando el sujeto de administración es un ser humano, se puede utilizar de 0,01 a 100% en peso del fármaco combinado con respecto a 1 parte en peso del compuesto de la presente invención.

El compuesto de la presente invención se puede preparar en una forma de dosificación apropiada (incluyendo polvos, inyectables, comprimidos, cápsulas o preparaciones externas tópicas) junto con diluyentes y otros aditivos apropiados convencionales, seguido de ser administrada a seres humanos o animales por las vías de administración apropiadas dependiendo en su forma de dosificación (p. ej., administración intravenosa, administración oral, administración cutánea o administración tópica, etc.).

En cuanto al aditivo, se pueden utilizar excipientes, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, agentes de recubrimiento, pigmentos, diluyentes, bases y agentes de tonicidad, etc. farmacológicamente y farmacéuticamente aceptables.

Una adecuada preparación para administración oral puede incluir comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos finos, gránulos, líquidos o jarabes, etc., y una preparación adecuada para la administración parenteral puede incluir inyectables, gotas o supositorios, etc.

En la preparación apropiada para la administración oral, se pueden usar aditivos tales como excipientes,

disgregantes, aglutinantes, lubricantes, agentes de recubrimiento o bases, etc. Cuando el compuesto de la presente invención se administra a pacientes como sujeto terapéutico, se pueden utilizar simultáneamente con el compuesto de la presente invención otros medicamentos apropiados para el tratamiento de la enfermedad objeto.

5 La vía de administración del medicamento de la presente invención no está limitada específicamente, y éste se administrar ya sea por vía oral o parenteral. Las cantidades de dosificación se determinan tomando en cuenta la edad, el peso, el estado general de salud, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración, el tiempo de excreción, la combinación de fármacos, las condiciones de enfermedad que se esté tratando simultáneamente, u otros factores. El compuesto de la presente invención, sus isómeros ópticos o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar de manera segura con baja toxicidad. Las cantidades de dosificación por día difieren dependiendo de las condiciones y el peso de los pacientes, los tipos de compuestos, las vías de administración, etc., y, por ejemplo, se administran parenteralmente por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular o rectal de aproximadamente 0,1 a 1000 mg/persona/día, preferiblemente de 1 a 500 mg/persona/día, y se administran por vía oral de aproximadamente 0,1 a 1000 mg/persona/día, preferiblemente de 1 a 500 mg/persona/día.

15 La presente invención se explica mediante los Ejemplos de la presente invención con más detalle más abajo, pero no se pretende que el alcance de la presente invención sea limitado por los mismos.

20 La "temperatura ambiente" en los siguientes ejemplos se refiere a 10 a 30°C. Las razones de disolvente en una mezcla disolvente se refieren a razones en volumen.

25 Los espectros de masas se determinaron mediante LCMS (espectrómetro de masas - cromatografía de líquidos) utilizando el siguiente aparato, y condiciones (1), (2) o (3). Se utilizó el método ESI (ionización por electropulverización) o el método APCI (ionización química a presión atmosférica) como un modo de medición de MS. A menos que se especifique lo contrario, cada compuesto se determinó mediante el método de ESI. A menos que se especifique lo contrario, cada compuesto se determinó mediante el método de ESI.

30 (1) Se utilizó LC-2010 (fabricado por Shimadzu Corporation) como aparato, y se utilizó Chromolith SpeedROD RP-18e (4,6 mmφ x 50 mm) (fabricado por Merck) como columna. Para las condiciones de medición, se llevó a cabo una elución en gradiente a 2,0 ml/min de velocidad de flujo y una mezcla disolvente de solución A (ácido trifluoroacético/agua al 0,05%) y solución B (ácido trifluoroacético/acetonitrilo al 0,05%) como disolvente de solución A: solución B = 95:5 a solución A: solución B = 0:100 durante 4 minutos;

35 (2) Se utilizaron Acquity/ZQ (fabricado por Waters) o SQD como aparato, y se utilizó Acquity UPLC BEH C18 (2,1 mm de diámetro x 50 mm) (fabricada por Waters) como columna. Para las condiciones de medición, se llevó a cabo una elución en gradiente a 0,6 ml/min de una velocidad de flujo y una mezcla disolvente de solución A (ácido trifluoroacético/agua al 0,05%) y solución B (ácido trifluoroacético/acetonitrilo 0,05%) o una mezcla disolvente de solución a (ácido fórmico/agua al 0,05%) y solución B (ácido fórmico/acetonitrilo al 0,05%) como disolvente de solución A: solución B = 95: 5 a solución A: solución B = 2:98 durante 1 minuto.

40 (3) Se utilizó LXQ (fabricado por Thermo Fisher Scientific) como aparato, y para las condiciones de medición, se utilizaron 0,2 ml/min de velocidad de flujo y una mezcla disolvente de metanol/agua al 80%, y las muestras se inyectaron mediante el método de inyección de flujo utilizando un aparato de LC sin separación mediante cromatografía en columna.

45 El RMN H¹ (espectros de resonancia magnética nuclear de protón) se midió a 400 MHz o 300 MHz. Los valores delta (δ) relativos de los desplazamientos químicos del RMN H¹ fueron representados mediante ppm utilizando tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. s se refiere a singlete, d se refiere a doblete, t se refiere a triplete, q se refiere a cuarteto, m refiere a multiplete, ancho se refiere a un pico de absorción ancho y s ancho se refiere a un singlete ancho.

50 Otras abreviaturas utilizadas en la presente memoria se refieren a los siguientes significados.

CDCl₃: deuterocloroformo

DMSO-d₆: dimetilsulfóxido hexadeuterado

55 En cuanto a la nomenclatura de compuestos, en caso de que un compuesto tenga benzimidazol, etc. como grupo sustituyente, pueden existir sus tautómeros. Por lo tanto, en tal caso, las posiciones sustituyentes se describieron como "-5(6)-ilo", por ejemplo.

60 Ejemplos

Ejemplo de referencia 1: cloruro de ácido 5-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico

(1) Se añadieron a etanol (60 ml) 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (25 g) e hidrato de hidrazina (100%) (100 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 3 horas. A continuación, la solución de reacción se concentró a presión

reducida, y al residuo se añadieron cloroformo y agua. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después disolvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se le añadió una solución 4 N de ácido clorhídrico-etanol para proporcionar 5-(trifluorometil)piridin-2-ilhidrazina (15,4 g). MS (ESI) m/z: 178 (M + H)⁺.

(2) A continuación, se añadieron 2-etoximetilenoacetato de etilo (6,1 g) sintetizado de acuerdo con el método descrito en J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, pág. 1875 (1988) e hidrocloreto 5-(trifluorometil)piridin-2-ilhidrazina (7,0 g) mencionado anteriormente a una mezcla disolvente de agua (40 ml) y etanol (40 ml), y se agitó a temperatura de reflujo durante 3 horas, y a continuación a la solución de reacción se le añadió hidróxido de sodio (2,6 g). La mezcla se agitó durante 1 hora adicional. La solución de reacción se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, y el sólido precipitado se purificó mediante una mezcla disolvente de acetato de etilo-n-hexano para proporcionar ácido 5-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (6,5 g). MS (ESI) m/z: 272 (M + H)⁺.

(3) A una solución de ácido 5-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (40,0 g) en tolueno (147 ml) se le añadieron N,N-dimetilformamida (cantidad catalítica) y cloruro de tionilo (52,6 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80°C durante 4,5 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo se separaron mediante destilación, y el resultante se sometió a azeotropía con tolueno dos veces, seguido de secado a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,00 (3H, s), 8,8 a 8,16 (2H, m), 8,20 (1H, s), 8,79 (1H, s).

Ejemplo de referencia 2: ácido 1-(5-cloropiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

En el ejemplo de referencia se utilizó 1,2,5-dicloropiridina en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar a los ítems (1) y (2) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z: 238 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 3: ácido 1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

(1) Se añadieron 2,3,5-tricloropiridina (25 g) y monohidrato de hidrazina (109,8 g) a etanol (20 ml), y la mezcla se agitó a 100°C, y a continuación se dejó reposar para que se enfriara a temperatura ambiente. El sólido resultante se filtró para proporcionar 3,5-dicloropiridin-2-ilhidrazina (24,07 g).

(2) A continuación, a acetoacetato de etil 2-etoximetileno (25,1 g) sintetizado de acuerdo con el método descrito en J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, pág. 1875 (1988) se le añadió una solución de una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (135 ml) y 3,5-dicloropiridin-2-ilhidrazina (24,02 g) mencionada anteriormente en etanol (135 ml), y la mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 3 horas, y a continuación se dejó reposar para que se enfriara a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió agua, y el sólido resultante se filtró y se purificó mediante una mezcla disolventes de acetato de etilo/n-hexano para proporcionar éster etílico de ácido 1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico.

(3) A éster etílico de ácido 1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,0 g) se le añadieron una solución acuosa 4 N de hidróxido de sodio (10 ml) y agua (10 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 2,5 horas. La solución de reacción se lavó con acetato de etilo, y a continuación a la capa acuosa se le añadió una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico a 0°C. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título (680 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 272 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 4: ácido 1-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

A una solución de acetoacetato de etil 2-etoximetileno (28,63 g) sintetizado de acuerdo con el método descrito en J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, pág. 1875 (1988) en etanol (75 ml) se le añadió una solución de hidrocloreto de 4-fluorofenilhidrazina (25 g) en una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (75 ml), y la mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 3 horas. El etanol se separó mediante destilación, y a continuación al residuo se le añadió hidróxido de sodio (12 g), y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 horas. Después de la reacción, el disolvente se separó mediante destilación, y a esto se le añadió ácido clorhídrico diluido, y después el sólido resultante se lavó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (16,08 g). MS (ESI) m/z: 221 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 5: ácido 5-metil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-4-carboxílico

A una solución de acetoacetato de etil 2-etoximetileno (16,67 g) sintetizado de acuerdo con el método descrito en J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, pág. 1875 (1988) en etanol (70 ml) y agua (70 ml) se le añadió hidrocloreto de 4-metilfenilhidrazina (14,2 g), y la mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 7,5 horas, y a esto se le añadió a continuación hidróxido de sodio (8,5 g), y el mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 1 hora adicional. Después de la reacción, el disolvente se separó mediante destilación y a esto se le añadió ácido clorhídrico diluido, y a continuación la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio

anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación. El residuo se lavó con n-hexano para proporcionar el compuesto del título (11,17 g). MS (ESI) m/z: 217 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 6: ácido 1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

En el ejemplo de referencia 4, se utilizó sulfato de 4-clorofenilhidrazina en lugar de hidrocloreto de 4-fluorofenilhidrazina que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z: 237 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 7: ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

En el ejemplo de referencia 4, se utilizó hidrocloreto de 2,4-diclorofenilhidrazina en lugar de hidrocloreto de 4-fluorofenilhidrazina para que reaccionara y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z: 271 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 8: ácido 1-(4-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico

En el ejemplo de referencia 4, se utilizó etoximetileno-3-oxo-4,4,4-trifluorobutirato de etilo en lugar de acetoacetato de etilo 2-etoximetileno e hidrocloreto de 4-clorofenilhidrazina se utilizó en lugar de hidrocloreto de 4-fluorofenilhidrazina para que reaccionara y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z: 291 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 9: 1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

En el ejemplo de referencia 4, se utilizó 3-diclorofenilhidrazina en lugar de hidrocloreto de 4-fluorofenilhidrazina para que reaccionara y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título. MS (EI) m/z: 236 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 10: ácido 5-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico

En el ejemplo de referencia 4, se utilizó 4-(trifluorometil)fenilhidrazina en lugar de hidrocloreto de 4-fluorofenilhidrazina para que reaccionara y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z: 271 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 11: ácido 1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

En el ejemplo de referencia 4, se utilizó hidrocloreto de 4-metoxifenilhidrazina en lugar de hidrocloreto de 4-fluorofenilhidrazina para que reaccionara y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z: 233 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 12: ácido 1-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxílico

(1) A una solución de éster metílico de ácido 3-ciclopropil-3-oxopropanoico (4,9 g) en acetato de etilo (50 ml) se le añadió dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (4,31 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 75°C durante 3 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, a continuación, a la misma se le añadieron hidrocloreto de 4-clorofenilhidrazina (7,52 g) y trietilamina (7,0 ml), y la mezcla se agitó a 75°C durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, a la mezcla se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua dos veces. La capa orgánica se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol) para proporcionar una mezcla (7,7 g).

(2) A una solución del compuesto resultante (7,7 g) en metanol (45 ml) se le añadió a temperatura ambiente una solución acuosa 4 N de hidróxido de sodio (8,4 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora a reflujo. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a esto se le añadieron agua (100 ml) y carbón activado (1 g), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,25 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró, y a la capa acuosa resultante se le añadió una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (hasta aproximadamente pH 3), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación en cierta medida. A la solución resultante se le añadió n-hexano, y la mezcla se agitó a 0°C, y después se filtró para proporcionar el compuesto del título (5,8 g) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 263 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 13: ácido 1-(4-terc-butilfenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

A una solución de acetoacetato de etilo 2-etoximetileno (13,92 g) sintetizado de acuerdo con el método descrito en J.

Chem. Soc. Perkin Trans. I, pág. 1875 (1988) en etanol (45 ml) se le añadió una solución acuosa (45 ml) de hidrocloreuro de 4-terc-butilfenilhidrazina (15,0 g), y la mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 4 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución salina saturada y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. Al residuo se le añadió hidróxido de sodio (5,9 g), agua (45 ml) y etanol (45 ml), y la mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 2 horas. Después de la reacción, se destiló el disolvente, y el producto resultante se lavó con tolueno y se aciduló mediante adición de ácido clorhídrico diluido a la capa acuosa, seguido de extracción con acetato de etilo. El producto resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El precipitado se volvió a purificar sólido de acetato de etilo/n-hexano disolvente para proporcionar el compuesto del título (4,50 g). MS (ESI) m/z: 259 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 14: ácido 1-(5-cianopiridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico

(1) A una suspensión de hidruro de sodio (6,14 g) en tetrahidrofurano (250 ml) se le añadieron gota a gota una solución de éster terc-butílico de ácido acrílico (16,4 g) e isocianuro de 4-toluenosulfonilmetilo (25,0 g) en tetrahidrofurano (250 ml) a 70°C durante 0,5 horas, y después la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó mediante destilación, y a esto se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo), y después se recristalizó en una mezcla disolvente de acetato de etilo/n-hexano para proporcionar éster terc-butílico de ácido 1H-pirrol-3-carboxílico (10,6 g) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) (m/z): 112 (M + H-^tBu)⁺.
 (2) A una solución de éster terc-butílico de ácido 1H-pirrol-3-carboxílico (1,21 g) en N,N-dimetilformamida (14 ml) se le añadió hidruro de sodio (346 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 0,5 horas. A continuación, se añadió a la misma 2-cloro-5-cianopiridina (1,0 g), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, y después de la adición de agua, el sólido precipitado se filtró.
 (3) A una solución del sólido resultante en diclorometano (14,0 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (7,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, y después de la adición de agua, el sólido precipitado se filtró, y se suspendió y se lavó con etanol para proporcionar el compuesto del título (1,42 g) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) (m/z): 214 (M + H)⁺.

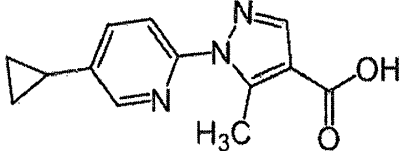
Ejemplo de referencia 15: ácido 1-(5-ciclopropilpiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

(1) A etanol (75 ml) se le añadieron 5-bromo-2-fluoropiridina (25,12 g) e hidrato de hidrazina (100%) (91 g), y la mezcla se agitó a reflujo durante 4 horas, y después se añadió agua a la misma, y el sólido resultante se lavó con agua para proporcionar 5-bromopiridin-2-ilhidrazina (25,3 g) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 188, 190 (M + H)⁺.
 (2) A una mezcla disolvente de una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (320 ml) y etanol (370 ml) se le añadieron 5-bromopiridin-2-ilhidrazina (25,3 g) y acetoacetato de etil 2-etoximetileno (26,3 g) sintetizado de acuerdo con el método descrito en J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, pág. 1875 (1988), y la mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 4,5 horas, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. Al residuo se le añadió agua, y el sólido resultante se lavó con agua, y después se recristalizó en una mezcla disolvente de acetato de etilo/n-hexano para proporcionar éster etílico de ácido 1-(5-bromopiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (30,6 g) en forma de un sólido de color de color amarillo pálido. MS (ESI) m/z: 310, 312 (M + H)⁺.
 (3) Una suspensión de éster etílico de ácido 1-(5-bromopiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (18 g), ácido ciclopropilborónico (9,96 g), diclorobis(triciclohexilfosfina)-paladio (II) (2,14 g), y fosfato tripotásico (49,2 g) en 1,4-dioxano (120 ml) se agitó a 110°C durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se dejó reposar para que se enfriara, y a esto se le añadió cloroformo, y la mezcla se filtró a través de Celite, y a continuación al producto filtrado se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo) para proporcionar éster etílico de ácido 1-(5-ciclopropilpiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (14 g) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) m/z: 272 (M + H)⁺.
 (4) A una solución de éster etílico de ácido 1-(5-ciclopropilpiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (14 g) en metanol (70 ml) y tetrahidrofurano (70 ml) se le añadieron una solución acuosa 4 N de hidróxido de sodio (70 ml) y agua (50 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la finalización de la reacción, el disolvente orgánico se separó mediante destilación a presión reducida, y después se añadieron a esto agua y éter dietílico, y la capa acuosa se separó. La capa acuosa se ajustó para que tuviera pH 5 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado enfriando con hielo, y el sólido precipitado se filtró y se ventiló para secarlo con calor a 60°C para proporcionar el compuesto del título (12,4 g) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 244 (M + H)⁺.

Las estructuras del Ejemplo de referencia 1 al Ejemplo de referencia 15 se muestran a continuación.

[Tabla 1]

| Núm. de Ej. de Ref. | Estructura | Núm. de Ej. de Ref. | Estructura |
|---------------------|------------|---------------------|------------|
| 1 | | 2 | |
| 3 | | 4 | |
| 5 | | 6 | |
| 7 | | 8 | |
| 9 | | 10 | |
| 11 | | 12 | |
| 13 | | 14 | |

| Núm. de Ej. de Ref. | Estructura | Núm. de Ej. de Ref. | Estructura |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|
| 15 |  | | |

Ejemplo de referencia 16: ácido 1-(3,4-difluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

5 En el ejemplo de referencia 4, se utilizó 3,4-difluorofenilhidrazina en lugar de hidrocloreto de 4-fluorofenilhidrazina para que reaccionara y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z: 239 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 17: ácido 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico

10 En el ejemplo de referencia 4, se utilizó fenilhidrazina en lugar de hidrocloreto de 4-fluorofenilhidrazina para que reaccionara y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z: 203 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 18: ácido 5-metil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

15 A una solución de ácido 1-(5-bromopiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (30 mg) descrito en el ejemplo de referencia 15 en N,N-dimetilformamida (1 ml) se le añadió paladio sobre carbono al 10% (que contenía aproximadamente 50% de humedad) (10 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó en hidrógeno a la misma temperatura durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se filtró a través de Celite, y a continuación disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y el producto resultante se concentró mediante azeotropía con una solución de tolueno para proporcionar el compuesto del título (23 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 204 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 19: ácido 1-(5-fluoropiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

25 En el Ejemplo de referencia se utilizó 1,2,5-difluoropiridina en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar a los ítems (1) y (2) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z: 222 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 20: ácido 5-metil-1-(5-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

30 (1) Una suspensión de éster etílico del ácido 1-(5-bromopiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (4 g) del Ejemplo de referencia 15(2), ácido metilborónico (1,54 g), 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno (306 mg), acetato de paladio (145 mg) y fosfato tripotásico (11 g) en 1,4-dioxano (30 ml) se agitó con reflujo. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se dejó reposar para que se enfriara, y a esto se le añadieron agua con hielo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo) para proporcionar éster etílico de ácido 5-metil-1-(5-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (2,81 g) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 246 (M + H)⁺.

35 (2) En el ejemplo de referencia 15(4), se utilizó éster etílico de ácido 5-metil-1-(5-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (2,81 g) en lugar de éster etílico de ácido 1-(5-ciclopropilpiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (2,19 g) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 218 (M + H)⁺.

45 Ejemplo de referencia 21: amiduro de ácido 5-metil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-4-carboxílico

A una solución de ácido 5-metil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (5,41 g) del Ejemplo de referencia 5 en dicloroetano (35 ml) se le añadieron cloruro de tionilo (3,57 g) y N,N-dimetilformamida (cantidad catalítica) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 70°C, y a continuación el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo se separaron mediante destilación. A la mezcla de reacción resultante se le añadió una solución de amoniaco 7N en metanol (30 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, el amoniaco y disolvente en exceso se separaron mediante destilación para proporcionar el compuesto del título (3,53 g) en forma de un sólido. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,38 (3H, s), 2,47 (3H, s), 7,00 (1H, s ancho), 7,33-7,39 (4H, m), 7,54 (1H, s ancho), 8,06 (1H, s).

Ejemplo de referencia 22: amiduro de ácido 1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

El ácido 1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico del Ejemplo de referencia 6 se utilizó en lugar del ácido 5-metil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-4-carboxílico del Ejemplo de referencia 21 que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,51 (3H, s), 7,07 (1H, s ancho), 7,54-7,76 (5H, m), 8,11 (1H, s).

Ejemplo de referencia 23: ácido 1-(4-fluorofenil)pirrol-3-carboxílico

(1) A ácido acético (120 ml) se le añadieron 4-fluoroanilina (117 g) y 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (139 g), y la mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 1 hora, y después se añadió la solución de reacción a agua helada (11). El sólido precipitado se filtró y se disolvió en metanol, y a esto se le añadió agua. De nuevo, el sólido precipitado se filtró para proporcionar 1-(4-fluorofenil)pirrol (122,7 g).

(2) A N,N-dimetilformamida (250 ml) que contenía 1-(4-fluorofenil)pirrol (136,5 g) se le añadió lentamente gota a gota oxicloloro de fósforo (136,3 g) enfriando con hielo para que la temperatura de la solución de reacción no pasara de 50°C, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche y todo el día. La solución de reacción se añadió a una solución acuosa de carbonato de potasio enfriando con hielo para que se alcalinizara, y después se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, solución salina saturada, y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. Al residuo se le añadió n-hexano, y el sólido precipitado se filtró para proporcionar 1-(4-fluorofenil)-2-formilpirrol (152 g).

(3) A una solución de 1-(4-fluorofenil)-2-formilpirrol (50,4 g) en dicloroetano (680 ml) se le añadió gota a gota ácido trifluorometanosulfónico (100 g) a temperatura ambiente, y después la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 13 horas. La solución de reacción se añadió a agua con hielo, y después la mezcla se alcalinizó mediante adición de carbonato de potasio. La mezcla se extrajo con cloroformo, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo) para proporcionar 1-(4-fluorofenil)-3-formilpirrol (34,5 g).

(4) A permanganato de potasio (28,7 g) se le añadieron N,N-dimetilformamida (300 ml) y agua (100 ml), y a esto se le añadió 1-(4-fluorofenil)-3-formilpirrol (34,4 g) enfriando con hielo, y a continuación se añadió a esto permanganato de potasio (14,4 g), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (300 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas, y después se lavó con acetato de etilo, se neutralizó con ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. Al residuo se le añadió éter isopropílico, y el sólido precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título (15,2 g). MS (ESI) m/z: 205 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 24: ácido 2-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-carboxílico

(1) A una solución de 4-(trifluorometil)benzonitrilo (10 g) en etanol (100 ml) se le añadió una solución acuosa de hidroxilamina 50% (11,6 g), y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó mediante destilación, y a esto se le añadió agua. La materia insoluble se filtró y después se secó para proporcionar N-hidroxi-4-(trifluorometil)benzamidina (12,6 g). MS (ESI) m/z: 205 (M + H)⁺.

(2) A una solución de N-hidroxi-4-(trifluorometil)benzamidina (3,0 g) en etanol (30 ml) se le añadió acetilencarboxilato de etilo (1,44 g), y la mezcla se agitó a 80°C durante 26 horas. El disolvente se separó mediante destilación, y después se añadió a esto éter difenílico (15 ml), y la mezcla se agitó a 180°C durante 5,5 horas adicionales. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se deja reposar para que se enfriara a temperatura ambiente, y a esto se le añadió n-hexano. La materia insoluble se filtró y se lavó con n-hexano, y después se secó para proporcionar éster etílico de ácido 2-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-carboxílico (1,84 g). MS (ESI) m/z: 285 (M + H)⁺.

(3) A una solución de éster etílico de ácido 2-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-carboxílico (300 mg) en metanol (4 ml) se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (4 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80°C durante 6,5 horas. Después de la finalización de la reacción, a esto se le añadió una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (4 ml), y el disolvente se separó mediante destilación. El residuo resultante se lavó con agua y se secó a presión reducida, y a continuación se obtuvo el compuesto del título (141 mg) en forma de un sólido de color de color pardo pálido. MS (ESI) m/z: 257 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 25: ácido 3-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-3H-imidazol-4-carboxílico

(1) A 2-bromo-3-metil-3H-imidazol-4-carboxilato de metilo (800 mg) se le añadieron ácido 4-(trifluorometil)bencenoborónico (1,04 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (422 mg) y tetrahydrofurano (9 ml), una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (3 ml) y agua (1,5 ml) como disolvente, y la mezcla se agitó bajo microondas a 120°C durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, a la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato

de magnesio anhidro, y el disolvente se separó mediante destilación. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo) para proporcionar éster metílico de ácido 3-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-3H-imidazol-4-carboxílico (980 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) m/z: 285 (M + H)⁺.

(2) A una solución de éster metílico de ácido 3-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-3H-imidazol-4-carboxílico (962 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió a una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio a temperatura ambiente (10 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 1,5 horas. Después de la finalización de la reacción, a esto se le añadió una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (10 ml), y el disolvente se separó mediante destilación. El residuo resultante se lavó con agua, y se secó sobre a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (788 mg) en forma de un sólido de color gris. MS (ESI) m/z: 271 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 26: ácido 5-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

(1) A una solución de 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (3,0 g) en dimetilsulfóxido (80 ml) se añadió azida de sodio (1,61 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 70°C durante 8,5 horas. Después de la finalización de la reacción, a la solución de reacción se le añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después disolvente se separó mediante destilación para proporcionar un sólido de color amarillo (2,22 g).

(2) A una solución del sólido resultante (1,09 g) en etanol (15 ml) se le añadieron éster etílico de ácido 3-oxobutanoico (754 mg) y etóxido de sodio (1,18 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 70°C durante 40 minutos. Después de la finalización de la reacción, a la solución de reacción se le añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo) para proporcionar éster etílico de ácido 5-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (692 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 301 (M + H)⁺.

(3) A una solución de éster etílico de ácido 5-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (681 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (10 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80°C durante 9 horas. Después de la finalización de la reacción, a esto se le añadió una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (10 ml), y el disolvente se separó mediante destilación. El residuo resultante se lavó con agua, y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (396 mg) en forma de un sólido de color pardo. MS (ESI) m/z: 273 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 27: ácido 2-(4-clorofenil)tiofeno-4-carboxílico

Una solución de ácido 4-clorofenilborónico (1,09 g), ácido 2-bromotiofeno-4-carboxílico (1,04 g), complejo de dicloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (204 mg) y carbonato de cesio (2,28 g) en 1,2-dimetoxietano (7,5 ml) y etanol (7,5 ml) se agitó durante 11 horas bajo calentamiento y a reflujo. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se concentró, y a esto se le añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró y se suspendió para lavarla con éter dietílico para proporcionar un sólido (0,74 g). El sólido resultante se disolvió en una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio, y se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se aciduló mediante una solución de ácido clorhídrico acuoso 1 N, y el sólido precipitado se filtró y se lavó con agua, a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título (0,54 g) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 237 (M-H)⁻.

Ejemplo de referencia 28 2-(4-clorofenil) tiazol-5-carboxílico

(1) A una solución de ácido 4-clorofenilborónico (4,17 g), éster metílico de ácido 2-bromotiazol-5-carboxílico (4,93 g) y fosfato tripotásico • monohidrato (17,7 g) en 1,2-dimetoxietano (140 ml) se le añadió en atmósfera de nitrógeno complejo de dicloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (1,79 g), y la mezcla se agitó bajo calentamiento y reflujo durante 7 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo) para proporcionar un sólido de color blanco (2,95 g).

(2) Una solución del sólido de color blanco resultante (2,69 g) en una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (32 ml) y metanol (106 ml) se agitó bajo calentamiento y reflujo durante 1,5 horas. Después de la finalización de la reacción, el metanol en la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida, y el producto resultante se aciduló mediante la adición de una solución de ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar el compuesto del título (2,52 g) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 240 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 29: ácido 2-(4-clorofenil)tiazol-4-carboxílico

Una solución de ácido 3-bromopirúvico (5,07 g) y 4-clorotiobenzamida (5,21 g) en 1,4-dioxano (150 ml) se agitó bajo calentamiento y reflujo durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida, y a esto se le añadió agua con hielo, y el sólido precipitado se filtró. El sólido resultante se lavó con agua, y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (7,2 g) en forma de un sólido de color de color pardo pálido. MS (ESI) m/z: 240 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 30: ácido 4-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxílico

(1) Una solución de bromuro de 4-clorofenacilo (8,91 g) y tiooxamato de etilo (5,08 g) en etanol (60 ml) se agitó bajo calentamiento y reflujo durante 0,5 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se enfrió sobre hielo, y el sólido precipitado se filtró y se lavó con éter dietílico para proporcionar un sólido de color blanco (6,58 g).

(2) Una solución del sólido de color blanco resultante (5,35 g) en una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (60 ml) y etanol (200 ml) se agitó bajo calentamiento y reflujo durante 0,5 horas. Después de la finalización de la reacción, el etanol en la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida, y a esto se le añadió agua. Después, la mezcla se aciduló mediante la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico, y el sólido precipitado se filtró y lavó con agua. El sólido resultante se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (4,72 g) en forma de un sólido de color de color amarillo pálido. MS (ESI) m/z: 240 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 31: ácido 5-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxílico

(1) A una solución de hidrocloreto de 2-amino-4'-cloroacetofenona (1,19 g) y trietilamina (1,7 ml) en cloruro de metileno (12 ml) se le añadió cloruro de etiloxalilo (0,8 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó enfriando con hielo durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se extrajo con cloruro de metileno, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo) para proporcionar un sólido (1,42 g).

(2) A una solución del sólido resultante (1,42 g) en 1,4-dioxano (30 ml) se le añadió reactivo de Lawesson (2,13 g), y la mezcla se agitó bajo calentamiento y reflujo durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, a la solución de reacción se le añadió agua con hielo, y después la mezcla se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa saturada de carbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo) para proporcionar un sólido de color blanco (1,14 g).

(3) Una solución del sólido de color blanco resultante (1,10 g) en una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (17 ml) y tetrahidrofurano (29 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Después de la finalización de la reacción, a la reacción se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,98 g) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 240 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 32: ácido 2-(4-clorofenil)-2H-ácido[1,2,3]triazol-4-carboxílico

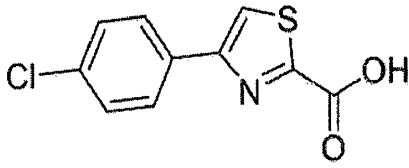
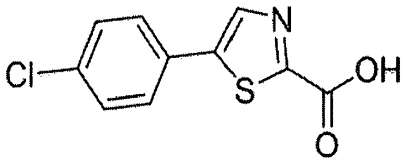
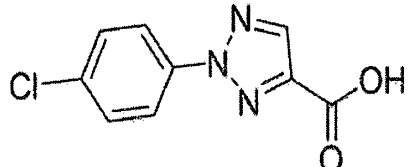
(1) Una solución de 4-clorofenilhidrazina (24,5 g) y D-glucosa (30,92 g) en agua (215 ml) y ácido acético (8,6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la finalización de la reacción, la materia insoluble se filtró. El producto filtrado se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un sólido. El sólido resultante se mezcló con la materia insoluble resultante filtrada anteriormente y se lavó con metanol para proporcionar un sólido (3,9 g).

(2) Al sólido resultante (3,9 g) se le añadió agua (50 ml), y a esto se le añadió gradualmente permanganato de potasio (8,4 g) bajo calentamiento y reflujo. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se filtró a través de Celite, y el producto filtrado se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y después se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,1 g). MS (ESI) m/z: 222 (M-H)⁻.

Las estructuras del Ejemplo de referencia 16 al Ejemplo de referencia 32 se muestran a continuación.

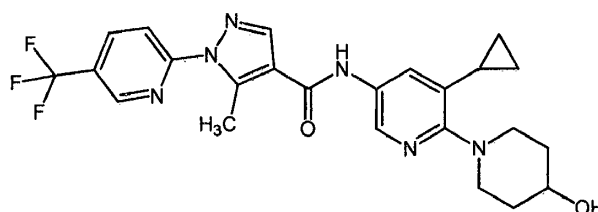
[Tabla 2]

| Núm. de Ej. de Ref. | Estructura | Núm. de Ej. de Ref. | Estructura |
|---------------------|------------|---------------------|------------|
| 16 | | 17 | |
| 18 | | 19 | |
| 20 | | 21 | |
| 22 | | 23 | |
| 24 | | 25 | |
| 26 | | 27 | |
| 28 | | 29 | |

| Núm. de Ej. de Ref. | Estructura | Núm. de Ej. de Ref. | Estructura |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 30 |  | 31 |  |
| 32 |  | | |

Ejemplo 1: N-[5-ciclopropil-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-5-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula química 55]



5

10

15

20

25

30

35

(1) A una solución de 2,3-dicloro-5-nitropiridina (1,0 g) en N,N-dimetilformamida (5,1 ml) se le añadió 4-hidroxipiperidina (1,05 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 50°C durante 0,5 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a esto se le añadió agua, y a continuación el sólido precipitado se filtró. El sólido resultante se suspendió y se lavó con etanol para proporcionar 1-(3-cloro-5-nitropiridin-2-il)piperidin-4-ol (905 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) (m/z): 258 (M + H)⁺.

(2) A una solución de 1-(3-cloro-5-nitropiridin-2-il)piperidin-4-ol (905 mg) en piridina (7,0 ml) se le añadió cloruro de benzoilo (0,49 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadió a esto agua, y a continuación el sólido precipitado se filtró. El sólido resultante se recristalizó en una mezcla disolvente de n-hexano/acetato de etilo. A continuación, el sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo), y a continuación el sólido resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y agua, y la capa orgánica se secó sobre anhídrido sulfato de sodio, y después el disolvente se separó mediante destilación para proporcionar el [1-(3-cloro-5-nitropiridin-2-il)piperidin-4-il]éster de ácido benzoico (1,13 g) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) (m/z): 362 (M + H)⁺.

(3) A una solución de [1-(3-cloro-5-nitropiridin-2-il)piperidin-4-il]éster de ácido benzoico (1,13 g), ácido ciclopropilborónico (350 mg), dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)paladio (II) (116 mg) y fosfato tripotásico (2,33 g) en tolueno (12 ml) se le añadió agua (1,0 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a esto se le añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo) para proporcionar [1-(3-ciclopropil-5-nitropiridin-2-il)piperidin-4-il]éster de ácido benzoico (1,04 g) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) (m/z): 368 (M + H)⁺.

(4) A una solución de [1-(3-ciclopropil-5-nitropiridin-2-il)piperidin-4-il]éster de ácido benzoico (1,04 g) en tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (10 ml) se le añadió paladio sobre carbono al 10% (209 mg), y la mezcla se agitó bajo un flujo de gas hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró a través de Celite, y después el disolvente se separó mediante destilación. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo) para proporcionar [1-(5-amino-3-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-4-il]éster de ácido benzoico (0,94 g) en forma de

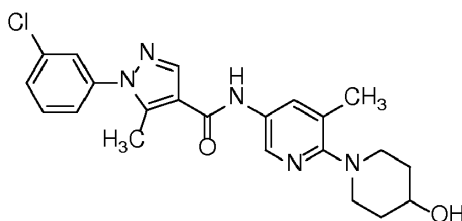
un cuerpo viscoso de color pardo. MS (ESI) (m/z): 338 (M + H)⁺.

(5) A una solución de [1-(5-amino-3-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-4-il]éster de ácido benzoico (150 mg) en piridina (4,0 ml) se le añadió cloruro de ácido 5-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (152 mg) del Ejemplo de referencia 1 a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 40°C durante 1 hora, y después la mezcla se agitó a 60°C durante 0,5 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a esto se le añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación. El residuo resultante se recristalizó en una mezcla disolvente de etanol/acetato de etilo para proporcionar [1-(3-ciclopropil-5-{5-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamido}piridin-2-il)piperidin-4-il]éster de ácido benzoico (155 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) (m/z): 591 (M + H)⁺.

(6) A una solución de [1-(3-ciclopropil-5-{5-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamido}piridin-2-il)piperidin-4-il]éster de ácido benzoico (155 mg) en etanol (3,0 ml) y 1,4-dioxano (3,0 ml) se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (0,3 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 90°C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadió a esto agua enfriando con hielo, y a continuación el sólido precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título (107 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) (m/z): 487 (M + H)⁺.

Ejemplo 2: 1-(3-clorofenil)-N-[6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metilpiridin-3-il]-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula química 56]



(1) A una solución de 2-cloro-3-metil-5-nitropiridina (2,0 g) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se le añadieron 4-piperidinol (1,42 g) y carbonato de potasio (2,07 g), y la mezcla se agitó durante 2 horas con calentamiento de 0°C a 65°C. A la solución de reacción se le añadió agua, y el precipitado sólido de color amarillo (2,77 g) se filtró.

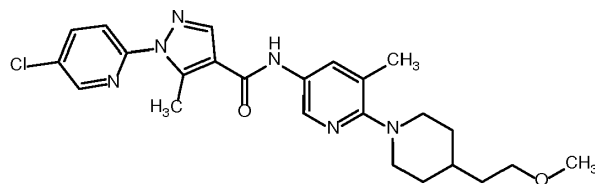
(2) A una solución del sólido de color amarillo resultante (2,75 g) en piridina (12 ml) se le añadió enfriando con hielo de cloruro de benzoilo (1,80 g), y la mezcla se agitó durante la noche con calentamiento gradual desde enfriamiento con hielo a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió agua, y el sólido precipitado (4,0 g) se filtró.

(3) A una solución del sólido resultante (3,96 g) en tetrahidrofurano (30 ml) y metanol (15 ml) se le añadió paladio sobre carbono al 10% (400 mg), y la mezcla se agitó en hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celite y se concentró, y después se sometió a cromatografía en columna para proporcionar un cuerpo viscoso (3,6 g).

(4) A una solución del cuerpo viscoso resultante (374 mg) en piridina (6 ml) se le añadió cloruro de ácido (337 mg) preparado a partir del ácido 1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico del Ejemplo de referencia 9 de una manera similar al método del Ejemplo de referencia 1(3) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. A la solución de reacción se le añadió trietilamina (1,2 equivalentes), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y después se concentró. Al residuo resultante se le añadieron etanol (8 ml) y una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2 ml), y la mezcla se agitó a 70°C durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol) para proporcionar el compuesto del título (351 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 426 (M + H)⁺.

Ejemplo 3: 1-(5-cloropiridin-2-il)-N-{6-[4-(2-metoxietil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il}-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula química 57]



(1) A una solución de 2-cloro-3-metil-5-nitropiridina (5,0 g) en N,N-dimetilformamida (29 ml) se le añadieron 4-piperidinetanol (3,74 g) y carbonato de potasio (8,01 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80°C durante 8 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a esto se le añadió agua, y a continuación el sólido precipitado se filtró para proporcionar 2-[1-(3-metil-5-nitropiridin-2-il)piperidin-4-il]etanol (7,1 g) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) (m/z): 266 (M + H)⁺.

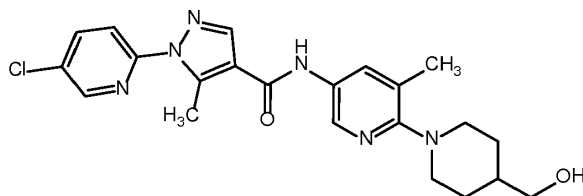
(2) A una solución de 2-[1-(3-metil-5-nitropiridin-2-il)piperidin-4-il]etanol (2,0 g) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se le añadió hidruro de sodio (362 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 0,5 horas. A continuación, se añadió a esto yoduro de metilo (1,41 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora, y después se añadió a esto yoduro de metilo adicional (1,41 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y después se añadió a esto agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación.

(3) A una solución del sólido resultante (2,11 g) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadieron a temperatura ambiente acetato de paladio (II) (169 mg) y una solución acuosa (7,5 ml) de fluoruro de potasio (1,75 g) y se añadió gradualmente gota a gota (metilhidrosiloxano) (1,8 ml), y después la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, a esto se le añadió éter dietílico (30 ml), y la mezcla se filtró a través de Celite, y después el disolvente se separó mediante destilación. Al residuo resultante se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo: metanol) para proporcionar un cuerpo viscoso de color pardo (1,22 g).

(4) A una solución de ácido 1-(5-cloropiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (476 mg) del Ejemplo de referencia 2 en tolueno (10 ml) se le añadieron cloruro de tionilo (716 mg) y N,N-dimetilformamida (cantidad catalítica) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora, y a continuación el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo se separaron mediante destilación. A la mezcla de reacción resultante se le añadió piridina (5,0 ml), y después se añadió a esto una solución de un cuerpo viscoso (500 mg) obtenido en el ítem (3) en piridina (5,0 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, se añadieron a esto trietilamina (2,0 ml) y agua, y el sólido precipitado se filtró. El sólido resultante se suspendió y se lavó con etanol para proporcionar el compuesto del título (463 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 469 (M + H)⁺.

Ejemplo 4: 1-(5-cloropiridin-2-il)-N-{6-[4-(1-hidroximetil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il]-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula química 58]



(1) A una solución de 2-cloro-3-metil-5-nitropiridina (7,49 g) en N,N-dimetilformamida (43 ml) se añadieron 4-piperidinmetanol (5,0 g) y carbonato de potasio (12 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a esto se le añadió agua, y a continuación el sólido precipitado se filtró para proporcionar un sólido de color amarillo (10,2 g).

(2) A una solución del sólido resultante (7,0 g) en piridina (28 ml) se le añadió anhídrido acético (14 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadió a esto agua, y a continuación el sólido precipitado se filtró.

(3) A una solución del sólido resultante (7,83 g) en tetrahidrofurano (110 ml) se le añadieron a temperatura ambiente acetato de paladio (II) (599 mg) y una solución acuosa (27 ml) de fluoruro de potasio (6,2 g) y se

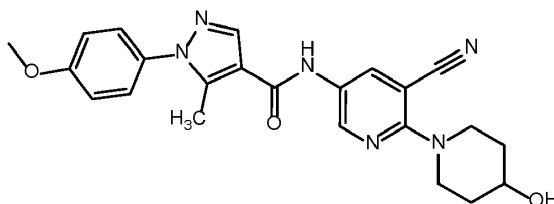
añadieron gradualmente gota a gota poli(metilhidrosiloxano) (6,38 ml), y después la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, a esto se le añadió éter dietílico (110 ml), y la mezcla se filtró a través de Celite, y después el disolvente se separó mediante destilación. Al residuo resultante se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol) para proporcionar un sólido de color pardo (6,39 g).

(4) A una solución de 1-(5-cloropiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (226 mg) del Ejemplo de referencia 2 en tolueno (5 ml) se le añadieron cloruro de tionilo (339 mg) y N,N-dimetilformamida (cantidad catalítica) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora, y a continuación el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo se separaron mediante destilación. A la mezcla de reacción resultante se le añadió piridina (5,0 ml), a continuación, una solución de un sólido (250 mg) obtenido en el ítem (3) en piridina (5,0 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, se añadieron a esto trietilamina (2,0 ml) y agua, y el sólido precipitado se filtró. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol) para proporcionar [(1-{5-[1-(5-cloropiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamido]-3-metilpiridin-2-il}piperidin-4-il)metil]éster de ácido acético (337 mg) en forma de un sólido de color rojo pálido. MS (ESI) m/z: 483 (M + H)⁺.

(5) A una solución de [(1-{5-[1-(5-cloropiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamido]-3-metilpiridin-2-il}piperidin-4 il)metil]éster de ácido acético (290 mg) en etanol (6,0 ml) y tetrahidrofurano (3,0 ml) se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,8 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 50°C durante 0,5 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a esto se le añadió agua, y a continuación el sólido precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título (231 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) (m/z): 441 (M + H)⁺.

Ejemplo 5: N-[5-ciano-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula química 59]



(1) A 2-cloro-3-cianopiridina (120 g) se le añadió una solución acuosa 3N de ácido clorhídrico (1,74 l), y la mezcla se calentó a reflujo durante 10 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se agitó enfriando con hielo durante 1 hora, y a esto se le añadió agua, y el sólido se filtró.

(2) Al sólido resultante se le añadió ácido sulfúrico concentrado (900 ml), y después se añadió ácido nítrico concentrado (95,4 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadió la solución de reacción a agua con hielo, y sólido se filtró y se lavó con agua, y después se secó para proporcionar un sólido (80,35 g).

(3) Al sólido producido (15 g) se le añadió dicloruro de fenilfosforilo (60 ml), y la mezcla se agitó a 170°C durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió la solución de reacción a una solución acuosa 0,5 N de hidróxido de sodio (600 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas, y sólido se filtró. Al sólido producido, se le añadieron agua (30 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,25 horas, y sólido se filtró, y después se secó para proporcionar un sólido (10,57 g).

(4) A una solución del sólido resultante (1,84 g) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se le añadió 4-hidroxipiperidina (2,43 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a esto se le añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación. El residuo resultante se suspendió y se lavó con una mezcla disolvente de acetato de etilo/éter diisopropílico para proporcionar 1-(3-ciano-5-nitropiridin-2-il)piperidin-4-ol (1,9 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,53-1,46 (2H, m), 1,86-1,89 (2H, m), 3,63-3,68 (2H, m), 3,71-3,85 (1H, m), 4,20 - 4,27 (2H, m), 4,88 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,80 (1H, d, J = 3,6 Hz), 9,09 (1H, d, J = 3,6 Hz).

(5) A una solución de 1-(3-ciano-5-nitropiridin-2-il)piperidin-4-ol (3,25 g) en piridina (16 ml) se le añadió cloruro de benzoilo (2,02 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadió a esto agua, y a continuación el sólido precipitado se filtró para proporcionar un sólido de color amarillo (4,65 g).

(6) A una solución del sólido resultante (4,61 g) en tetrahidrofurano (50 ml) y metanol (10 ml) se le añadió paladio sobre carbono al 10% (200 mg), y la mezcla se agitó bajo un flujo de gas hidrógeno a temperatura

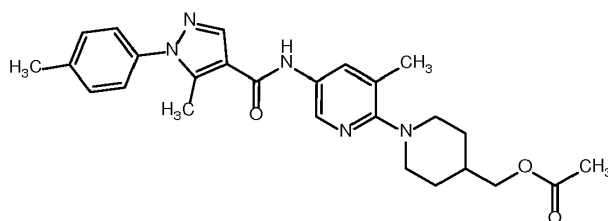
ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró a través de Celite, y después el disolvente se separó mediante destilación. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo) para proporcionar un sólido (4,0 g).

(7) La mezcla de reacción (276 mg) obtenida mediante reacción y tratamiento utilizando ácido 1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico del Ejemplo de referencia 11 en lugar de ácido 5-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico de una manera similar al ejemplo de referencia 1(3) se añadió a una solución de un sólido (323 mg) obtenido en el ítem (6) en piridina enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 0,25 horas, y después se añadió a esto trietilamina (122 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se sometió a tratamiento posterior, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar un sólido (500 mg).

(8) A una solución del sólido resultante (500 mg) en etanol (8,0 ml) se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 55°C durante 1,5 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a esto se le añadió agua, y a continuación el sólido precipitado se filtró. El sólido resultante se suspendió y se lavó con etanol para proporcionar el compuesto del título (352 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) (m/z): 433 (M + H)⁺.

Ejemplo 6: [(1-{3-metil-5-[5-metil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-4-carboxamido]piridin-2-il}piperidin-4-il)metil]ester de ácido acético

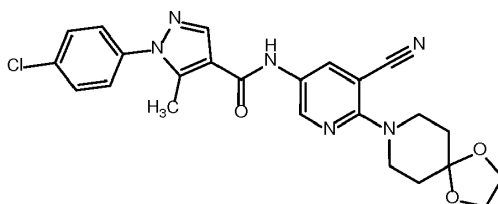
[Fórmula química 60]



En el Ejemplo 4(4), el ácido 5-metil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (205 mg) del Ejemplo de referencia 5 se utilizó en lugar de ácido 1-(5-cloropiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (241 mg) en forma de un color rojo pálido. MS (ESI) m/z: 462 (M + H)⁺.

Ejemplo 7: 1-(4-clorofenil)-N-[5-ciano-6-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-il)piridin-3-il]-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula química 61]

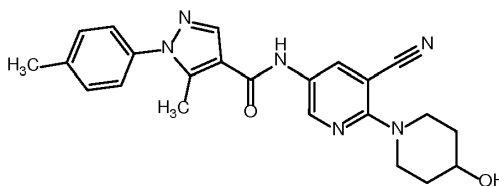


(1) A una solución del nitrilo del ácido 5-bromo-2-cloronicotínico (6,52 g) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se le añadieron 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decano (5,0 g) y carbonato de potasio (4,83 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80°C durante 1,5 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a esto se le añadió agua, y después la mezcla se filtró para proporcionar un sólido (9,65 g).

(2) Una solución de amiduro de ácido 1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (389 mg) del Ejemplo de referencia 22, el sólido obtenido en el ítem (1) (487 mg), yoduro de cobre (22 mg), N,N'-dimetiletildiamina (20 mg) y carbonato de potasio (415 mg) en 1,4-dioxano (2,0 ml) se agitó a 110°C durante 7 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a esto se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol), y el sólido resultante se suspendió y se lavó con etanol para proporcionar el compuesto del título (197 mg) en forma de un sólido. MS (ESI) m/z: 479 (M + H)⁺.

Ejemplo 8: N-[5-ciano-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-5-metil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula química 62]

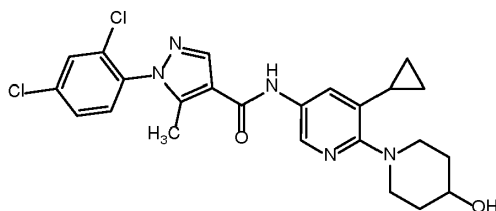


(1) A una solución del nitrilo del ácido 5-bromo-2-cloronicotínico (6,52 g) en N,N-dimetilformamida (40 ml) se le añadieron 4-piperidinol (3,64 g) y carbonato de potasio (4,14 g) a temperatura ambiente, y el mezcla se agitó a 70°C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a esto se le añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación para proporcionar un aceite.

(2) Una solución de amido de ácido 5-metil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (237 mg) del Ejemplo de referencia 21, el aceite obtenido en el ítem (1) (283 mg), yoduro de cobre (10 mg), N,N'-dimetiletildiamina (9 mg) y carbonato de potasio (277 mg) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se agitó a 110°C durante 8 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se filtró. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol), y el sólido resultante se suspendió y se lavó con etanol para proporcionar el compuesto del título (256 mg) en forma de un sólido de color de color amarillo pálido. MS (ESI) m/z: 417 (M + H)⁺.

Ejemplo 9: N-[5-ciclopropil-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-1-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

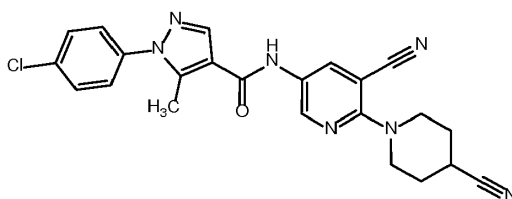
[Fórmula química 63]



A una solución de ácido 1-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (181 mg) del Ejemplo de referencia 7 en tolueno (5 ml) se le añadieron cloruro de tionilo (185 mg) y N,N-dimetilformamida (cantidad catalítica) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora, y a continuación el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo se separaron mediante destilación. A la mezcla de reacción resultante se le añadió piridina (2,5 ml), y después se añadió a esto una solución de [1-(5-amino-3-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-4-il]éster de ácido benzoico (150 mg) obtenido en el Ejemplo 1(4) en piridina (2,5 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 0,5 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadieron a esto trietilamina (5,0 ml) y agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo). A una solución del sólido resultante en etanol (10 ml) y 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió hidróxido de sodio 1 N a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 90°C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, se añadió a esto agua, y a continuación el sólido precipitado se filtró. El sólido resultante se recristalizó de etanol/agua para proporcionar el compuesto del título (45 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 486 (M + H)⁺.

Ejemplo 10: 1-(4-clorofenil)-N-[5-ciano-6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula química 64]



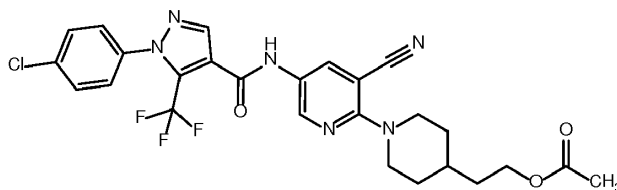
(1) A una suspensión de hidrocloreto de 4-cianopiperidina (587 mg) y carbonato de potasio (1,1 g) en N,N-dimetilformamida se le añadió nitrilo de ácido 2-cloro-5-nitronicotínico (609 mg) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a 60°C. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a esto se le añadió agua, y a continuación el sólido precipitado se filtró.

(2) A una solución del sólido resultante en tetrahidrofurano (14 ml) y metanol (7,0 ml) se le añadió paladio sobre carbono al 10%, y la mezcla se agitó bajo un flujo de gas hidrógeno a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró a través de Celite, y después el disolvente se separó mediante destilación. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 1-(5-amino-3-cianopiridin-2-il)-4-cianopiperidina (710 mg). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,81-1,84 (2H, m), 1,95-1,99 (2H, m), 3,05-3,10 (3H, m), 3,11-3,33 (2H, m), 5,30 (2H, s ancho), 7,24 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,89 (1H, d, J = 4,0 Hz).

(3) La mezcla de reacción (281 mg) obtenida haciendo reaccionar y tratando de una manera similar al Ejemplo de referencia 1(3) utilizando el ácido 1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico del Ejemplo de referencia 6 en lugar del ácido 5-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico se añadió enfriando con hielo a una solución de 1-(5-amino-3-cianopiridin-2-il)-4-cianopiperidina (228 mg) en piridina, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 0,25 horas, y después se añadió a esto trietilamina, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, a esto se le añadió agua, y el sólido precipitado se filtró, y después se suspendió y se lavó para proporcionar el compuesto del título (425 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 446 (M + H) $^+$.

Ejemplo 11: [2-(1-[5-[1-(4-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido]-3-cianopiridin-2-il]piperidin-4-il)etil]éster de ácido acético

[Fórmula química 65]



(1) A una solución de 4-piperidinetanol (3,1 g) y carbonato de potasio (3,3 g) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se le añadió enfriando con hielo nitrilo de ácido 2-cloro-5-nitronicotínico (3,7 g), y la mezcla se agitó a 55°C durante 1,5 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a esto se le añadió agua, y a continuación el sólido precipitado se filtró.

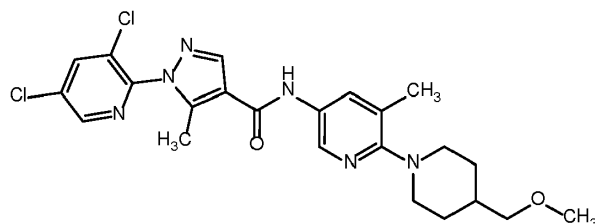
(2) A una solución del sólido en piridina resultado (30 ml) se le añadió anhídrido acético (1,63 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura. Después de la finalización de la reacción, se añadió a esto agua, y a continuación el sólido precipitado se filtró.

(3) A una solución del sólido resultante en 1,4-dioxano (30 ml) y metanol (20 ml) se le añadió paladio sobre carbono al 10% a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó bajo un flujo de gas hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró a través de Celite, y el disolvente se separó mediante destilación, y a continuación se suspendió la resultante y se lavó con metanol para proporcionar un sólido (4,91 g).

(4) La mezcla de reacción (408 mg) obtenida haciendo reaccionar y tratando de una manera similar al Ejemplo de referencia 1(3) utilizando el ácido 1-(4-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico del Ejemplo de referencia 8 en lugar del ácido 5-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico se añadió enfriando con hielo a una solución del sólido obtenido en el ítem (3) (346 mg) en piridina (6,0 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 0,25 horas, y después se añadió a esto trietilamina, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, a esto se le añadió agua, y el sólido precipitado se filtró, y después se suspendió y se lavó para proporcionar el compuesto del título (489 mg) en forma de un sólido. MS (ESI) m/z: 561 (M + H) $^+$.

Ejemplo 12: 1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-N-{6-[4-(1-metoximetil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il}-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula química 66]



(1) A una solución de 2-cloro-3-metil-5-nitropiridina (7,49 g) en N,N-dimetilformamida (43 ml) se le añadieron 4-piperidinmetanol (5,0 g) y carbonato de potasio (12 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a esto se le añadió agua, y a continuación el sólido precipitado se filtró para proporcionar un sólido de color amarillo (10,2 g).

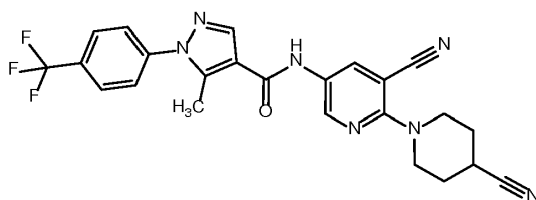
(2) A una solución del sólido resultante (4,1 g) en N,N-dimetilformamida (16 ml) se le añadió hidruro de sodio (783 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 0,5 horas. A continuación, se añadió a esto yoduro de metilo (3,1 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora, y después se añadió a esto yoduro de metilo adicional (3,1 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a esto se le añadió agua, y la mezcla se filtró para proporcionar un sólido (4,33 g).

(3) A una solución del sólido resultante (4,33 g) en tetrahidrofurano (65 ml) se le añadieron a temperatura ambiente acetato de paladio (II) (366 mg) y una solución acuosa (16 ml) de fluoruro de potasio (3,79 g), y a continuación, se añadió gota a gota gradualmente poli(metilhidrosiloxano) (3,9 ml), y después la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, a esto se le añadió éter dietílico (65 ml), y la mezcla se filtró a través de Celite, y después el disolvente se separó mediante destilación. Al residuo resultante se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol) para proporcionar un cuerpo viscoso de color pardo (2,27 g).

(4) A una solución de ácido 1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (256 mg) del Ejemplo de referencia 3 en tolueno (5,0 ml) se le añadieron cloruro de tionilo (336 mg) y N,N-dimetilformamida (cantidad catalítica) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora, y a continuación el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo se separaron mediante destilación. A la mezcla de reacción resultante se le añadió piridina (5,0 ml), y después se añadió a esto una solución de un cuerpo viscoso (250 mg) obtenido en el ítem (3) en piridina (5,0 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, se añadieron a esto trietilamina (2,0 ml) y agua, y después la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol) para proporcionar el compuesto del título (394 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 489 (M + H)⁺.

Ejemplo 13: N-[5-ciano-6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-5-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida

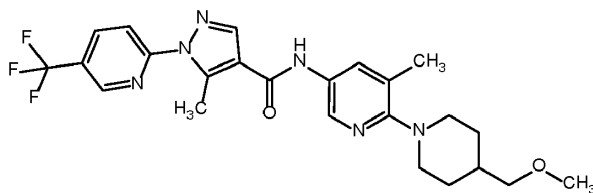
[Fórmula química 67]



En el Ejemplo 10, el ácido 5-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico del Ejemplo de referencia 10 se utilizó en lugar del ácido 1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. MS (ESI) m/z: 480 (M + H)⁺.

Ejemplo 14: N-[6-[4-(1-metoximetil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il]-5-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida

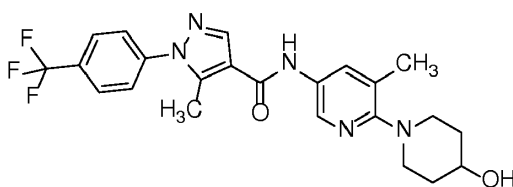
[Fórmula química 68]



En el Ejemplo 12, el ácido 5-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (255 mg) del Ejemplo de referencia 1(2) se utilizó en lugar del ácido 1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (391 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 489 (M + H)⁺.

Ejemplo 15: N-[6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metilpiridin-3-il]-5-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida

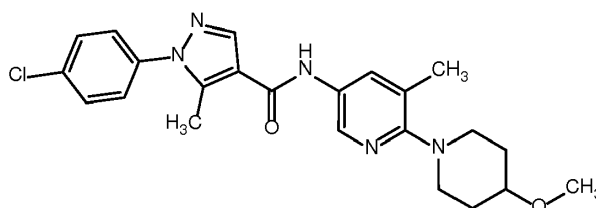
[Fórmula química 69]



A una solución de un cuerpo viscoso (410 mg) obtenido en el Ejemplo 2(3) en piridina (6 ml) se le añadió cloruro de ácido enfriando con hielo (418 mg) que se preparó a partir del ácido 5-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico descrito en el Ejemplo de referencia 10 de una manera similar al método descrito en el Ejemplo de referencia 1(3), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. A la solución de reacción se le añadió trietilamina (1,2 equivalentes), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, y el sólido precipitado se filtró y se lavó con etanol. Al sólido resultante se le añadieron etanol (8 ml), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,6 ml) y tetrahidrofurano (4 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 1,5 horas. A presión reducida, el etanol y el tetrahidrofurano de la solución de reacción se separaron mediante destilación, y el resultante se extrajo con acetato de etilo, y después la capa orgánica se concentró. El residuo resultante se lavó con etanol para proporcionar el compuesto del título (444 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 460 (M + H)⁺.

Ejemplo 16: 1-(4-clorofenil)-N-[6-(4-metoxipiperidin-1-il)-5-metilpiridin-3-il]-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula química 70]



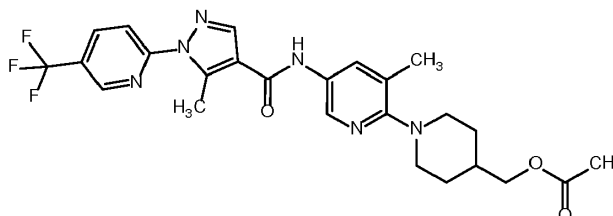
(1) Se añadieron 2-bromo-3-metil-5-nitropiridina (10 g), 4-hidroxipiperidina (5,6 g) y carbonato de potasio (6,4 g) a N,N-dimetilformamida (30 ml), y la mezcla se agitó a 70°C durante 3 horas, y a continuación, la solución de reacción se trató con agua, y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida para proporcionar 1-(3-metil-5-nitropiridin-2-il)piperidin-4-ol (1,10 g). MS (ESI) m/z: 238 (M + H)⁺.
 (2) Se añadió 1-(3-metil-5-nitropiridin-2-il)piperidin-4-ol (1,10 g) a tetrahidrofurano (10 ml) para proporcionar una solución, y a esto se le añadió hidruro de potasio al 30% (0,62 g), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación, se añadió a esto yoduro de metilo (0,79 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La solución de reacción se trató con agua, y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se separó y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano) para proporcionar 2-(4-metoxipiperidin-1-il)-3-metil-5-nitropiridina (190 mg). MS (ESI) m/z: 252 (M + H)⁺.
 (3) Se añadieron 2-(4-metoxipiperidin-1-il)-3-metil-5-nitropiridina (190 mg), cloruro férrico (III) (100 mg), y

carbón activado (300 mg) a metanol (5 ml), y a esto se le añadió hidrazina acuosa al 80% (100 mg) en un disolvente sometido a reflujo, y la mezcla se agitó durante 3 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celite, el producto filtrado se concentró, y el residuo se recrystalizó en metanol acuoso para proporcionar un sólido de color pardo (100 mg).

5 (4) Se añadió ácido 1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (107 mg) del Ejemplo de referencia 6 a tolueno (2 ml), y a esto se le añadió cloruro de tionilo (100 mg), y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. Al residuo se le añadió una solución
10 del sólido de color pardo obtenido en el ítem (3) (100 mg) en piridina (10 ml), y la mezcla se agitó a 40°C durante 2 horas. La solución de reacción se trató con trietilamina y agua, y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se separó y se purificó mediante cromatografía en columna (cloroformo:metanol) para proporcionar el compuesto del título (90 mg) en forma de un sólido de color de color amarillo pálido. MS (ESI) m/z: 440 (M + H)⁺.

15 Ejemplo 17: {[1-(3-metil-5-{5-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamido}piridin-2-il)piperidin-4-il]metil}éster de ácido acético

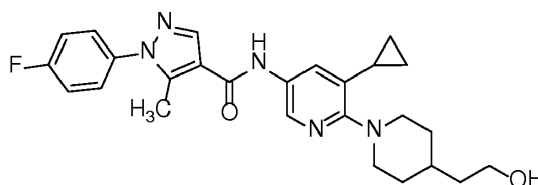
[Fórmula química 71]



20 En el Ejemplo 4(4), el ácido 5-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (257 mg) del Ejemplo de referencia 1(2) se utilizó en lugar del ácido 1-(5-cloropiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (430 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 517 (M + H)⁺.

25 Ejemplo 18: N-{5-ciclopropil-6-[4-(2-hidroxietyl)piperidin-1-il]piridin-3-il}-1-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula química 72]



30 (1) A una solución de 3-bromo-2-cloro-5-nitropiridina (4,75 g) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se le añadieron 4-piperidinetanol (3,1 g) y carbonato de potasio (3,3 g), y la mezcla se agitó con temperatura de calentamiento de 0°C a 60°C. A la solución de reacción se le añadió agua, y el sólido precipitado se filtró (6,7 g).

(2) A una solución del sólido resultante (6,6 g) en cloruro de metileno (50 ml) y trietilamina (2,43 g) se le añadió cloruro de benzoilo (3,09 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó enfriando con hielo durante 2 horas. La
35 solución de reacción se concentró a presión reducida, y a esto se le añadió agua, y sólido se filtró. A esto se añadió etanol (30 ml), y la mezcla se suspendió y se lavó con calentamiento para proporcionar un sólido (8,2 g).

(3) A una solución del sólido resultante (4,35 g) en agua (3 ml) y tolueno (36 ml) se le añadieron ácido ciclopropilborónico (1,12 g), fosfato tripotásico (7,43 g) y diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio (II) (369 mg), y la
40 mezcla se agitó a 98°C durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y concentrado. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo) para proporcionar un sólido (3,29 g).

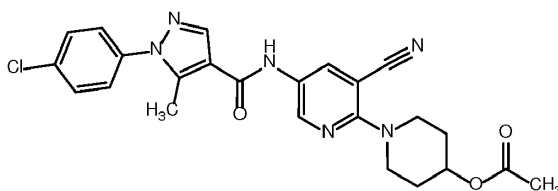
(4) A una solución del sólido resultante (3,25 g) en tetrahydrofurano (15 ml) y metanol (15 ml) se le añadió paladio sobre carbono al 10% (500 mg), y la mezcla se agitó en hidrógeno a temperatura ambiente durante 3
45 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celite y se concentró, y después se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar un cuerpo viscoso (2,85 g).

(5) A una solución del cuerpo viscoso resultante (400 mg) en piridina (6 ml) se le añadió cloruro de ácido (286 mg) que se preparó a partir del ácido 1-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico del Ejemplo de referencia

4 de una manera similar al método del Ejemplo de referencia 1 (3) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 minutos a la misma temperatura. A la solución de reacción se añadió trietilamina (1,2 equivalentes), y la mezcla se agitó durante 2 horas con calentamiento gradual de una temperatura de 0°C a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió agua, y el sólido precipitado se filtró y se lavó con etanol. Al residuo resultante se añadieron etanol (8 ml) y solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1 ml), y la mezcla se agitó a 65°C durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió agua, y el sólido precipitado se filtró. El sólido resultante se recristalizó en etanol para proporcionar el compuesto del título (246 mg) en forma de un sólido. MS (ESI) m/z: 464 (M + H)⁺.

10 Ejemplo 19: (1-{5-[1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamido]-3-cianopiridin-2-il}piperidin-4-il)éster de ácido acético

[Fórmula química 73]



15 (1) A una solución de 4-piperidol (2,43 g) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se le añadió nitrilo de ácido 2-cloro-5-nitronicotínico (1,84 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a esto se le añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación. El residuo resultante se suspendió y se lavó con una mezcla disolvente de acetato de etilo/éter diisopropílico para proporcionar un sólido de color amarillo pálido (1,9 g).

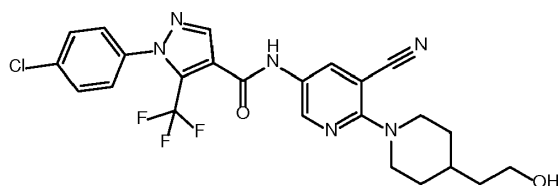
20 (2) A una solución del sólido resultante (1,9 g) en diclorometano (30 ml) se le añadió trietilamina (1,22 ml), anhídrido acético (0,66 ml) y 4-dimetilaminopiridina (cantidad catalítica) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a durante la noche temperatura ambiente. A continuación, se añadieron a esto trietilamina (1,22 ml) y anhídrido acético (0,66 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadió a esto agua, y después la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol) para proporcionar un sólido de color amarillo (1,48 g).

30 (3) A una solución del sólido resultante (1,4 g) en tetrahidrofurano (15 ml) y etanol (5,0 ml) se le añadió paladio sobre carbono al 10% (150 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó bajo un flujo de gas hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró a través de Celite, y después el disolvente se separó mediante destilación.

35 (4) Una mezcla de reacción (561 mg) que se obtuvo haciendo reaccionar y tratando de la manera similar a la del Ejemplo de referencia 1(3) mediante el uso de ácido 1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico del Ejemplo de referencia 6 en lugar del ácido 5-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico se añadió a una solución del residuo resultante obtenido en el ítem (3) en diclorometano (15 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 0,25 horas, y después se añadió a esto trietilamina, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, a esto se le añadió agua, y el sólido precipitado se filtró. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol), y después se suspendió y se lavó con etanol para proporcionar el compuesto del título (876 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 479 (M + H)⁺.

45 Ejemplo 20: 1-(4-clorofenil)-N-{5-ciano-6-[4-(2-hidroxiethyl)piperidin-1-il]piridin-3-il}-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula química 74]

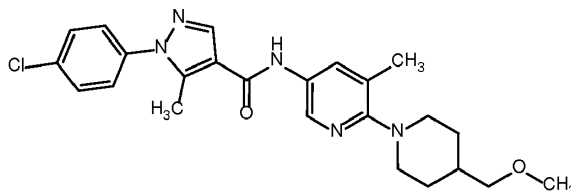


El [2-(1-{5-[1-(4-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido]-3-cianopiridin-2-il}piperidin-4-il)etil]éster de

ácido acético (450 mg) del Ejemplo 11 se utilizó en lugar de [(1-{5-[1-(5-cloropiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamido]-3-metilpiridin-2-il}piperidin-4-il)metil]éster de ácido acético en el Ejemplo 4(5) que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (416 mg) en forma de un sólido. MS (ESI) m/z: 519 (M + H)⁺.

5 Ejemplo 21: 1-(4-clorofenil)-N-{6-[4-(1-metoximetil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il}-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

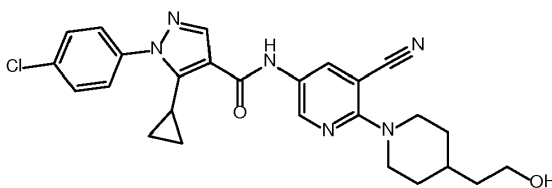
[Fórmula química 75]



10 El ácido 1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (223 mg) del Ejemplo de referencia 6 se utilizó en lugar del ácido 1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico en el Ejemplo 12 que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (386 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 454 (M + H)⁺.

15 Ejemplo 22: 1-(4-clorofenil)-N-{5-ciano-6-[4-(2-hidroxi-etil)piperidin-1-il]piridin-3-il}-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxamida

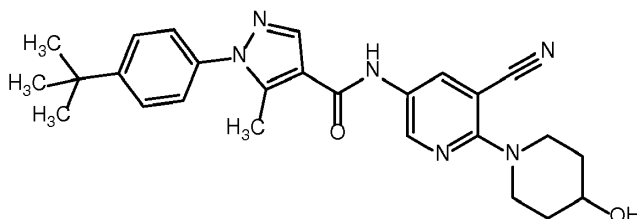
[Fórmula química 76]



20 El ácido 1-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxílico (309 mg) del Ejemplo de referencia 12 se utilizó en lugar del ácido 1-(4-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico en el Ejemplo 11(4), que se hizo reaccionar y se trató de la manera similar al Ejemplo 11(4) y el Ejemplo 20 para proporcionar el compuesto del título (440 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 491 (M + H)⁺.

25 Ejemplo 23: 1-(4-terc-butilfenil)-N-[5-ciano-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

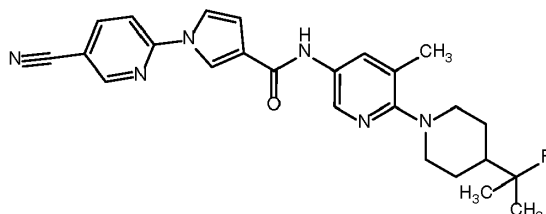
[Fórmula química 77]



30 El ácido 1-(4-terc-butilfenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (377 mg) del Ejemplo de referencia 13 se utilizó en lugar del ácido 1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico del Ejemplo 5 que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (429 mg) en forma de un sólido. MS (ESI) m/z: 458 (M + H)⁺.

35 Ejemplo 24: 1-(5-cianopiridin-2-il)-N-{6-[4-(1-fluoro-1-metiletil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il}-1H-pirrol-3-carboxamida

[Fórmula química 78]



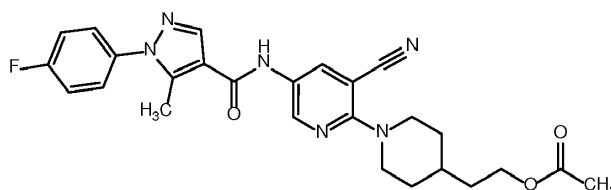
(1) A una solución de 2-cloro-3-metil-5-nitropiridina (6,02 g) en N,N-dimetilformamida se le añadieron (35 ml) de 2-(4-piperidinil)-2-propanol (5,0 g) y carbonato de potasio (9,65 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80°C durante 6 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a esto se le añadió agua, y a continuación el sólido precipitado se filtró para proporcionar un sólido de color amarillo (9,09 g).

(2) A una solución del sólido resultante (5,46 g) en diclorometano (40 ml) se le añadió gota a gota enfriando con hielo trifluoruro de dietilaminoazufre (3,47 g), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 0,5 horas. Después de la finalización de la reacción, a la mezcla se añadió lentamente gota a gota una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio, y después la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación. A una solución del residuo resultante en tetrahidrofurano (80 ml) se le añadieron una solución acuosa (20 ml) de acetato de paladio (II) (439 mg) y fluoruro de potasio (4,54 g) a temperatura ambiente, ya esto se le añadió lentamente gota a gota poli(metilhidrosiloxano) (4,7 ml), y después la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, a la mezcla se le añadió éter dietílico (80 ml), y la mezcla se filtró a través de Celite, y después el disolvente se separó mediante destilación. Al residuo resultante se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol) para proporcionar un sólido de color blanco (3,42 g).

(3) A una solución de ácido 1-(5-cianopiridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico (200 mg) del Ejemplo de referencia 14 en tolueno (5 ml) se le añadieron cloruro de tionilo (335 mg) y N,N-dimetilformamida (cantidad catalítica) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora, y a continuación el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo se separaron mediante destilación. A la mezcla de reacción resultante se le añadió piridina (5,0 ml), y después se añadió a esto una solución del sólido (236 mg) obtenido en el ítem (2) en piridina (5,0 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, a la mezcla se le añadieron trietilamina (2,0 ml) y agua, y el sólido precipitado se filtró. El sólido resultante se suspendió y se lavó con etanol para proporcionar el compuesto del título (289 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 447 (M + H)⁺.

Ejemplo 25: [2-(1-{3-ciano-5-[1-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamido]piridin-2-il}piperidin-4-il)etil]éster de ácido acético

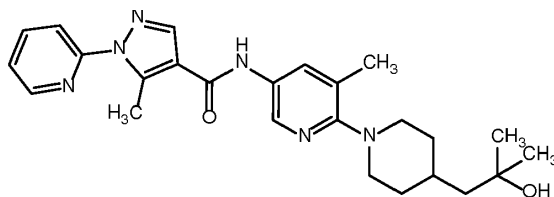
[Fórmula química 79]



En el Ejemplo 11 (4), el ácido 1-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (315 mg) del Ejemplo de referencia 4 se utilizó en lugar del ácido 1-(4-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (544 mg) en forma de un sólido. MS (ESI) m/z: 491 (M + H)⁺.

Ejemplo 26: N-{6-[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il}-5-metil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula química 80]



(1) A una solución de 2-bromo-3-metil-5-nitropiridina (3,17 g) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se le añadieron acetato de 4-piperidinetilo (2,5 g) y carbonato de potasio (4,04 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80°C durante 6 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y después se añadió a esto agua, y a continuación el sólido precipitado se filtró para proporcionar un sólido de color amarillo (3,31 g).

(2) A una solución del sólido resultante (3,31 g) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió una solución acuosa (20 ml) de acetato de paladio (II) (484 mg) y fluoruro de potasio (2,5 g) a temperatura ambiente, y a esto se le añadió lentamente gota a gota poli(metilhidrosiloxano) (2,6 ml), y después la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, a la mezcla se le añadió éter dietílico (50 ml), y la mezcla se filtró a través de Celite, y después el disolvente se separó mediante destilación. Al residuo resultante se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol) para proporcionar un cuerpo viscoso.

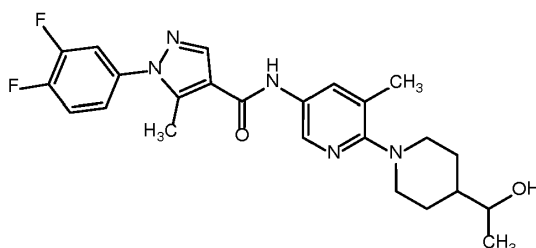
(3) A una solución del cuerpo viscoso resultante en piridina (10 ml) se le añadió anhídrido acético (5,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, a la mezcla se le añadió agua, y a continuación el sólido precipitado se filtró. A una solución del sólido resultante en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió gota a gota una solución 1,06 M de bromuro de metilmagnesio en tetrahidrofurano (41 ml) a 80°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a esto se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación.

(4) A una solución del residuo resultante en metanol (165 ml) y tetrahidrofurano (55 ml) se le añadieron agua (110 ml) e hidróxido de litio (45,2 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 90°C durante 5 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se separó mediante destilación, y a continuación el producto resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol) para proporcionar 1-[1-(5-amino-3-metilpiridin-2-il)piperidin-4-il]-2-metil-2-ol en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 264 (M + H)⁺.

(5) A una solución de ácido 5-metil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg) del Ejemplo de referencia 18 en tolueno (7,5 ml) se le añadieron cloruro de tionilo (239 mg) y N,N-dimetilformamida (cantidad catalítica) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora, y a continuación el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo se separaron mediante destilación. A la mezcla de reacción resultante se le añadió piridina (3,5 ml), y después se añadió a esto una solución de 1-[1-(5-amino-3-metilpiridin-2-il)piperidin-4-il]-2-metilpropan-2-ol (177 mg) en piridina (4,0 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, a la mezcla se le añadieron trietilamina (2,0 ml) y agua, y el sólido precipitado se filtró. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol) proporcionó el compuesto del título (224 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 449 (M + H)⁺.

Ejemplo 27: 1-(3,4-difluorofenil)-N-{6-[4-(1-hidroxiethyl)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il}-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula química 81]



(1) A una solución de 1-Boc-4-piperidinaldehído (1,87 g) en tetrahidrofurano (18 ml) se le añadió gota a gota una solución 1,06 M de bromuro de metilmagnesio en tetrahidrofurano (9,6 ml) a -78°C , y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a esto se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación. A una solución del residuo resultante en acetato de etilo (18 ml) se le añadió una solución 4 N de ácido clorhídrico/acetato de etilo (18 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, el exceso de ácido clorhídrico y el disolvente se separaron mediante destilación. A una solución del residuo resultante en N,N-dimetilformamida (9,0 ml) se le añadieron adicionalmente 2-bromo-3-metil-5-nitropiridina (1,9 g) y carbonato de potasio (1,94 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a esto se le añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación.

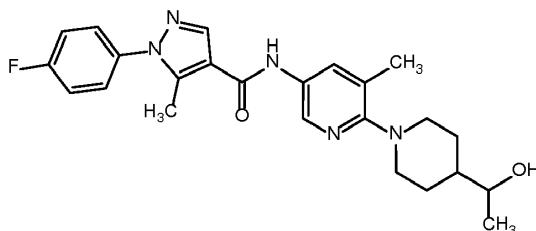
(2) A una solución del residuo resultante en piridina (11,2 ml) se le añadió anhídrido acético (5,6 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, y a continuación se agitó a 50°C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a esto se le añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación. A continuación, a una solución del residuo resultante en tetrahidrofurano (28 ml) se le añadió una solución acuosa (5,4 ml) de acetato de paladio (II) (124 mg) y fluoruro de potasio (640 mg) a temperatura ambiente, y se añadió lentamente a la misma gota a gota poli(metilhidrosiloxano) (0,7 ml), y después la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, a la mezcla se le añadió éter dietílico (28 ml), y la mezcla se filtró a través de Celite, y después el disolvente se separó mediante destilación. Al residuo resultante se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol) para proporcionar un cuerpo viscoso de color pardo.

(3) A una solución de ácido 1-(3,4-difluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (170 mg) del Ejemplo de referencia 16 en tolueno (7,0 ml) se le añadieron cloruro de tionilo (231 mg) y N,N-dimetilformamida (cantidad catalítica) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora, y a continuación el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo se separaron mediante destilación. A la mezcla de reacción resultante se le añadió piridina (3,5 ml), y después se añadió a esto una solución del cuerpo viscoso (180 mg) obtenido en el ítem (2) en piridina (3,5 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, a la mezcla se añadieron trietilamina (2,0 ml) y agua, y el sólido precipitado se filtró.

(4) A una solución del sólido resultante en etanol (6,5 ml) y tetrahidrofurano (6,5 ml) se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (13 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a esto se le añadió agua, y a continuación el sólido precipitado se filtró. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice alcalina (n-hexano:acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (137 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 456 (M + H)⁺.

Ejemplo 28: 1-(4-fluorofenil)-N-{6-[4-(1-hidroxietil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il}-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

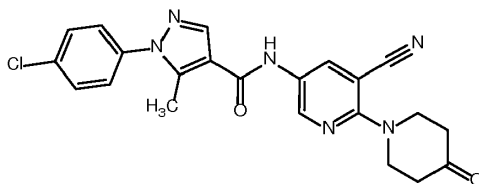
[Fórmula química 82]



En el Ejemplo 27, el ácido 1-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (166 mg) del Ejemplo de referencia 4 se utilizó en lugar del ácido 1-(3,4-difluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (109 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 438 (M + H)⁺.

Ejemplo 29: 1-(4-clorofenil)-N-[5-ciano-6-(4-oxopiperidin-1-il)piridin-3-il]-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

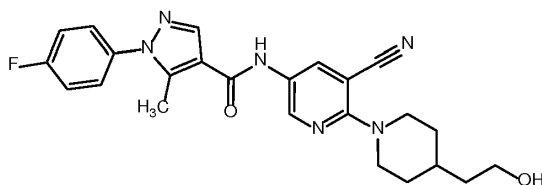
[Fórmula química 83]



A la 1-(4-clorofenil)-N-[5-ciano-6-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-il)piridin-3-il]-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (400 mg) del Ejemplo 7 se le añadieron ácido acético (6,0 ml) y una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (1,5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 75°C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a esto se le añadieron hidróxido de sodio 1 N y agua, y el sólido precipitado se filtró. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol), y después se suspendió y se lavó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (268 mg) en forma de un sólido. MS (ESI) m/z: 435 (M + H)⁺.

Ejemplo 30: N-[5-ciano-6-[4-(2-hidroxiethyl)piperidin-1-il]piridin-3-il]-1-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

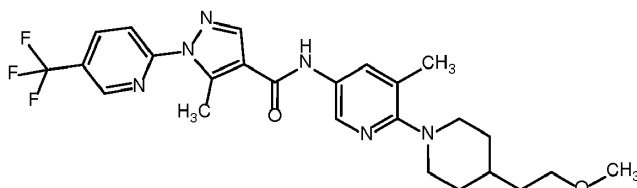
[Fórmula química 84]



En el Ejemplo 4(5), el [2-(1-{5--3-ciano [1-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamido]piridin-2-il}piperidin-4-il)etil]éster de ácido acético (491 mg) del Ejemplo 25 se utilizó en lugar de [(1-{5-[1-(5-cloropiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamido]-3-metilpiridin-2-il}piperidin-4-il)metil]éster ácido acético que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (395 mg) en forma de un sólido. MS (ESI) m/z: 449 (M + H)⁺.

Ejemplo 31: N-[6-[4-(2-metoxiethyl)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il]-5-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida

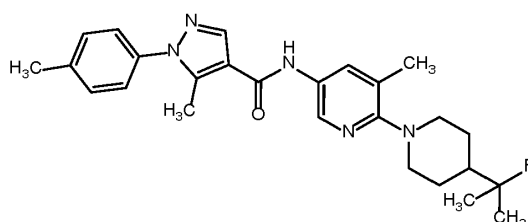
[Fórmula química 85]



En el Ejemplo 3, el ácido 5-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (544 mg) del Ejemplo de referencia 1(2) se utilizó en lugar del ácido 1-(5-cloropiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (507 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 503 (M + H)⁺.

Ejemplo 32: N-[6-[4-(1-fluoro-1-metiletil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il]-5-metil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula química 86]

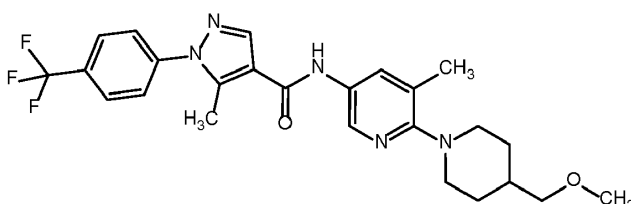


En el Ejemplo 24, el ácido 5-metil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (172 mg) del Ejemplo de referencia 5 se utilizó en lugar del ácido 1-(5-cianopiridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (315 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 450 (M + H)⁺.

5

Ejemplo 33: N-[6-[4-(1-metoximetil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il]-5-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula química 87]



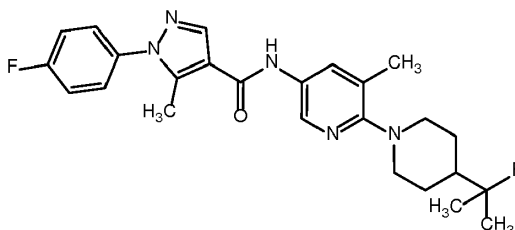
10

En el Ejemplo 12, el ácido 5-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico (255 mg) del Ejemplo de referencia 10 se utilizó en lugar del ácido 1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (423 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 488 (M + H)⁺.

15

Ejemplo 34: N-[6-[4-(1-fluoro-1-metiletil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il]-1-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula química 88]



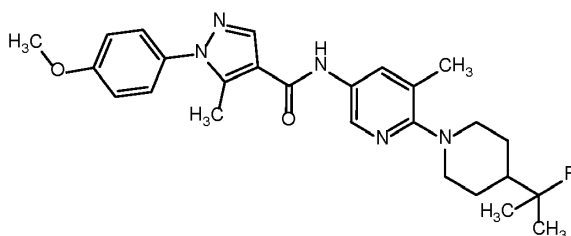
20

En el Ejemplo 24, el ácido 1-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (175 mg) del Ejemplo de referencia 4 se utilizó en lugar del ácido 1-(5-cianopiridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (316 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 454 (M + H)⁺.

25

Ejemplo 35: N-[6-[4-(1-fluoro-1-metiletil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il]-1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula química 89]



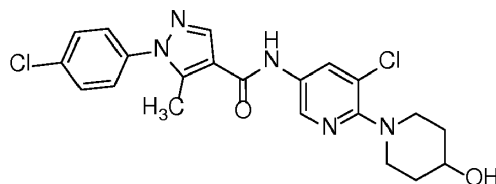
30

En el Ejemplo 24, el ácido 1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (185 mg) del Ejemplo de referencia 11 se utilizó en lugar del ácido 1-(5-cianopiridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (295 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 466 (M + H)⁺.

35

Ejemplo 36: N-[5-cloro-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula química 90]



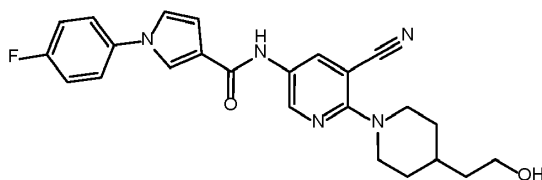
(1) A una solución de 2,3-dicloropiridina (1,48 g) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió 4-piperidinol (2,23 g), y la mezcla se agitó de 80°C a 90°C durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadieron agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y después se concentró para proporcionar un cuerpo viscoso (1,76 g).

(2) A una solución del cuerpo viscoso resultante (1,75 g) en ácido acético (6 ml) se le añadió perbromuro de bromuro de piridinio (3,16 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio, y después se concentró. Se llevó a cabo la cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo) para proporcionar 1-(5-bromo-3-cloropiridin-2-il)piperidin-4-ol (1,4 g) en forma de un cuerpo viscoso.

(3) A una solución de 1-(5-bromo-3-cloropiridin-2-il)piperidin-4-ol (321 mg) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se le añadieron amiduro de ácido 1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (286 mg) del Ejemplo de referencia 22, yoduro de cobre (I) (16 mg), N,N'-dimetiletilendiamina (15 mg) y carbonato de potasio (304 mg), y la mezcla se agitó a 110°C durante 7 horas. Después de la finalización de la reacción, a la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, y a continuación el sólido resultante se suspendió y se lavó con etanol para proporcionar el compuesto del título (300 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS (ESI) m/z: 446 (M + H)⁺.

Ejemplo 37: N-{5-ciano-6-[4-(2-hidroxiethyl)piperidin-1-il]piridin-3-il}-1-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxamida

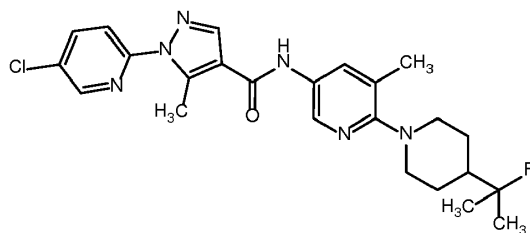
[Fórmula química 91]



En el Ejemplo 11(4), el ácido 1-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (437 mg) del Ejemplo de referencia 23 se utilizó en lugar del ácido 1-(4-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar al Ejemplo 11 (4) y el Ejemplo 30 para proporcionar el compuesto del título (612 mg) en forma de un sólido. MS (ESI) m/z: 434 (M + H)⁺.

Ejemplo 38: 1-(5-cloropiridin-2-il)-N-{6-[4-(1-fluoro-1-metiletil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il}-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

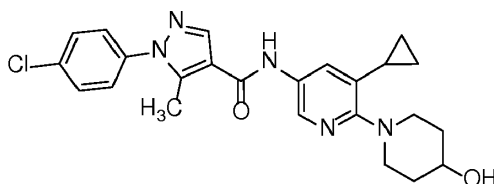
[Fórmula química 92]



En el Ejemplo 24, el ácido 1-(5-cloropiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (189 mg) del Ejemplo de referencia 2 se utilizó en lugar del ácido 1-(5-cianopiridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (276 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 471 (M + H)⁺.

Ejemplo 39: 1-(4-clorofenil)-N-[5-ciclopropil-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

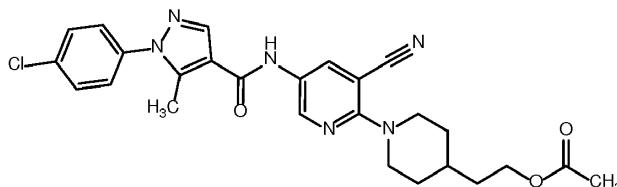
[Fórmula química 93]



- 5 (1) A una solución de 3-bromo-2-cloro-5-nitropiridina (2,38 g) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió 4-piperidinol (2,23 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 0,5 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, y el sólido precipitado se filtró para proporcionar un sólido de color amarillo (2,83 g).
- 10 (2) A una solución del sólido resultante de color amarillo (2,8 g) en piridina (14 ml) se le añadió cloruro de benzoilo (1,38 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 3 horas calentando gradualmente de 0°C a temperatura ambiente. A la solución de reacción se añadió adicionalmente piridina (10 ml), y a esto se le añadió cloruro de benzoilo (250 mg) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 3 horas con calentamiento gradualmente de 0°C a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió agua, y el sólido precipitado se filtró para proporcionar un sólido de color amarillo (3,1 g).
- 15 (3) A una solución del sólido resultante amarillo (1,22 g) en agua (1 ml) y tolueno (12 ml) se añadieron ácido ciclopropilborónico (335 mg), fosfato tripotásico (2,23 g) y diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio (II) (111 mg), y la mezcla se agitó a 100°C durante 2,5 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo) para proporcionar un sólido de color amarillo (980 mg).
- 20 (4) A una solución del sólido resultante de color amarillo (940 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (10 ml) se le añadió paladio sobre carbono al 10% (150 mg), y la mezcla se agitó en hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celite, se concentró, y a continuación se llevó a cabo una cromatografía en columna (n-hexano:acetato de etilo) para proporcionar una sustancia purificada (730 mg).
- 25 (5) A una solución de la sustancia purificada (715 mg) obtenida en la operación anterior en piridina (10 ml) se le añadió cloruro de ácido (543 mg) que se preparó a partir del ácido 1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico del Ejemplo de referencia 6 de una manera similar al método del Ejemplo de referencia 1(3) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 0,5 horas calentando gradualmente de la temperatura de refrigeración con hielo a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió trietilamina (1,2 equivalentes), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora adicional. A la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se concentró. El residuo resultante se suspendió y se lavó con acetato de etilo para proporcionar un sólido de color blanco (1,08 g). Al sólido producido (700 mg) se le añadieron etanol (10 ml) y una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,5 ml), y la mezcla se agitó a 90°C durante 1,5 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, y el sólido precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título (521 mg) en forma de un sólido de color blanco.
- 35 MS (ESI) m/z: 452 (M + H)⁺.

Ejemplo 40: [2-(1-{5-[1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamido]-3-cianopiridin-2-il}piperidin-4-il) etil]éster de ácido acético

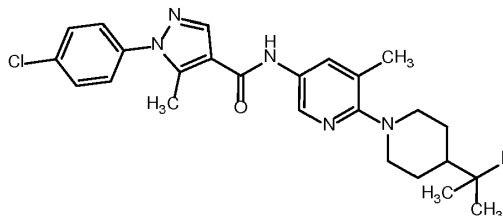
[Fórmula química 94]



- 40 Una mezcla de reacción (337 mg) que se obtuvo haciendo reaccionar y tratando de una manera similar al Ejemplo de referencia 1(3) utilizando el ácido 1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico del Ejemplo de referencia 6 en lugar del ácido 5-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico se añadió a una solución del sólido (346 mg) obtenido en el Ejemplo 11(3) en piridina (6,0 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 0,25 horas, y después se añadió a esto trietilamina, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la finalización de la reacción, a la mezcla se le añadió agua, y el sólido precipitado se filtró, y después se suspendió y se lavó con etanol para proporcionar el compuesto del título (590 mg) en forma de un sólido. MS (ESI) m/z: 507 (M + H)⁺.
- 45

Ejemplo 41: 1-(4-clorofenil)-N-{6-[4-(1-fluoro-1-metiletil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il}-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

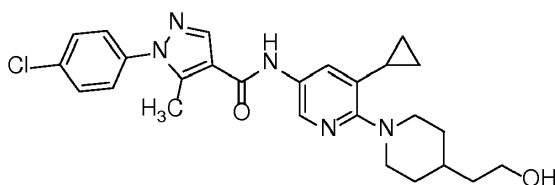
[Fórmula química 95]



5 En el Ejemplo 24, el ácido 1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (188 mg) del Ejemplo de referencia 6 se utilizó en lugar del ácido 1-(5-cianopiridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (355 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 470 (M + H)⁺.

10 Ejemplo 42: 1-(4-clorofenil)-N-{5-ciclopropil-6-[4-(2-hidroxi)etil]piperidin-1-il}piridin-3-il}-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

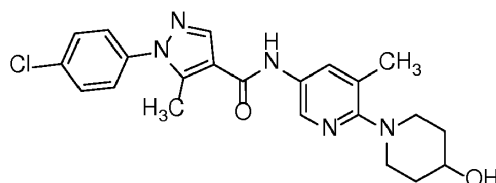
[Fórmula química 96]



15 A una solución de un cuerpo viscoso (400 mg) obtenido en el Ejemplo 18(4) en piridina (6 ml) se le añadió enfriando con hielo el cloruro de ácido (307 mg) que se preparó partir de ácido 1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico del Ejemplo de referencia 6 de una manera similar al método del Ejemplo de referencia 1(3), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, y el sólido precipitado se filtró y se suspendió y se lavó con etanol. Al sólido resultante se añadieron etanol (8 ml) y una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,5 ml), y la mezcla se agitó a 65°C durante 1 hora. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se filtró. Al sólido resultante se le añadió etanol (2 ml), y la mezcla se suspendió y se lavó con calentamiento para proporcionar el compuesto del título (384 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 480 (M + H)⁺.

25 Ejemplo 43: 1-(4-clorofenil)-N-[6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metilpiridin-3-il]-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

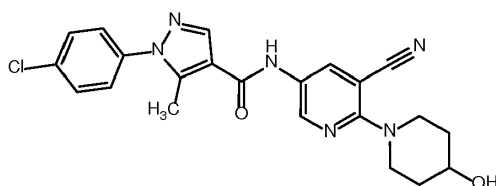
[Fórmula química 97]



30 A una solución de un cuerpo viscoso (405 mg) obtenido en el Ejemplo 2(3) en piridina (6 ml) se le añadió enfriando con hielo el cloruro de ácido (365 mg) que se preparó a partir del ácido 1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico del Ejemplo de referencia 6 de una manera similar al método del Ejemplo de referencia 1(3), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. A la solución de reacción se le añadió trietilamina (1,2 equivalentes), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, y el sólido precipitado se filtró. Al sólido resultante se le añadieron etanol (8 ml) y solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,6 ml), y la mezcla se agitó a 65°C durante 15 minutos. A la solución de reacción se añadió tetrahidrofurano (4 ml), y la mezcla se agitó a 65°C durante 1 hora adicional. A la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se concentró. El residuo resultante se suspendió y se lavó con etanol para proporcionar el compuesto del título (414 mg) en forma de un sólido. MS (ESI) m/z: 426 (M + H)⁺.

40 Ejemplo 44: 1-(4-clorofenil)-N-[5-ciano-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

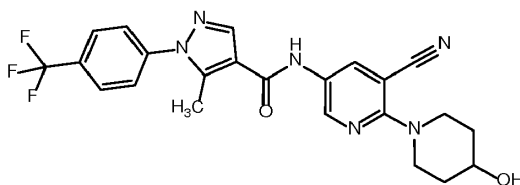
[Fórmula química 98]



5 A una solución de (1-[5-[1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamido]-3-cianopiridin-2-il]piperidin-4-il]éster de ácido acético (510 mg) del Ejemplo 19 en etanol (8,0 ml) se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,3 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 45°C durante 0,5 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a esto se le añadió agua, y a continuación el sólido precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título (410 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) (m/z): 437 (M + H)⁺.

10 Ejemplo 45: N-[5-ciano-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-5-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula química 99]

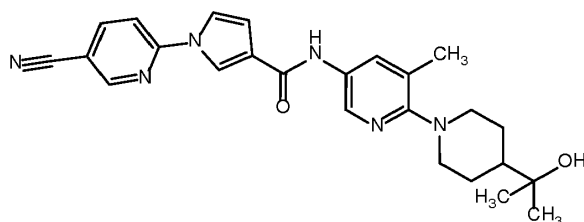


15 (1) A una solución del ácido 5-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico (550 mg) del Ejemplo de referencia 10 en dicloroetano (8,0 ml) se le añadieron cloruro de tionilo (367 mg) y N,N-dimetilformamida (cantidad catalítica), y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora, y el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo se separaron mediante destilación. A una solución de la mezcla de reacción resultante en tetrahidrofurano (3,0 ml) se le añadió una solución del sólido (573 mg) obtenido en el Ejemplo 5(6) en piridina (10 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, a la mezcla se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol) para proporcionar [1-(3-ciano-5-[5-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamido]piridin-2-il]piperidin-4-il]éster del ácido acético (504 mg) en forma de un sólido. MS (ESI) m/z: 513 (M + H)⁺.

20 (2) A una solución de [1-(3-ciano-5-[5-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamido]piridin-2-il]piperidin-4-il]éster de ácido acético (450 mg) en etanol (8,0 ml) se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,2 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y la mezcla se le añadieron una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y agua, y a continuación el sólido precipitado se filtró. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol), y después se suspendió y se lavó con etanol para proporcionar el compuesto del título (365 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) (m/z): 471 (M + H)⁺.

35 Ejemplo 46: 1-(5-cianopiridin-2-il)-N-[6-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il]-1H-pirrol-3-carboxamida

[Fórmula química 100]



40 (1) A una solución de 2-bromo-3-metil-5-nitropiridina (12,7 g) en N,N-dimetilformamida (120 ml) se le añadieron 2-(4-piperidinil)-2-propanol (8,35 g) y carbonato de potasio (16,2 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura

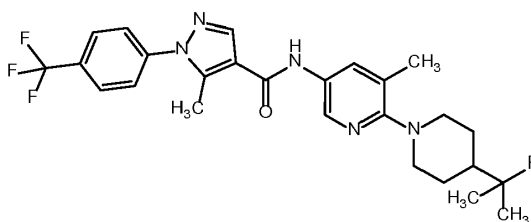
ambiente, y a esto se le añadió agua, y el sólido precipitado se filtró para proporcionar un sólido de color amarillo.

(2) A una solución del sólido resultante en tetrahidrofurano (240 ml) se le añadió una solución acuosa (60 ml) de acetato de paladio (II) (1,31 g) y fluoruro de potasio (13,5 g) a temperatura ambiente, ya esto se le añadió lentamente gota a gota poli(metilhidrosiloxano) (14 ml), y después la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, a la mezcla se le añadió éter dietílico (240 ml), y la mezcla se filtró a través de Celite, y después el disolvente se separó mediante destilación. Al residuo resultante se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (n-hexano:acetato de etilo) para proporcionar 1-[1-(5-amino-3-metilpiridin-2-il)piperidin-4-il]-1-metiletil-1-ol (9,16 g) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 250 (M + H)⁺.

(3) A una solución de 1-(5-cianopiridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico (200 mg) del Ejemplo de referencia 14 en tolueno (5,0 ml) de cloruro de tionilo (335 mg) y N,N-dimetilformamida (cantidad catalítica) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora, y a continuación el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo se separaron mediante destilación. A la reacción resultante se le añadió piridina (5,0 ml), y después se añadió a esto una solución de 1-[1-(5-amino-3-metilpiridin-2-il)piperidin-4-il]-1-metiletil-1-ol (234 mg) en piridina (5,0 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, a la mezcla se le añadieron trietilamina (2,0 ml) y agua, y el sólido precipitado se filtró. El sólido resultante se suspendió y se lavó con etanol para proporcionar el compuesto del título (292 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 445 (M + H)⁺.

Ejemplo 47: N-{6-[4-(1-fluoro-1-metiletil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il}-5-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida

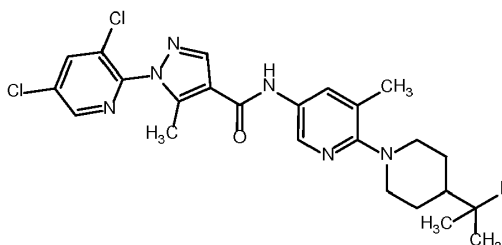
[Fórmula química 101]



En el Ejemplo 24, el ácido 5-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico (220 mg) del Ejemplo de referencia 10 se utilizó en lugar del ácido 1-(5-cianopiridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (381 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 504 (M + H)⁺.

Ejemplo 48: 1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-N-{6-[4-(1-fluoro-1-metiletil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il}-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

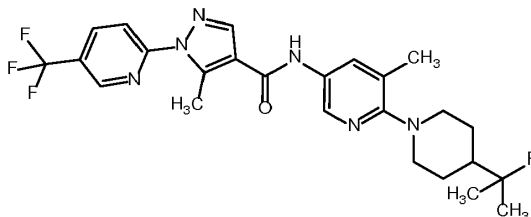
[Fórmula química 102]



En el Ejemplo 24, el ácido 1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (271 mg) del Ejemplo de referencia 3 se utilizó en lugar del ácido 1-(5-cianopiridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (347 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 505 (M + H)⁺.

Ejemplo 49: N-{6-[4-(1-fluoro-1-metiletil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il}-5-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida

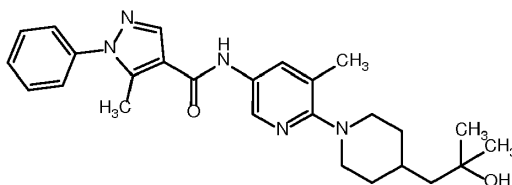
[Fórmula química 103]



5 En el Ejemplo 24, el ácido 5-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (162 mg) del Ejemplo de referencia 1(2) se utilizó en lugar del ácido 1-(5-cianopiridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (236 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 505 (M + H)⁺.

Ejemplo 50: N-{6-[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il}-5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida

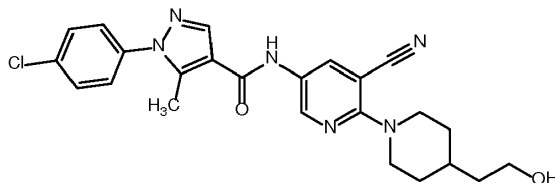
[Fórmula química 104]



10 En el Ejemplo 26(5), el ácido 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg) del Ejemplo de referencia 17 se utilizó en lugar del ácido 5-metil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (234 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 448 (M + H)⁺.

Ejemplo 51: 1-(4-clorofenil)-N-{5-ciano-6-[4-(2-hidroxi-etil)piperidin-1-il]piridin-3-il}-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula química 105]

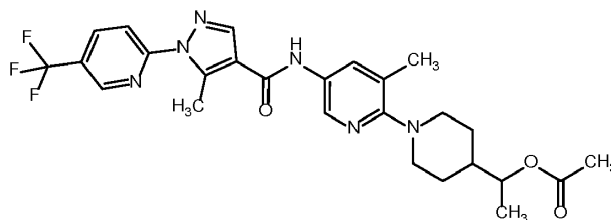


20 A una solución de éster de ácido [2-(1-[5-[1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamido]-3-cianopiridin-2-il]piperidin-4-il)etil]acético (520 mg) del Ejemplo 40 en etanol (8,0 ml) se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a esto se le añadió agua, y a continuación el sólido precipitado se filtró. El sólido resultante se suspendió y se lavó con etanol para proporcionar el compuesto del título (426 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) (m/z): 465 (M + H)⁺.

25 Ejemplo 52: {1-[1-(3-metil-5-{5-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamido}piridin-2-il)piperidin-4-il]etil}éster de ácido acético

30

[Fórmula química 106]



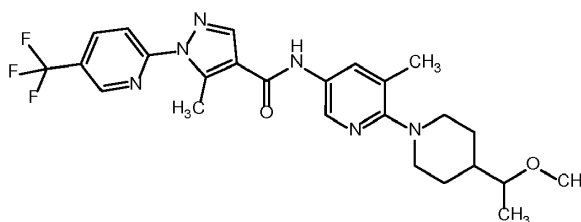
(1) A una solución de 1-Boc-4-piperidinaldehído (1,87 g) en tetrahidrofurano (18 ml) se le añadió gota a gota una solución 1,06 M de bromuro de metilmagnesio en tetrahidrofurano (9,6 ml) a -78°C , y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a esto se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación. A una solución del residuo resultante en acetato de etilo (18 ml) se le añadió una solución 4 N de ácido clorhídrico/acetato de etilo (18 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, el exceso de ácido clorhídrico y el disolvente se separaron mediante destilación. Además, a una solución del residuo resultante en N,N-dimetilformamida (9,0 ml) se le añadieron 2-bromo-3-metil-5-nitropiridina (1,9 g) y carbonato de potasio (1,94 g) a temperatura ambiente, y el mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a esto se le añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación.

(2) A una solución del residuo resultante en piridina (11,2 ml) se le añadió anhídrido acético (5,6 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, y a continuación se agitó a 50°C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a esto se le añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación. A continuación, a una solución del residuo resultante en tetrahidrofurano (28 ml) se le añadió una solución acuosa (5,4 ml) de acetato de paladio (II) (124 mg) y fluoruro de potasio (640 mg) a temperatura ambiente, y se añadió lentamente a la misma gota a gota poli(metilhidrosiloxano) (0,7 ml), y después la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, a la mezcla se le añadió éter dietílico (28 ml), y la mezcla se filtró a través de Celite, y después el disolvente se separó mediante destilación. Al residuo resultante se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol) para proporcionar un cuerpo viscoso de color pardo.

(3) A una solución de ácido 5-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (421 mg) del Ejemplo de referencia 1(2) en tolueno (7,5 ml) se le añadieron cloruro de tionilo (554 mg) y N,N-dimetilformamida (cantidad catalítica) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora, y a continuación el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo se separaron mediante destilación. A la mezcla de reacción resultante se le añadió piridina (7,5 ml), y después se añadió a esto una solución de un cuerpo viscoso (430 mg) obtenido en el ítem (2) en piridina (7,5 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, a la mezcla se le añadieron trietilamina (2,0 ml) y agua, y el sólido precipitado se filtró. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol) para proporcionar el compuesto del título (718 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 531 (M + H)⁺.

Ejemplo 53: N-{6-[4-(1-metoxietil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il}-5-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula química 107]



(1) A una solución de 1-Boc-4-piperidinaldehído (1,50 g) en tetrahidrofurano (14 ml) se le añadió gota a gota una solución 1,06 M de bromuro de metilmagnesio en tetrahidrofurano (7,3 ml) a -78°C , y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a esto se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación. A una solución del residuo resultante en acetato de etilo (28 ml) se le añadió una solución 4 N de ácido clorhídrico/acetato de etilo (14 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, el exceso de ácido clorhídrico y el disolvente se separaron mediante destilación. Además, a una solución del residuo resultante en N,N-dimetilformamida (14 ml) se le añadieron 2-bromo-3-metil-5-nitropiridina (1,53 g) y carbonato de potasio (1,94 g) a temperatura ambiente, y el mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas. Después de la finalización de la

reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a esto se le añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación.

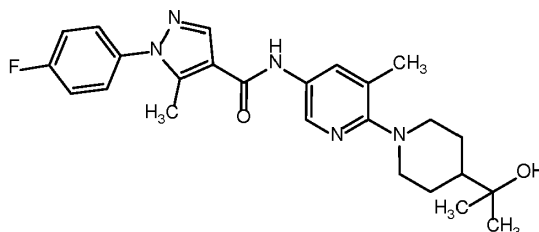
(2) A una solución del residuo resultante en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió hidruro de sodio (99 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 0,5 horas. A continuación, se añadió a esto yoduro de metilo (0,4 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, a la mezcla se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo) para proporcionar 4-(1-metoxietil)-1-(3-metil-5-nitropiridin-2-il)piperidina (478 mg) en forma de un cuerpo viscoso de color amarillo. MS (ESI) m/z: 280 (M + H)⁺.

(3) A una solución de 4-(1-metoxietil)-1-(5-nitropiridin-2-il-3-metil)piperidina (478 mg) en tetrahidrofurano (17 ml) se le añadió una solución acuosa (7,0 ml) de acetato de paladio (II) (77 mg) y fluoruro de potasio (398 mg) a temperatura ambiente, y a esto se le añadieron lentamente gota a gota poli(metilhidrosiloxano) (0,4 ml), y después la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, a la mezcla se le añadió éter dietílico (17 ml), y la mezcla se filtró a través de Celite, y después el disolvente se separó mediante destilación. Al residuo resultante se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol) para proporcionar un cuerpo viscoso de color pardo (427 mg).

(4) A una solución del ácido 5-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (464 mg) del Ejemplo de referencia 1(2) en tolueno (8,5 ml) se le añadieron cloruro de tionilo (611 mg) y N,N-dimetilformamida (cantidad catalítica) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora, y a continuación el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo se separaron mediante destilación. A la mezcla de reacción resultante se le añadió piridina (8,5 ml), y después se añadió a esto una solución de un cuerpo viscoso (427 mg) obtenido en el ítem (3) en piridina (8,5 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, a la mezcla se añadieron trietilamina (2,0 ml) y agua, y el sólido precipitado se filtró. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol) para proporcionar el compuesto del título (102 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 503 (M + H)⁺.

Ejemplo 54: 1-(4-fluorofenil)-N-{6-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il}-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

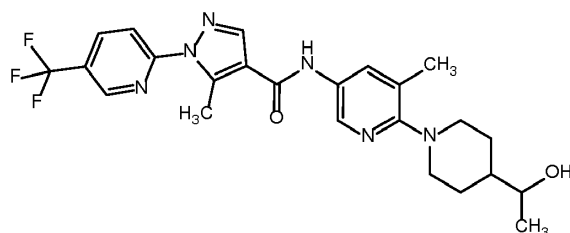
[Fórmula química 108]



En el Ejemplo 46 (3), el ácido 1-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (221 mg) del Ejemplo de referencia 4 se utilizó en lugar del ácido 1-(5-cianopiridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (416 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 452 (M + H)⁺.

Ejemplo 55: N-{6-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il}-5-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula química 109]

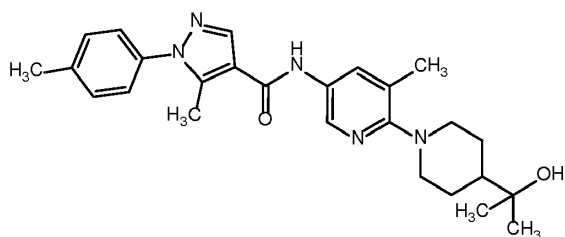


En el Ejemplo 27, el ácido 5-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (421 mg) del Ejemplo de referencia 1(2) se utilizó en lugar del ácido 1-(3,4-difluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (508 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 489 (M + H)⁺.

5

Ejemplo 56: N-{6-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il}-5-metil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula química 110]



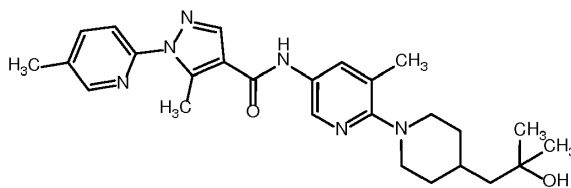
10

En el Ejemplo 46 (3), el ácido 5-metil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (217 mg) del Ejemplo de referencia 5 se utilizó en lugar del ácido 1-(5-cianopiridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (324 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 448 (M + H)⁺.

15

Ejemplo 57: N-{6-[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il}-5-metil-1-(5-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula química 111]



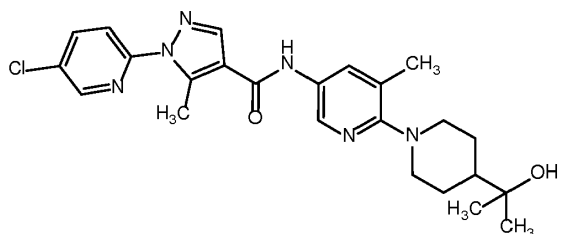
20

En el Ejemplo 26(5), el ácido 5-metil-1-(5-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg) del Ejemplo de referencia 20 se utilizó en lugar del ácido 5-metil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (241 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 463 (M + H)⁺.

25

Ejemplo 58: 1-(5-cloropiridin-2-il)-N-{6-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il}-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula química 112]



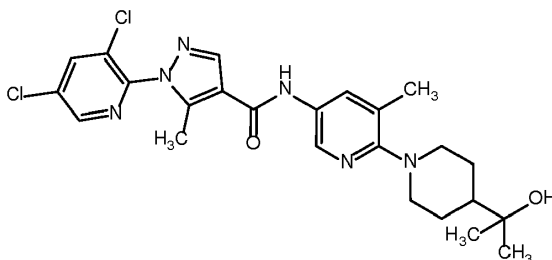
30

En el Ejemplo 46(3), el ácido 1-(5-cloropiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (238 mg) del Ejemplo de referencia 2 se utilizó en lugar del ácido 1-(5-cianopiridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (317 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 469 (M + H)⁺.

35

Ejemplo 59: 1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-N-{6-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il}-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

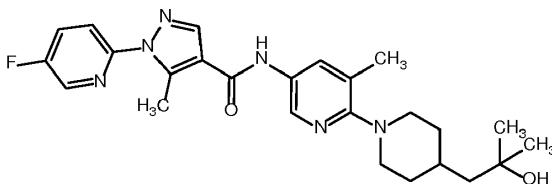
[Fórmula química 113]



5 En el Ejemplo 46(3), el ácido 1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (220 mg) del Ejemplo de referencia 3 se utilizó en lugar del ácido 1-(5-cianopiridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (238 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 503 (M + H)⁺.

10 Ejemplo 60: 1-(5-fluoropiridin-2-il)-N-{6-[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il}-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

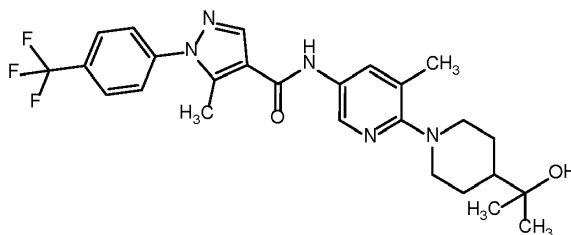
[Fórmula química 114]



15 En el Ejemplo 26(5), el ácido 1-(5-fluoropiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg) del Ejemplo de referencia 19 se utilizó en lugar del ácido 5-metil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (244 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 467 (M + H)⁺.

20 Ejemplo 61: N-{6-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il}-5-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida

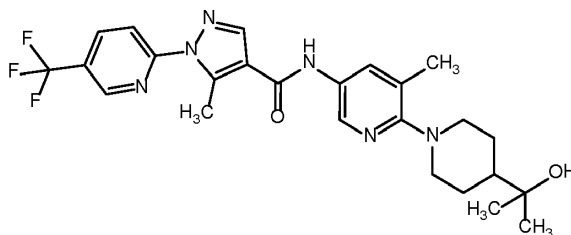
[Fórmula química 115]



25 En el Ejemplo 46(3), el ácido 5-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico (200 mg) del Ejemplo de referencia 10 se utilizó en lugar de 1-(5-cianopiridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (310 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 502 (M + H)⁺.

30 Ejemplo 62: N-{6-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il}-5-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida

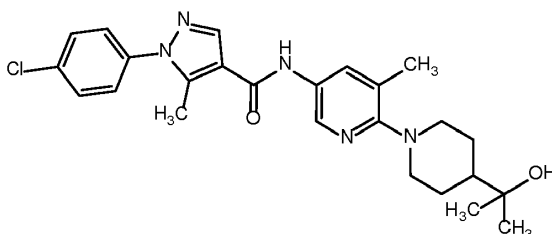
[Fórmula química 116]



5 En el Ejemplo 46 (3), el ácido 5-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (163 mg) del Ejemplo de referencia 1(2) se utilizó en lugar del ácido 1-(5-cianopiridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (231 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 503 (M + H)⁺.

10 Ejemplo 63: 1-(4-clorofenil)-N-{6-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il}-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

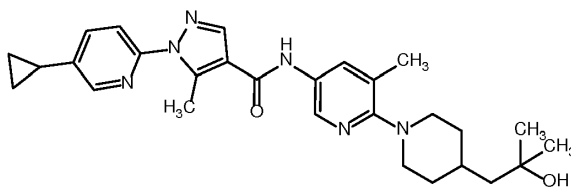
[Fórmula química 117]



15 En el Ejemplo 46 (3), el ácido 1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (237 mg) del Ejemplo de referencia 6 se utilizó en lugar del ácido 1-(5-cianopiridin-2-il)-1H-pirrol-3-carboxílico que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (398 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 468 (M + H)⁺.

20 Ejemplo 64: 1-(5-ciclopropilpiridin-2-il)-N-{6-[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il}-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

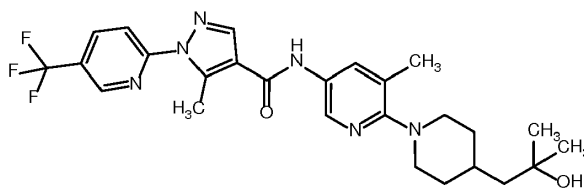
[Fórmula química 118]



25 En el Ejemplo 26(5), el ácido 1-(5-ciclopropilpiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (296 mg) del Ejemplo de referencia 15 se utilizó en lugar del ácido 5-metil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (425 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 489 (M + H)⁺.

30 Ejemplo 65: N-{6-[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il}-5-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula química 119]

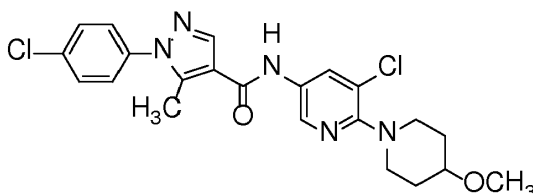


En el Ejemplo 26(5), el ácido 5-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (309 mg) del Ejemplo de referencia 1(2) se utilizó en lugar del ácido 5-metil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (431 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 517 (M + H)⁺.

5

Ejemplo 66: N-[5-cloro-6-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula química 120]



10 (1) A una solución de 2,3-dicloro-5-nitropiridina (1,9 g), acetonitrilo (20 ml) y trietilamina (2,8 ml) se le añadió 4-metoxipiperidina (1,21 g), y la mezcla se agitó de 70°C a 80°C durante 1 hora, y a continuación se añadió a esto agua, y el sólido precipitado se filtró y se lavó con agua para proporcionar 3-cloro-2-(4-metoxipiperidin-1-il)-5-nitropiridina en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) m/z: 272 (M + H)⁺.

15 (2) Al sólido resultante de color amarillo se le añadieron polvo de hierro (1,67 g), 2-propanol (10 ml), tetrahidrofurano (30 ml), agua (10 ml) y ácido acético (1,14 ml), y la mezcla se agitó a 90°C durante 1 hora, y después se añadió a esto una solución acuosa (30 ml) de carbonato de potasio (4,4 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. A la solución de reacción se añadió Celite, y la mezcla se agitó, y después se filtró a través de Celite y se lavó con acetato de etilo, agua. A continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice alcalina (acetato de etilo: n-hexano) para proporcionar 5-amino-3-cloro-2-(4-metoxipiperidin-1-il)piridina en forma de un aceite de color rojo. MS (ESI) m/z: 242 (M + H)⁺.

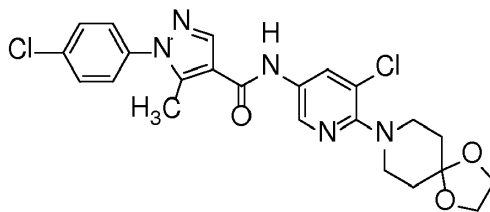
20 (3) A una mezcla disolvente de ácido 4-clorofenil-1H-pirazol-4-carboxílico (7,1 g) del Ejemplo de referencia 6 en tolueno (71 ml) y cloruro de tionilo, se le añadió N,N-dimetilformamida (0,5 ml) (5,0 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora y media, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida para proporcionar cloruro de ácido 4-clorofenil-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de un sólido de color de color amarillo pálido. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,56 (3H, s), 7,27-7,39 (2H, m), 7,50-7,53 (2H, m) 8,16 (1H, s).

25 (4) A una solución de 5-amino-3-cloro-2-(4-metoxipiperidin-1-il)piridina (242 mg) en piridina (3,3 ml) se le añadió cloruro de ácido 4-clorofenil-1H-pirazol-4-carboxílico (330 mg), y la mezcla se agitó durante 1,5 horas, y a continuación, se añadieron a esto trietilamina (420 μl), agua y una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio. El sólido precipitado se filtró, y después se purificó mediante cromatografía en gel de sílice alcalina (acetato de etilo:n-hexano) para proporcionar el compuesto del título (242 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 460 (M + H)⁺.

35

Ejemplo 67: N-[5-cloro-6-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decan-8-il)piridin-3-il]-1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula química 121]



40 (1) A una solución de 2,3-dicloro-5-nitropiridina (1,9 g), acetonitrilo (20 ml) y trietilamina (2,8 ml) se le añadieron 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decano (1,50 g), y la mezcla se agitó de 70°C a 80°C durante 1 hora, y después se añadió a esto agua, y el sólido precipitado se filtró y lavó con agua para proporcionar 8-(3-cloro-5-nitropiridin-2-il)-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decano (2,89 g) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) m/z: 300 (M + H)⁺.

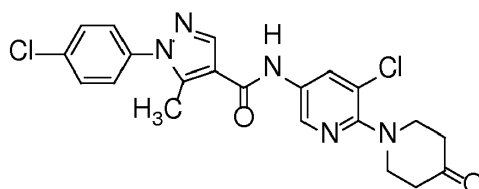
45 (2) A 8-(3-cloro-5-nitropiridin-2-il)-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decano (1,5 g) se le añadieron polvo de hierro (838 mg), cloruro de amonio (1,33 g), etanol (30 ml) y agua (15 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas, y después se añadió a esto una solución acuosa (15 ml) de carbonato de potasio (2,2 g), y la mezcla se

agitó a temperatura ambiente. A la solución de reacción se añadió Celite, y la mezcla se agitó, y después se filtró a través de Celite y se lavó con etanol. A continuación, el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. Al residuo se le añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice alcalina (acetato de etilo:n-hexano) para proporcionar 5-cloro-6-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decan-8-il)piridin-3-amina (680 mg) en forma de un sólido de color negro. MS (ESI) m/z: 270 (M + H)⁺.

(3) A una solución de 5-cloro-6-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decan-8-il) piridin-3-amina (680 mg) en piridina (8,5 ml) se le añadió cloruro de ácido 4-clorofenil- H-pirazol-4-carboxílico (836 mg) del Ejemplo 66(3), y la mezcla se agitó toda la noche y todo el día, y después se añadieron a esto agua y una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio. El sólido precipitado se filtró, y después se purificó mediante cromatografía en gel de sílice alcalina (acetato de etilo: n-hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,09 g) en forma de un sólido de color rojo pálido. MS (ESI) m/z: 488 (M + H)⁺.

Ejemplo 68: N-[5-cloro-6-(piperidin-4-en-1-il)piridin-3-il]-1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

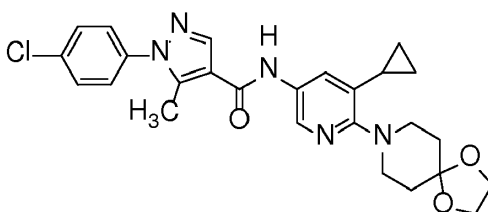
[Fórmula química 122]



A una solución de (4-clorofenil)-N-[5-cloro-6-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decan-8-il)piridin-3-il]-1-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (650 mg) del Ejemplo 67 en ácido acético (10 ml) se le añadió una solución de ácido clorhídrico 1 N acuoso (2,5 ml), y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 horas, y a continuación a la misma se añadieron agua y solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio. El sólido precipitado se filtró, y después se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloroformo:metanol), y el sólido resultante se lavó con acetato de etilo y metanol para proporcionar el compuesto del título (78 mg) en forma de un sólido de color rojo pálido. MS (ESI) m/z: 444 (M + H)⁺.

Ejemplo 69: 1-(4-clorofenil)-N-[5-ciclopropil-6-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decan-8-il)piridin-3-il]-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula química 123]



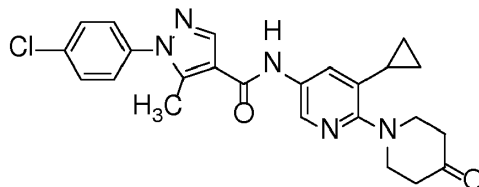
(1) A 8-(3-cloro-5-nitropiridin-2-il)-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decano (1,39 g) del Ejemplo 67(1), dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)paladio (II) (170 mg), ácido ciclopropilborónico (514 mg) y fosfato tripotásico (3,4 g) se añadieron tolueno (18 ml) y agua (2 ml), y la mezcla se agitó a 120°C durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. Al residuo resultante se le añadieron polvo de hierro (770 mg), cloruro de amonio (1,23 g), etanol (30 ml) y agua (15 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 2,5 horas, y después se añadió a la misma una solución acuosa (15 ml) de carbonato de potasio (2,0 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió Celite, y la mezcla se agitó, y después se filtró a través de Celite, se lavó con etanol, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. Al residuo se le añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice básica (acetato de etilo:n-hexano) para proporcionar 5-ciclopropil-6-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decan-8-il)piridin-3-amina (670 mg) en forma de un aceite amarillo. MS (ESI) m/z: 276 (M + H)⁺.

(2) A una solución de 5-ciclopropil-6-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decan-8-il)piridin-3-amina (670 mg) en piridina (8,0 ml) se le añadió cloruro de ácido 4-clorofenil-1H-pirazol-4-carboxílico (796 mg) del Ejemplo 66(3), y la mezcla se agitó durante 1 hora, y a continuación la mezcla se le añadieron trietilamina (1 ml), agua y una

solución acuosa 1N de hidróxido de sodio. El sólido precipitado se filtró, y después se purificó mediante cromatografía en gel de sílice alcalina (acetato de etilo: n-hexano) para proporcionar el compuesto del título (520 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 494 (M + H)⁺.

5 Ejemplo 70: 1-(4-clorofenil)-N-[5-ciclopropil-6-(piperidin-4-en-1-il)piridin-3-il]-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

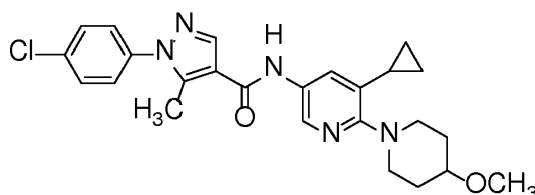
[Fórmula química 124]



10 A una solución de 1-(4-clorofenil)-N-[5-ciclopropil-6-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decan-8-il)piridin-3-il]-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (440 mg) del Ejemplo 69 en ácido acético (8 ml) se le añadió una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (2 ml), y la mezcla se agitó a 70°C durante 1 hora, y a continuación a la misma se añadieron agua y una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio. El sólido precipitado se filtró, y después se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloroformo:metanol) para proporcionar el compuesto del título (300 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 450 (M + H)⁺.

15 Ejemplo 71: 1-(4-clorofenil)-N-[5-ciclopropil-6-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula química 125]

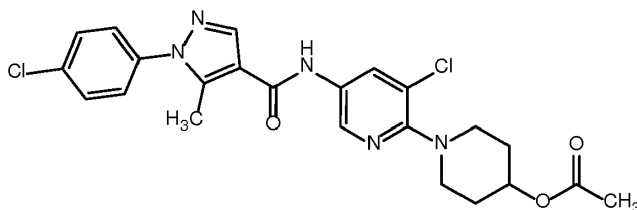


20 (1) A (5-amino-3-cloro-2-(4-metoxipiperidin-1-il)piridina (1,5 g) del Ejemplo 66(2), dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)paladio (II) (230 mg), ácido ciclopropilborónico (693 mg) y fosfato tripotásico (4,6 g) se le añadieron tolueno (20 ml) y agua (2 ml), y la mezcla se agitó a 120°C durante 2,5 horas. A la solución de reacción se le añadió Celite, y la mezcla se filtró a través de Celite, y después se lavó con etanol, cloroformo, y el disolvente del producto filtrado se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice básica (acetato de etilo:n-hexano) para proporcionar 5-amino-3-ciclopropil-2-(4-metoxipiperidin-1-il)piridina (150 mg) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI) m/z: 248 (M + H)⁺.

25 (2) A una solución de 5-amino-3-ciclopropil-2-(4-metoxipiperidin-1-il)piridina (150 mg) en piridina (2,1 ml) se le añadió cloruro de ácido 4-clorofenil-1H-pirazol-4-carboxílico (205 mg) del Ejemplo 66 (3), y la mezcla se agitó durante 1 hora, y a continuación, se añadieron a esto trietilamina (260 µl), agua y solución acuosa de hidróxido de sodio 1N. El sólido precipitado se filtró, y después se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloroformo:metanol) para proporcionar el compuesto del título (243 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 466 (M + H)⁺.

35 Ejemplo 72: (1-{3-cloro-5-[1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamido]piridin-2-il}piperidin-4-il)éster de ácido acético

[Fórmula química 126]

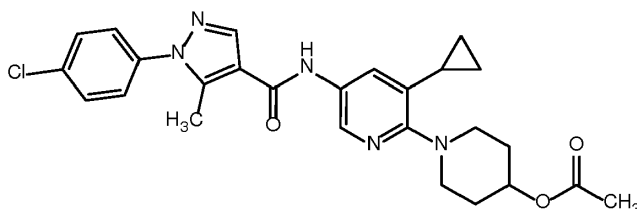


A una solución de N-[5-cloro-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

(88 mg) del Ejemplo 36 en piridina (3 ml) se le añadieron 4-dimetilaminopiridina (4,8 mg) y anhídrido acético (0,05 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se separó mediante destilación, y el residuo resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol), y el sólido resultante se suspendió y se lavó con etanol, y después se secó con calentamiento a 60°C a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (65 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS (ESI) m/z: 488 (M + H)⁺.

10 Ejemplo 73: ácido acético (1-{5-[1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamido]-3-ciclopropilpiridin-2-il}piperidin-4-il) éster

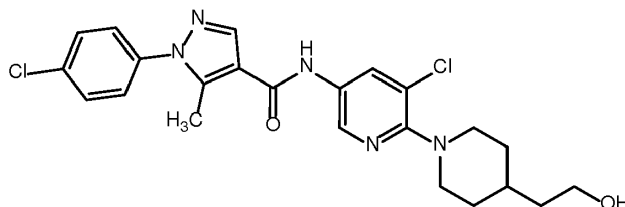
[Fórmula química 127]



15 En el Ejemplo 72, la 1-(4-clorofenil)-N-[5-ciclopropil-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (91 mg) del Ejemplo 39 se utilizó en lugar de N-[5-cloro-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (74 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z: 494 (M + H)⁺.

20 Ejemplo 74: N-[5-cloro-6-[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]piridin-3-il]-1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula química 128]



25 (1) A una solución de 2,3-dicloro-5-nitropiridina (600 mg) en acetonitrilo (5 ml) se le añadieron 4-piperidinetanol (442 mg) y trietilamina (629 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora. La solución de reacción se dejó reposar para que se enfriara a temperatura ambiente, y después el disolvente se separó mediante destilación, y el residuo resultante se diluyó mediante adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación para proporcionar 1-(3-cloro-5-nitropiridin-2-il)-4-(2-hidroxietil)piperidina (880 mg) en forma de un cuerpo viscoso de color amarillo. MS (ESI) (m/z): 286 (M + H)⁺.

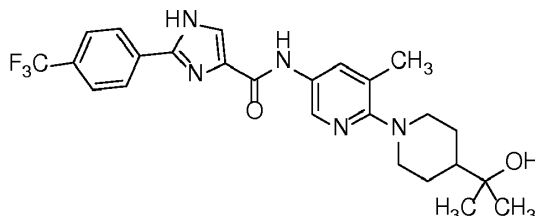
30 (2) A una solución de 1-(3-cloro-5-nitropiridin-2-il)-4-(2-hidroxietil)piperidina (880 mg) en metanol (50 ml) se le añadieron cloruro férrico (III) (50 mg), carbono activado (2,0 g) e hidrato de hidrazina 1 (1,5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas. La solución de reacción se dejó reposar para que se enfriara a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, y el disolvente se separó mediante destilación. El residuo resultante se diluyó mediante la adición de agua, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación para proporcionar 1-(5-amino-3-cloropiridin-2-il)-4-(2-hidroxietil)piperidina (850 mg) en forma de un sólido de color púrpura. MS (ESI) (m/z): 256 (M + H)⁺.

35 (3) A una solución de ácido 1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg) del Ejemplo de referencia 6 en diclorometano (15 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (0,132 ml) y N,N-dimetilformamida (cantidad catalítica) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y después el disolvente y el cloruro de oxalilo en exceso se separaron mediante destilación. Al residuo resultante se le añadió tolueno (5,0 ml), y después se añadió a esto una solución de 1-(5-amino-3-cloropiridin-2-il)-4-(2-hidroxietil)piperidina (98,2 mg) en piridina (15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, a la mezcla se le añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se separó mediante destilación. El residuo resultante

se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol), y el sólido resultante se lavó con etanol y se secó con calentamiento a 60°C a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (102 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) m/z: 474 (M + H)⁺.

- 5 Ejemplo 75: N-{6-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il}-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-carboxamida

[Fórmula química 129]

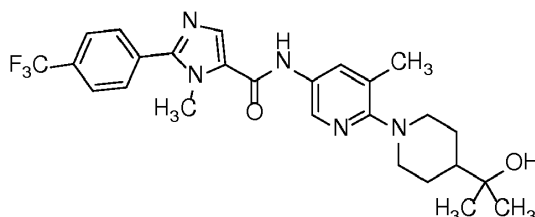


- 10 Una solución de 1-[1-(5-amino-3-metilpiridin-2-il)piperidin-4-il]-1-metiletil-1-ol (0,20 g) del Ejemplo 46(2), ácido 2-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-carboxílico (0,21 g) del Ejemplo de referencia 24, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,17 g) y 1-hidroxibenzotriazol (0,12 g) en N,N-dimetilformamida (1,6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, a la solución de reacción se le añadió agua (4 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol) para proporcionar el compuesto del título (0,32 g) en forma de un sólido de color de color amarillo pálido. MS (ESI) m/z: 488 (M + H)⁺.

- 15 Ejemplo 76: N-{6-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il}-3-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-3H-imidazol-4-carboxamida

20

[Fórmula química 130]

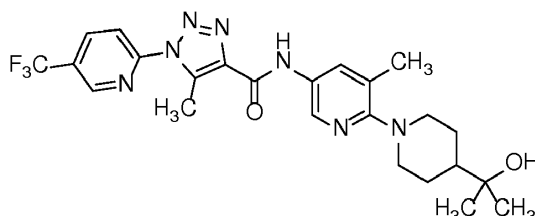


- 25 En el Ejemplo 75, el ácido 3-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-3H-imidazol-4-carboxílico (0,23 g) del Ejemplo de referencia 25 se utilizó en lugar del ácido 2-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-carboxílico que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (0,26 g) en forma de un sólido de color de color pardo pálido. MS (ESI) m/z: 502 (M + H)⁺.

- 30 Ejemplo 77: N-{6-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il}-5-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxamida

35

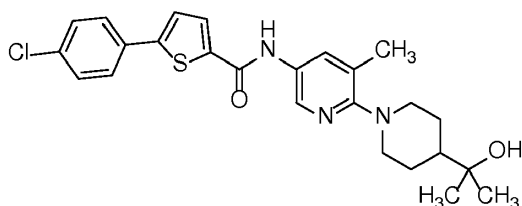
[Fórmula química 131]



- 35 En el Ejemplo 75, el ácido 5-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (0,23 g) del Ejemplo de referencia 26 se utilizó en lugar del ácido 2-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-carboxílico que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (0,30 g) en forma de un sólido de color de color amarillo pálido. MS (ESI) m/z: 504 (M + H)⁺.

- Ejemplo 78: 5-(4-clorofenil)-N-{6-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il}tiofeno-2-carboxamida

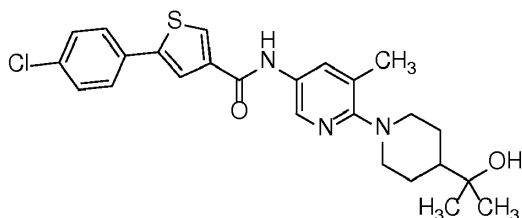
[Fórmula química 132]



5 En el Ejemplo 75, el ácido 5-(4-clorofenil)tiofeno-2-carboxílico (0,11 g) se utilizó en lugar del ácido 2-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-carboxílico que se hizo reaccionar y se trató en de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (0,19 g) en forma de un sólido de color de color amarillo pálido. MS (ESI) m/z: 470 (M + H)⁺.

10 Ejemplo 79: 2-(4-clorofenil)-N-{6-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il}tiofeno-4-carboxamida

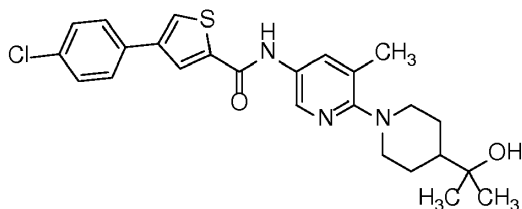
[Fórmula química 133]



15 En el Ejemplo 75, el ácido 2-(4-clorofenil)tiofeno-4-carboxílico (0,20 g) del Ejemplo de referencia 27 se utilizó en lugar del ácido 2-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-carboxílico que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (0,17 g) en forma de un sólido de color de color amarillo pálido. MS (ESI) m/z: 470 (M + H)⁺.

Ejemplo 80: 4-(4-clorofenil)-N-{6-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il}tiofeno-2-carboxamida

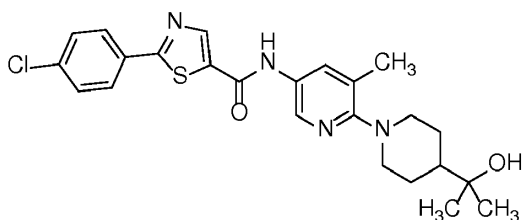
[Fórmula química 134]



20 En el Ejemplo 75, el ácido 4-(4-clorofenil)tiofeno-2-carboxílico (0,099 g) se utilizó en lugar del ácido 2-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-carboxílico que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (0,15 g) en forma de un sólido de color de color amarillo pálido. MS (ESI) m/z: 470 (M + H)⁺.

25 Ejemplo 81: 2-(4-clorofenil)-N-{6-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il}tiazol-5-carboxamida

[Fórmula química 135]



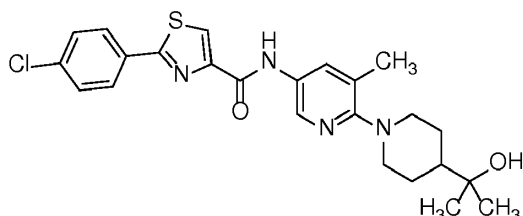
30

En el Ejemplo 75, el ácido 2-(4-clorofenil)tiazol-5-carboxílico (0,20 g) del Ejemplo de referencia 28 se utilizó en lugar del ácido 2-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-carboxílico que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (0,27 g) en forma de un sólido de color de color amarillo pálido. MS (ESI) m/z: 471 (M + H)⁺.

5

Ejemplo 82: 2-(4-clorofenil)-N-{6-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il} tiazol-4-carboxamida

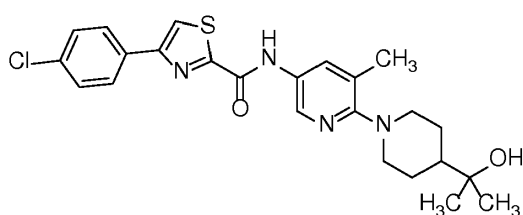
[Fórmula química 136]



10 En el Ejemplo 75, el ácido 2-(4-clorofenil)tiazol-4-carboxílico (0,20 g) del Ejemplo de referencia 29 se utilizó en lugar del ácido 2-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-carboxílico que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (0,30 g) en forma de un sólido de color de color amarillo pálido. MS (ESI) m/z: 471 (M + H)⁺.

15 Ejemplo 83: 4-(4-clorofenil)-N-{6-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il} tiazol-2-carboxamida

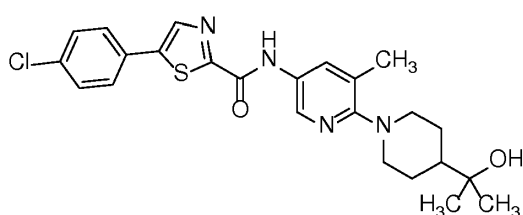
[Fórmula química 137]



20 En el Ejemplo 75, el ácido 4-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxílico (0,20 g) del Ejemplo de referencia 30 se utilizó en lugar del ácido 2-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-carboxílico que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (0,30 g) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) m/z: 471 (M + H)⁺.

25 Ejemplo 84: 5-(4-clorofenil)-N-{6-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il}tiazol-2-carboxamida

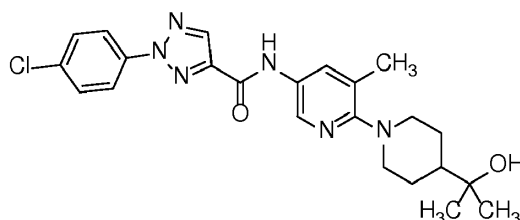
[Fórmula química 138]



30 En el Ejemplo 75, el ácido 4-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxílico (0,20 g) del Ejemplo de referencia 31 se utilizó en lugar de 2-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-carboxílico que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (0,17 g) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) m/z: 471 (M + H)⁺.

Ejemplo 85: 2-(4-clorofenil)-N-{6-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il}-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxamida

[Fórmula química 139]



En el Ejemplo 75, el ácido 2-(4-clorofenil)-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (0,10 g) del Ejemplo de referencia 32 se utilizó en lugar del ácido 2-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-carboxílico que se hizo reaccionar y se trató de una manera similar para proporcionar el compuesto del título (0,069 g) en forma de un sólido de color de color pardo pálido. MS (ESI) m/z: 455 (M + H)⁺.

Ejemplo de ensayo 1 Efecto sobre la producción de IL-17 inducida cuando los esplenocitos de ratón se estimularon con interleuquina-23 recombinante de ratón (rm-IL-23)

Se utilizaron medios RPMI1640 (Sigma-Aldrich) como medio, a lo que se añadieron 50 unidades/mL de penicilina G potásica/50 µg/mL de estreptomina (Gibco) y 50 µmoles/L de 2-mercaptoetanol (Sigma-Aldrich), y a continuación se añadió a esto 10% de suero de ternera fetal (FCS; Cell Culture Technology) que se trató a 56°C durante 30 minutos para inactivarlo, y la mezcla se utilizó en el Ensayo. El compuesto de ensayo se disolvió en dimetilsulfóxido y después se diluyó con FCS al 10% que contenía medio RPMI 1640 a una concentración deseada para utilizarlo. Los bazo se recogieron asépticamente de ratones DBA/1J de 6-7 semanas de edad (Charles River Japan, Inc.) y se preparó una suspensión de células individuales de esplenocitos, que se sometió a hemólisis mediante tratamiento hipotónico con una mezcla disolvente de una acuosa solución al 0,83% de cloruro de amonio y tampón Tris-HCl de pH 7,65 (9:1). Una suspensión celular preparada mediante el uso de medio RPMI1640 que contenía FCS al 10% se añadió a una microplaca de ensayo de 96 pocillos de fondo plano (Coaster) a 2×10^5 células/pocillo. A esto se añadieron los compuestos de ensayo y rm-IL-23 (R & D Systems) se diluyeron con un medio de 1 a 1000 nmoles/L y 1 nmol/L de la concentración final, respectivamente, y la mezcla se cultivó a 37°C, 5 % de dióxido de carbono y 95% de aire durante 72 horas. Después de completado el cultivo, se tomaron muestras del sobrenadante del cultivo y se determinaron las cantidades de producción de IL-17 en el mismo por medio del método ELISA. Después de someter a ensayo el sobrenadante, se añadió WST-8 (Seikagaku Corporation) a 10 µl/pocillo y se cultivaron a 37°C, 5% de dióxido de carbono y 95% de aire durante 4 horas. A continuación, se midió la absorbancia (D.O.: Densidad Óptica) a 450 nm mediante un lector de microplacas y se adoptó el valor como un índice de supervivencia celular. Se calculó una tasa de inhibición de acuerdo con la fórmula siguiente basándose en un promedio de cantidades de producción de IL-17 y en los valores D.O. del pocillo que contenía un compuesto de ensayo de cada concentración.

Inhibición (%) = $(1 - (\text{Valor medio del pocillo con la adición de compuesto de ensayo}) / (\text{Valor medio del pocillo sin la adición de compuesto de ensayo})) \times 100$

Basándose en la curva dosis-respuesta obtenida trazando la tasa de inhibición en el eje longitudinal y la concentración en el eje horizontal, se determinó la concentración del compuesto que inhibe el nivel de 50% del valor del grupo de control (CI₅₀) (nmoles/L) mediante análisis de regresión lineal. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

[Tabla 3]

| Núm. de Ejemplo | CI ₅₀ (nmoles/L) | Núm. de Ejemplo | CI ₅₀ (nmoles/L) |
|-----------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|
| 9 | 331 | 47 | 57,9 |
| 15 | 292,7 | 48 | 56,4 |
| 16 | 264 | 49 | 54,7 |
| 18 | 221,8 | 50 | 54,1 |
| 19 | 212,6 | 51 | 53,5 |
| 22 | 194,2 | 52 | 53,1 |
| 23 | 193,1 | 53 | 51,8 |
| 24 | 180 | 54 | 51 |
| 25 | 161,3 | 55 | 49,6 |

| Núm. de Ejemplo | CI50 (nmoles/L) | Núm. de Ejemplo | CI50 (nmoles/L) |
|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 26 | 173 | 56 | 44,4 |
| 27 | 171 | 57 | 36,7 |
| 28 | 170 | 58 | 33 |
| 29 | 168 | 59 | 31,8 |
| 30 | 174,8 | 60 | 30,4 |
| 31 | 158 | 61 | 19,4 |
| 32 | 155 | 62 | 17 |
| 33 | 153 | 63 | 15,6 |
| 34 | 151 | 64 | 12 |
| 35 | 150 | 65 | 5,35 |
| 36 | 142 | 70 | 205 |
| 37 | 140,2 | 74 | 87,7 |
| 38 | 140 | 75 | 109 |
| 39 | 136,1 | 76 | 30,4 |
| 40 | 116 | 78 | 15,6 |
| 41 | 112 | 79 | 43,6 |
| 42 | 105,9 | 80 | 185 |
| 43 | 102,3 | 81 | 66,8 |
| 44 | 74,9 | 82 | 91,1 |
| 45 | 72,5 | 85 | 67,6 |
| 46 | 60,8 | blanco | blanco |

Ejemplo de ensayo 2: Efectos sobre la corriente de hERG

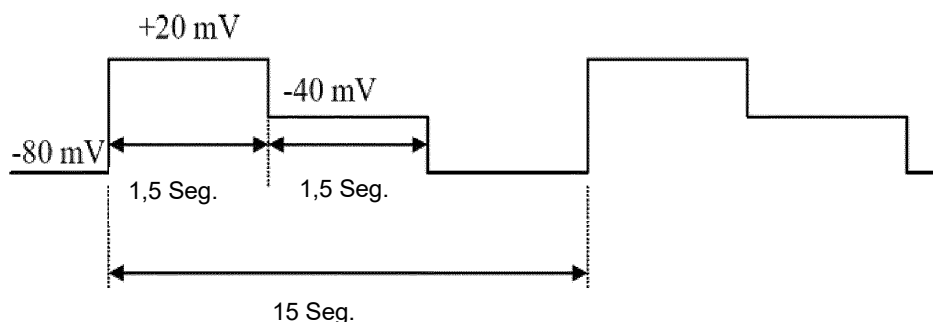
- 5 Se utilizó dimetilsulfóxido como vehículo, y se utilizaron células HEK 293 que expresaban hERG (Cytomyx) como células de ensayo. Las células de ensayo se cultivaron una vez y se subdividieron y se almacenaron en estado congelado en nitrógeno líquido. En el estudio, se utilizaron las células descongeladas y subcultivadas que tenían menos de 30 del número de pases. Las células de ensayo se cultivaron en un incubador con gas dióxido de carbono BNP-110M (Tabai Espec Corp.) a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ y $5,0 \pm 0,5\%$ de la concentración de dióxido de carbono. El componente del medio de cultivo era básicamente MEM (medio esencial mínimo) con un suplemento de suero bovino fetal al 10% en vol% (no activado), 1 mmol/L de piruvato de sodio, 0,1 mmol/L de aminoácidos no esenciales y 100 U/mL penicilina/100 µg/mL de estreptomina. Para seleccionar las células que expresan los genes, se añadieron 400 mg/mL de G418 Sulphate (Invitrogen) al medio de cultivo. En las placas para la medición, se utilizó medio que no contenía G418 Sulphate (Invitrogen). Un fabricante de la solución de cultivo es Invitrogen Corporation.
- 10
- 15 En cuanto a la siembra de las células para la medición, las células subcultivadas que se hicieron confluentes se trataron con una solución de tripsina al 0,25% que contenía 1 mmol/L de EDTA (Invitrogen) para retirarlas de la misma, y se sembraron en placas cubiertas con cubreobjetos de vidrio esterilizados recubiertos con colágeno (Iwaki, AGC Techno Glass Co., LTD). El medio se cambió apropiadamente, incluyendo el día de la medición.
- 20 Se llevó a cabo un método de perfusión para una ruta de aplicación. Las células de ensayo se perfundieron (velocidad de perfusión: aproximadamente 4 mL/min) con una solución externa que contenía concentraciones especificadas de los compuestos de ensayo (componente de la solución externa: 137 mmoles/L de cloruro de sodio, 4 mmoles/L de cloruro de potasio, 10 mmoles/L de HEPES, 1,8 mmoles/L de cloruro de calcio, 1 mmoles/L de cloruro de magnesio y 10 mmoles/L de glucosa; se ajustaron a pH $7,4 \pm 0,1$ con solución de hidróxido de sodio).
- 25 Cuando no se observaron efectos hasta 4 minutos después de cambiar a una solución de compuesto de ensayo, se perfundió la siguiente concentración diferente del compuesto de ensayo. Cuando se observaron efectos, se continuó la perfusión hasta que se observó la respuesta máxima. El tiempo máximo de perfusión para las concentraciones menores de compuesto de ensayo se estableció durante 10 minutos, incluso cuando se observaron efectos. Los datos se obtuvieron de un experimento o más, y las células que se incubaron cuidadosamente en una incubadora

con dióxido de carbono después de la siembra y se adhirieron a cubreobjetos de vidrio se utilizaron para la medición.

Se aplicó un método de fijación de células enteras a la medición. Se perfundieron células de ensayo (velocidad de perfusión: aproximadamente 4 mL/min) con una solución externa (componente de solución externa: 137 mmoles/L de cloruro de sodio, 4 mmoles/L de cloruro de potasio, 10 mmoles/L de HEPES, 1,8 mmoles/L de cloruro de calcio, 1 mmoles/L de cloruro de magnesio y 10 mmoles/L de glucosa; ajustada a pH 7,4 ± 0,1 con solución de hidróxido de sodio). Se utilizó un electrodo de vidrio con una resistencia de 2-6 MΩ, cargado con una solución interna (componente: 130 mmoles/L de cloruro de potasio, 1 mmoles/L de cloruro de magnesio, 5 mmoles/L de EGTA, 10 mmoles/L de HEPES y 5 mmoles/l de ATP, ajustada a pH 7,2 ± 0,1 con solución de hidróxido de potasio). Después de la ruptura de la membrana celular con el electrodo de vidrio, el voltaje de la membrana celular se mantuvo a -80 mV utilizando el amplificador de pinzamiento zonal (EPC8, HEKA) a través de un soporte lógico de pinzamiento zonal (pCLAMP9 [Axon SNC], Molecular Devices). Como se ilustra a continuación, se proporcionó un impulso de prueba de 20 mV durante 1,5 segundos y -40 mV durante 1,5 segundos una vez cada 15 segundos. Un minuto o más después de la obtención de un valor pico de 500 pA o mayor de las corrientes de cola estables, se aplicaron los compuestos de ensayo. Las células de ensayo y el cubreobjetos de vidrio sembrado de células se cambiaron cada tratamiento. La temperatura del fluido en un tanque de fluido de perfusión fue 24 ± 2°C.

<Ensayo de pulsos >

[Fórmula química 140]



La corriente obtenida se registra en un ordenador mediante el uso de un soporte lógico de pinzamiento zonal a través de un amplificador de pinzamiento zonal. Un elemento de evaluación fue un pico de corriente de cola.

Se analizó un pico de corriente de cola utilizando el soporte lógico de análisis (9 Clampfit [Axon SNC], MolecularDevices). Se analizaron dos pulsos de antes de la aplicación y después de la finalización de la exposición de la solución de compuesto de ensayo en cada concentración, y se determinaron los valores pico de la corriente de cola. Cada razón de inhibición para cada dato se determinó de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\text{Inhibición (\%)} = 100 - [\text{Pico de la corriente de cola después de la perfusión} / \text{Pico de la corriente de cola antes de la perfusión}] \times 100$$

En la siguiente tabla se muestra una razón de inhibición de cada compuesto de ensayo a 1 μM de concentración.

[Tabla 4]

| Núm. de Ejemplo | Razón de inhibición (%) |
|-----------------|-------------------------|
| 39 | 8,1 |
| 43 | 9,4 |
| 44 | 2 |
| 45 | 4,2 |
| 47 | 32,7 |
| 49 | 40,5 |

Ejemplo de ensayo 3: Efecto sobre la artritis inducida por colágeno tipo II en ratones DBA/1J

Se preparó una emulsión mezclando 200 μg de colágeno bovino de tipo II (adquirido de colágeno Gijyutsu Kenshuukai) con coadyuvante completo de Freund (Sigma-Aldrich) que contenía Mycobacterium tuberculosis H37Ra

inactivado, y la artritis fue inducida mediante inmunización a través de la administración subcutánea de la emulsión a la cola de ratones DBA/1J (Charles River Japan, Inc.) macho 6 a 7 semanas de edad, seguido de inmunización de refuerzo tres semanas después de la primera inmunización mediante la administración de las mismas cantidades de la emulsión preparada de una manera similar. El compuesto de ensayo se suspendió o se disolvió en carboximetilcelulosa al 0,5% (Sigma-Aldrich) y se administró repetidamente por vía oral una vez al día a una dosis de 1 a 10 mg/kg peso corporal utilizando una sonda oral durante tres semanas desde el día de la inmunización de refuerzo. En este modelo, cada uno de los síntomas de artritis de las extremidades se evaluó de acuerdo con los siguientes criterios de valoración de 0 a 4 puntuaciones: 0, ningún cambio; 1, edema en sólo una articulación; 2, edema en dos o más articulaciones, o edema leve de toda la extremidad; 3, edema severo de toda la extremidad; 4, edema severo de toda la extremidad y anquilosis de la articulación e inmovilidad. La puntuación de la artritis de cada ratón se expresó como el total de las puntuaciones de las extremidades (máximo: 16 puntos). Al día siguiente de la administración final, se tomó una fotografía de rayos X blandos de las extremidades con un equipo de rayos X blandos (Omic), y se evaluó el grado de destrucción de las articulaciones mediante la observación al microscopio. En cada dedo de las extremidades se juzgó el resultado de destrucción de las articulaciones en cada ratón en el total de las puntuaciones para cada dedo de las extremidades (máximo: 20) como 0 cuando no se encontró ninguna destrucción de las articulaciones, y como 1 cuando se encontró una o más destrucción. La puntuación de la artritis y la puntuación de destrucción de las articulaciones se expresaron como el valor promedio y el error típico para cada grupo (n = 6 a 9). Sólo se administró un vehículo en un grupo de control, y el análisis estadístico se realizó mediante la prueba de comparación múltiple de Dunnett, en el que el caso se juzgó como significativo cuando el valor de p fue inferior a 0,05. Los compuestos típicos mostraron un efecto inhibitorio significativo sobre la artritis a una dosis de la siguiente tabla.

[Tabla 5]

| Dosis eficaz que muestra actividad inhibitoria de artritis de cada ejemplo | |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Núm. de Ejemplo | dosis efectiva |
| 18 | 3 mg/kg |
| 39 | 3 mg/kg |
| 44 | 3 mg/kg |
| 45 | 10 mg/kg |

25 Ejemplo de ensayo 4: Evaluación de la citotoxicidad para los hepatocitos utilizando células HepG2

Se preparó una solución de cultivo añadiendo Suero Fetal Bovino al 10% (FBS: tratado para ser inactivado en condiciones de 56°C, 30 minutos, Invitrogen, 10082-147), Aminoácidos No Esenciales 0,1 mM (NEAA: Invitrogen, 11140 -050), piruvato de sodio 1 mM (PyNa: Invitrogen, 11360-070) a medio MEM de Eagle (Invitrogen, 11875-093) y se utilizó después de calentar a 37°C antes de su uso.

Se utilizó la línea celular HepG2 (DS Pharma Biomédica) derivada de hepatoma humano en fase de crecimiento logarítmico. El número de células sometidas a subcultivo fue de 1 a 5×10^6 células/15 mL en un matraz de cultivo de 75 cm², y las células se subcultivaron aproximadamente 1 en semanas alternas dependiendo del estado de las células. En el subcultivo, las células se lavaron con D-PBS (-) (Invitrogen, 14190-144) (10 mL), a continuación, se añadió a esto tripsina-EDTA al 0,25% 1 mM (Invitrogen, 25200-056) (1 mL), y la mezcla se trató durante 10 minutos (37°C, 5% de CO₂), y después se añadió a esto solución de cultivo (9 mL), y la mezcla se recogió y se centrifugó (1.000 rpm x 5 minutos, 4°C). El número de células se contó mediante tinción con solución de azul de tripano al 0,4% (Invitrogen, 15250-061), y a continuación las células se diluyeron con solución de cultivo para que hubiera un número específico de células y se incubaron en condiciones de 37°C, 5% de CO₂.

En cuanto a la siembra de células, las células HepG2 que se incubaron en un matraz de 75 cm² enjuagado con D-PBS (-) (10 mL), y después se añadió a esto tripsina-EDTA al 0,25% 1 mM (1 mL), y la mezcla se trató durante 10 minutos (37°C, 5% de CO₂). A esto se añadió solución de cultivo adicional (9 mL), y la mezcla se recogió en un tubo de centrifuga de 50 mL que se centrifugó (1.000 rpm x 5 minutos, 4°C). Se retiró un sobrenadante, y las células residuales se suspendieron mediante una solución de cultivo adicional y suficientemente unicelular mediante pipeteo. Después de la tinción con azul de tripano al 0,4%, se contó el número de células mediante el uso de una cámara de recuento celular, y se preparó una célula en suspensión a una densidad celular especificada (En caso de exposición de 24 horas: 1×10^5 , En caso de exposición de 48 horas: 5×10^4 células/mL). Se añadieron los 100 µL de suspensión de células por pocillo (n = 3, 24 horas: 1×10^4 , 48 horas: 5×10^3 células/100 µL/pocillo) de microplacas de color negro de fondo transparente de 96 pocillos (Corning, 3603), y después la mezcla se pre-incubó durante aproximadamente 24 horas en condiciones de 37°C, 5% de CO₂.

Las soluciones de partida de los compuestos de ensayo se prepararon a una concentración 200 veces mayor que la

5 concentración máxima deseada que se homogeneizó con ultrasonificación opcional. Estas soluciones de partida se conservaron a -20°C. Antes de su uso, una solución de partida se descongeló y se diluyó con DMSO para proporcionar concentraciones de 20 mM a 20 µM (razón común de 3, 7 concentraciones en total), y después se diluyó con una solución de cultivo 1:100 para preparar una solución de cultivo que contenía los compuestos de ensayo a una concentración 1:2. Por lo tanto, el límite superior de la concentración final de DMSO en la solución de cultivo fue, en principio, 0,5% (v/v).

10 Se establecieron un grupo de control de vehículo y un grupo de control positivo con cada placa de medición. Se utilizó clorpromazina (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 033-10581) como agente de control positivo (concentración final a la 24 horas: 20 µM, 48 horas: 15 µM). La solución de partida 20 mM se descongeló, y a continuación se diluyó con una solución de cultivo, y se preparó la solución de cultivo que contenía clorpromazina a la concentración 1:2.

15 Como tratamiento de los compuestos de ensayo, se añadieron una solución de cultivo (100 µl) que contenía un compuesto de ensayo o un agente de control positivo y una solución de cultivo (100 µl) que contenía vehículo a cada pocillo especificado. Se añadió una solución de cultivo (200 µl) al pocillo del blanco (sin células). Por lo tanto, las cantidades totales de solución de cultivo de cada pocillo fueron de 200 µl, y la concentración final de los compuestos de ensayo fue de 100 µM a 0,1 µM (razón común de 3, 7 concentraciones en total).

20 La incubación se llevó a cabo en condiciones de 37°C, 5% de CO₂ durante 24 o 48 horas. Después de la incubación, se observó por medio de un microscopio invertido (Nikon, TMS) si precipitaban los compuestos de ensayo en los medios.

25 Después de la incubación durante un tiempo especificado, la mitad de la solución de cultivo (100 µl/pocillo) se eliminó mediante una multipipeta para descartarla. La placa se colocó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos, y después se añadió el reactivo CellTiter-Glo™ (Promega, H7571) (100 µl) a cada pocillo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente con protección de la luz durante 2 minutos. A continuación, la placa se colocó a temperatura ambiente con protección de la luz durante aproximadamente 10 minutos. La intensidad de emisión se midió mediante un lector de microplacas (Contador Multimarca ARVO SX1420, ParkinElmer).

Una tasa de supervivencia de las células se calculó mediante la siguiente ecuación, y los valores de CI50 se calcularon mediante el uso de SOFTmax Pro4.0 (ajuste de la curva de 4 parámetros, MDS Analytical Technologies).

35 Tasa de supervivencia celular: % de Viabilidad Celular = [luminiscencia (compuesto de ensayo) - luminiscencia (blanco)] / [luminiscencia (control) - luminiscencia (blanco)] x 100

Cada tasa de supervivencia de las células a 1 µmol/L para cada ejemplo se muestra en la siguiente tabla. La tasa de supervivencia de las células a 10 µmoles/L para el Ejemplo 39 fue de 65,8%.

40

[Tabla 6]

| Núm. de Ejemplo | Tasa de supervivencia (%) |
|-----------------|---------------------------|
| 39 | 107,1 |
| 43 | 117,8 |
| 44 | 95,8 |
| 45 | 92,5 |
| 47 | 99,8 |
| 49 | 102,3 |

Ejemplo de ensayo 5: Ensayo de genotoxicidad utilizando la cepa TA104 de Salmonella typhimurium que porta un gen informador bajo el control de la enzima de reparación del ADN recN (test Vitotox)

45

(1) Preparación de los agentes para la provisión de partida la cepa de ensayo, medios para la pre-incubación, medios para el ensayo y reactivo potenciador (solución acuosa de CaCl₂):

50 Para preparar agentes para la provisión de partida de la cepa de ensayo, se prepararon solución Amp (50 mg/mL) y solución Tet (10 mg/mL), y a continuación se preparó la placa de agar LB (35 mg/mL + Amp (100 µg/mL) + Tet (20 µg/mL)) y se preparó el medio LB (20 mg/mL + Amp (100 µg/mL) + Tet (20 µg/mL)). A continuación, se prepararon el medio LB para la pre-incubación (10 mg/mL), medio LB para el ensayo (4 mg/mL) y el reactivo potenciador (50 mg (CaCl₂·H₂O)/mL).

(2) Preparación de la provisión de partida de las cepas de ensayo utilizadas para Genox y Cyttox:

La provisión de partida congelada de la cepa bacteriana se descongeló para ser aislada en la placa de agar LB, y se incubó en una incubadora (TITEC, BIO-SHAKER BR-15) a 37°C durante la noche. Se retiró una sola colonia para inocularla en medio LB para la provisión de partida, y se incubó en una incubadora (TITEC, BIO-SHAKER BR-15) a 37°C, 160 rpm. En una solución de cultivo bacteriano de DO590 = aproximadamente 0,4 a 0,8 se mezcló DMSO, y la mezcla se refrigeró (-80°C).

(3) Pre-incubación de Genox y Cyttox:

La solución de cultivo bacteriano de cada cepa se diluyó con medio para su pre-incubación (-Reactivo Potenciador), y después la solución de cultivo diluido se inoculó en un medio de pre-incubación (+ Reactivo Potenciador). Esto se incubó en una incubadora (TITEC, BR-15 BIO-Shaker) a 37°C, 160 rpm.

(4) Ensayo Vitotox:

La DO590 de la solución de cultivo pre-incubada se confirmó mediante un espectrofotómetro (GE Health Bioscience, Novaspec Plus). En caso de que la DO590 estuviera dentro de 0,4-0,8, la incubación se terminó y la solución de cultivo se almacenó bajo refrigeración con hielo hasta su uso. En caso de que la DO590 fuera de menos de 0,4-0,8, se llevó a cabo de nuevo la incubación. En caso de que la DO590 fuera superior a 0,8, no se utilizó para el siguiente ensayo.

Se preparó una solución para el control positivo de la siguiente manera. N-óxido de 4-Nitroquinolina (4NQO): 0,04, 0,02, 0,01, 0,005, 0,0025 µg/mL (concentración final: 4, 2, 1, 0,5, 0,25 ng/mL). Benzo[a]pireno (B[a]P): 0,04, 0,02, 0,01, 0,005, 0,0025 mg/mL (concentración final: 4, 2, 1, 0,5, 0,25 µg/mL). A continuación, se preparó una solución para el compuesto de ensayo. Se observó la solución para el compuesto de ensayo si se encontraba un precipitado. Cuando el compuesto de ensayo se disolvió completamente, se determinó que la concentración más alta preparada era la dosis más alta, y cuando se encontró un precipitado, se determinó que una suspensión homogénea, que era susceptible de ser pipeteada era la dosis más alta.

Después de establecer un fotómetro fluorescente y luminiscente (Thermo Labsystem, Fluoroskan Ascent FL), la placa y el medio para el ensayo, se prepararon soluciones de reacción Genox y Cyttox de la siguiente manera. Se calcularon el factor de dilución, así como cantidades requeridas para el medio para la solución de la cepa de ensayo, pre-incubación, el Reactivo Potenciador y la mezcla S9 de manera que se estableciera como DO590 aproximadamente 0,03 para cada solución de cultivo. Se requirieron 40 µL de Reactivo Potenciador para 10 mL de la cantidad total de medio para la solución de cultivo de preparación y pre-incubada, y se requiere 1 mL de mezcla S9 para 9 mL de la cantidad total de medio para la solución de cultivo de ensayo y de pre-incubación. Las cantidades requeridas de medio de solución de cultivo de ensayo, pre-incubación y el Reactivo Potenciador se mezclaron. Se prepararon soluciones de reacción Genox y Cyttox con la cantidad necesaria de mezcla S9 (+S9), y soluciones de reacción Genox y Cyttox sin la misma (-S9).

Se organizaron por separado placas de pocillos para el grupo control, el grupo compuesto de ensayo y el grupo de control positivo, y la solución de control de vehículo, solución para el compuesto de ensayo y la solución de control positivo se inyectaron por separado en los pocillos, respectivamente.

Se confirmó que la temperatura en el fotómetro fluorescente y luminiscente era de 30°C, y se añadieron soluciones de reacción Genox y Cyttox mediante un pipeteador automático (Biotech, Multidispenser EDR-384SII) o una pipeta 384 12ch. Las placas de pocillos anteriores se organizaron en el fotómetro fluorescente y luminiscente, y se comenzó a medir la cantidad de luminiscencia en cada pocillo (Unidad Relativa de Luz, referida en lo sucesivo como URL). Se determinó la cantidad de luminiscencia en 17 puntos cada 15 minutos.

(5) Método cálculo para cada parámetro

Cada parámetro se calculó de la siguiente manera.

Se calcularon la razón S/N max y la razón Genox/Cyttox de Genox y Cyttox a cada dosis de 4NQO y B [a] P. Se calculó la URL max de Genox y Cyttox del control del vehículo. Se calcularon la razón S/N max y la razón Genox/Cyttox de Genox y Cyttox a cada dosis de compuesto de ensayo.

| | |
|---------------------|------------------------------------------|
| Razón S/N: | Cada URL/URL Vehículo |
| Razón Genox/Cyttox: | Razón S/N max Genox/razón S/N max Cyttox |

(6) Criterios de evaluación para determinar la validez del ensayo y la decisión para la genotoxicidad:

Cuando la razón Genox/Cytox de control positivo: 4NQO (4 ng/mL) y B[a]P (4 µg/mL) fue de 1,5 o más, y URL max de Genox y Cytox para el control del vehículo estaba por encima de los criterios (conjunto basado en los datos de fondo), se determinó que se estableció el ensayo.

5 Las siguientes condiciones A a C se consideraron exhaustivamente, y se determinó que el compuesto de ensayo era positivo cuando se reconoció que el compuesto tenía actividad que dañaba el ADN.

A. Daños al ADN

- 10
- Si la razón de Genox/Cytox es 1,5 o más y aumenta de una manera dependiente de la dosis en al menos 3 o más dosis, se considera que el compuesto tiene actividad que daña el ADN.
 - Si la razón de Genox/Cytox es 1,5 o más, pero tanto Genox como Cytox tienen valores altos, no se evalúa.
 - Si la razón de Genox/Cytox es de 1,5 o más, pero la razón S/N max de Genox es de aproximadamente 1, no se evalúa.

- 15
- B. Citotoxicidad
- Si la razón S/N disminuye a 0,8 o por debajo, no se evalúa debido a la citotoxicidad. Sin embargo, en caso de que el bajo valor de la razón S/N sea reconocida claramente como una artefacto en comparación con URL de todos los demás datos, se lleva a cabo un nuevo ensayo.
- 20

C. Criterios para la realización de un nuevo ensayo

- 25
- Si la razón de Genox/Cytox es de más de 1,5 a sólo 1 dosis, se lleva a cabo un nuevo ensayo con intervalos de dosis más estrechos.
 - Si no se esperan 4 o más dosis de una dosis con una razón de S/N > 0,8, en Genox o Cytox, se lleva a cabo un nuevo ensayo con reducción de dosis.
 - Si se reconoce que la razón S/N de Genox aumenta ligeramente a una dosis más baja y muestra una correlación inversa con la dosis, se lleva a cabo un nuevo ensayo con reducción de dosis.
- 30
- Si se obtienen razones S/N altas tanto en Genox como en Cytox, se lleva a cabo un nuevo ensayo con reducción de dosis.

De acuerdo con el método de ensayo anterior, se evaluó la genotoxicidad de un metabolito del Ejemplo 39, 1-(5-amino-3-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-4-ol, para proporcionar un resultado negativo.

35 Ejemplo de ensayo 7 Estudio de toxicidad de dosis única en perros

El estudio se llevó a cabo con perros beagle TOYO (KITAYAMA LABES CO., LTD., Granja Hongou), cuatro perros por cada sexo. Tenían 5 meses de edad a su llegada al centro de pruebas, y tenían 10 meses de edad cuando comenzaron a recibir las administraciones. La dieta basal era de 300 g/día, DS-A (Oriental Yeast Co., Ltd), y el agua de bebida era agua del grifo. La asignación a los grupos se llevó a cabo de manera que se asignó un número de animal por orden de número de cuarentena para los machos y hembras, respectivamente, cuyos signos clínicos y resultados de las pruebas clínicas de laboratorio se consideraron normales.

45 Como suspensión de dosificación, se utilizó un solución acuosa de HPMC 0,5% p/v como vehículo, las cantidades necesarias de compuesto de ensayo se pesaron previamente para cada grupo de dosis, y se preparó a una concentración especificada con mortero y mano del mortero el día de administración. El volumen de dosis fue de 5 mL/kg (calculado sobre la base del peso corporal medido el día de la administración). En cuanto a los procedimientos de dosificación, se conectó un catéter encargado a medida (Natsume Seisakusho Co., Ltd) del cual una punta estaba en forma de cápsula a una jeringa desechable de 50 mL (Terumo), y se llevó a cabo la administración oral preceptiva de una única dosis.

El diseño del grupo fue el siguiente.

55 [Tabla 7]

| Grupo | Nivel de dosis (mg/kg) | Volumen de dosis (mL/kg) | Concentración de la suspensión de dosificación (mg/mL) | Número de animales | |
|-------|------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------|--------|
| | | | | Macho | Hembra |
| 1* | 0 | 5 | 0 | 1 | 1 |
| 2 | 10 | 5 | 2 | 1 | 1 |

| Grupo | Nivel de dosis (mg/kg) | Volumen de dosis (mL/kg) | Concentración de la suspensión de dosificación (mg/mL) | Número de animales | |
|-------|------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------|--------|
| | | | | Macho | Hembra |
| 3 | 30 | 5 | 6 | 1 | 1 |
| 4 | 100 | 5 | 20 | 1 | 1 |

* Vehículo: solución acuosa de HPMC al 0,5% p/v

En cuanto al ajuste de nivel de dosis, la dosis baja se ajustó como aproximadamente de 3 a 10 veces el nivel de dosis en comparación con una dosis efectiva en el modelo de ratones CIA. Las dosis medias y altas se establecieron sobre la base de una razón común de 3 a partir del nivel de dosis baja.

5 Los elementos que se debían observar y medir fueron los siguientes.

10 Se observó un signo clínico antes de la administración y durante la toma de muestras de sangre TK el día de la administración, y una vez por la mañana todos los días el día distinto del de la administración. El peso corporal se midió en el término pre-dosificación (5^o día, 1^{er} día), el día de la administración y en el día siguiente después de la administración.

15 La alimentación se llevó a cabo todos los días, y el consumo de alimentos (g/día) se calculó a partir de los alimentos que quedaban la mañana siguiente después de la alimentación. La alimentación el día de la administración se llevó a cabo después de la finalización de la toma de muestras de sangre 4 horas después de la administración. La comida restante se recogió por la noche (17:00-19:00) un día antes de la realización de pruebas clínicas de laboratorio para determinar la hematología y química de la sangre (5^o día, 1^{er} a 3^{er} días).

20 En cuanto a la prueba hematológica, se midieron los siguientes elementos para todos los animales 4 días antes de la administración y 24 horas después de la administración (zonas horarias correspondientes durante el plazo de pre-administración) mediante el uso de aproximadamente muestras de sangre de 1 mL recogidas de la vena cefálica con un tubo de recogida de sangre que contenía EDTA-2K (tubo de recogida de sangre de vacío Venoject II, Terumo).

25 Elementos que se deben medir: recuento de eritrocitos (RBC), concentración de hemoglobina (Hb), hematocrito (Ht), volumen corpuscular medio (VCM), contenido medio de hemoglobina corpuscular (MCH), concentración media de hemoglobina corpuscular (CHCM), razón de reticulocitos, recuento de reticulocitos, recuento de plaquetas (PLT), recuento de leucocitos (WBC), porcentajes y recuentos de acuerdo con los tipos de glóbulos blancos.

30 En cuanto a la prueba química de la sangre, se midieron los siguientes elementos para todos los animales 4 días antes de la administración, 24 horas después de la administración, 48 horas después de la administración y 72 horas después de la administración (zonas horarias correspondientes durante el plazo de pre-administración) mediante el uso de suero que se obtuvo mediante la recopilación de aproximadamente 3 mL de sangre de la vena cefálica con un tubo de recogida de sangre que contenía agentes para la separación de suero (tubo de recogida de sangre de vacío Venoject II, Terumo), seguido de la separación mediante centrifugación (3.000 rpm, aproximadamente 4°C, 10 minutos).

40 AST (GOT), ALT (GPT), fosfatasa alcalina (ALP), bilirrubina total (TBIL), proteínas totales (D_TP), albúmina (D_Alb), razón de albúmina/globulina (A/G: valor calculado), nitrógeno ureico (NU), creatinina (CRE), glucosa en sangre (Glu), colesterol total (CT), fosfolípidos (PL), triglicéridos (TG), calcio (Ca), fósforo inorgánico (PI), sodio (Na), potasio (K), cloro (Cl)

45 En términos de la medición de TK, se recogió aproximadamente 1 mL de sangre de la vena cefálica con un tubo de recogida de sangre que contenía EDTA-2K (tubo de recogida de sangre de vacío Venoject II, Terumo) para todos los animales 1, 2, 4, 8, 24, 48 y 72 horas después de la administración. Para el plasma obtenido después de la administración, las concentraciones de los compuestos de ensayo en el plasma se midieron mediante el método LC/MS/MS. Se calcularon Cmax, AUC 0-24, AUC 0-infinito y Tmax.

50 De acuerdo con el método anterior, se evaluó el Ejemplo 39, pero no se encontraron cambios causados por la administración a ninguna de las dosis en términos de signos clínicos, peso corporal, consumo de alimentos, pruebas clínicas de laboratorio para hematología y química de la sangre incluyendo parámetros implicados en la lesión hepática tales como ALT, AST y TBil.

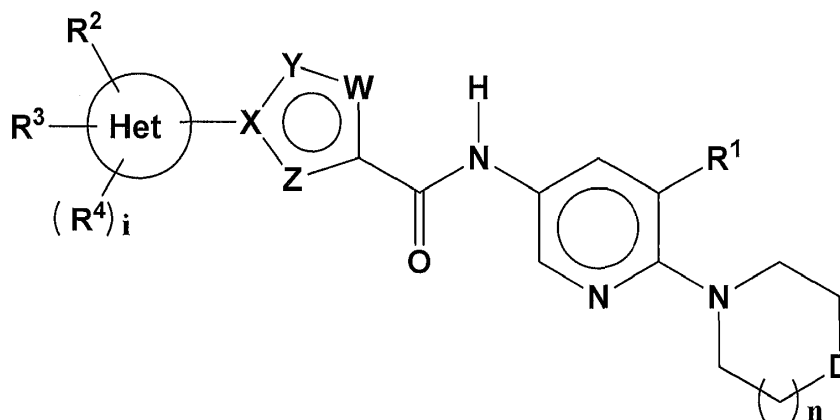
Aplicabilidad industrial

55 El compuesto (I) de la presente invención o una de sus sales farmacológicamente aceptables tiene una actividad

inhibidora superior de la producción de citoquinas en las células T y puede ser un medicamento útil como agente terapéutico para diversas enfermedades, en particular para la artritis reumatoide, las enfermedades autoinmunitarias, la inflamación y las enfermedades alérgicas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la siguiente fórmula general (I):



5

en donde X es N o C,

Y es N, N-R^Y, S, o C-R^Y,

Z es N, N-R^Z, S, o C-R^Z,

W es N, N-R^W, S, o C-R^W,

siempre que al menos uno de X, Y, Z, W sea N o S,

R^Y, R^Z y R^W se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, o un grupo cicloalquilo,

R¹ es un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo ciano, o un grupo cicloalquilo,

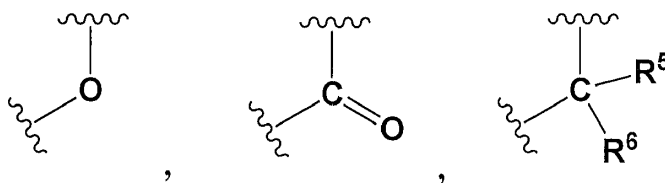
15 n es un número entero de 0 a 2,

Het es un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, o un grupo heteroarilo,

R², R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, o un grupo cicloalquilo,

20 i es un número entero de 0 a 3,

D es uno cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas generales:



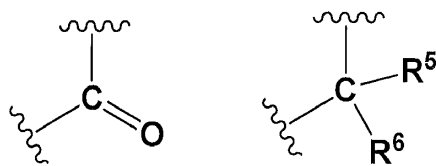
25 R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, -L-NR^{7a}R^{7b}, -L-NR^{7a}-CO-R^{7b}, -L-CO-NR^{7a}R^{7b} o -L-O-CO-R^{7c} [en donde R^{7a} y R^{7b} se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, R^{7c} es un grupo alquilo o un grupo fenilo, L es un enlace, o -(CR_AR_B)_j (en donde j es un número entero de 1 a 4, R_A y R_B se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo)], o

30 R⁵ y R⁶ se combinan opcionalmente entre sí para formar un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o una de sus sales farmacológicamente aceptables.

35 2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Het es un grupo arilo o heteroarilo, o una de sus sales farmacológicamente aceptables.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o la 2, en donde n es 1, o una de sus sales farmacológicamente aceptables.

40 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde D es cualquiera de los grupos de las siguientes fórmulas generales:

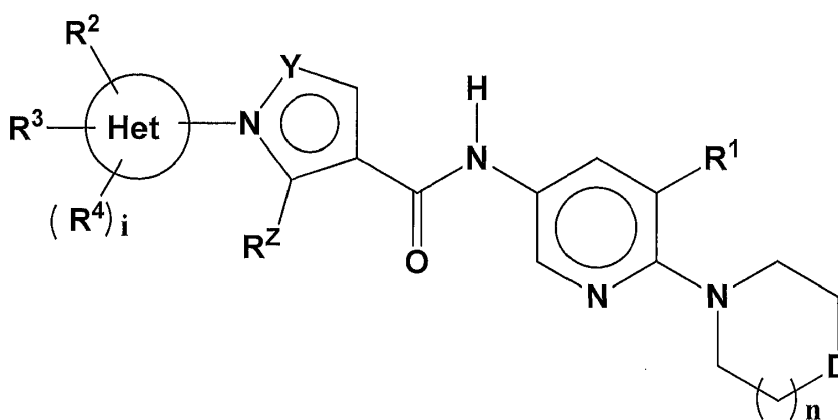


o una de sus sales farmacológicamente aceptables.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde X es N, o una de sus sales farmacológicamente aceptables.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R¹ es un grupo alquilo o cicloalquilo, o una de sus sales farmacológicamente aceptables.

10 7. Un compuesto de la siguiente fórmula general (I)a:



en donde Y es N o C-R^Y,

15 R^Y y R^Z se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, o un grupo cicloalquilo,

R¹ es un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo ciano, o un grupo cicloalquilo,

n es un número entero de 0 a 2,

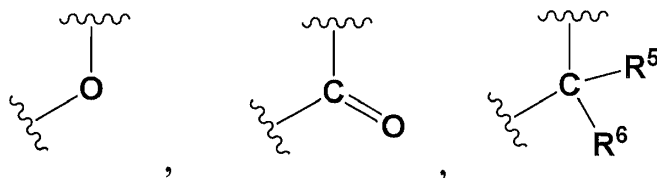
20 Het es un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, o un grupo heteroarilo,

R², R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, o un grupo cicloalquilo,

i es un número entero de 0 a 3,

D es cualquiera de las siguientes fórmulas generales:

25



30 R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, -L-NR^{7a}R^{7b}, -L-NR^{7a}-CO-R^{7b}, -L-CO-NR^{7a}R^{7b} o -L-O-CO-R^{7c} [en donde R^{7a} y R^{7b} se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, R^{7c} es un grupo alquilo o un grupo fenilo, L es un enlace, o -(CR_AR_B)_j- (en donde j es un número entero de 1 a 4, R_A y R_B se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo)],

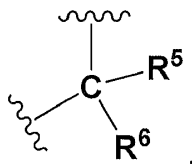
35 R⁵ y R⁶ se combinan opcionalmente entre sí para formar un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o una de sus sales farmacológicamente aceptables.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde Het es un grupo arilo o heteroarilo, o una de sus sales

farmacológicamente aceptables.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8, en donde n es 1, o una de sus sales farmacológicamente aceptables.

5 10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde D es un grupo de la siguiente fórmula general:



10 o una de sus sales farmacológicamente aceptables.

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en donde R¹ es un grupo alquilo o cicloalquilo, o una de sus sales farmacológicamente aceptables.

12. Un compuesto seleccionado entre el grupo siguiente, o una de sus sales farmacológicamente aceptables:

20 N-[5-ciclopropil-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-1-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metilpiridin-3-il]-5-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-(4-clorofenil)-N-[6-(4-metoxipiperidin-1-il)-5-metilpiridin-3-il]-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-{5-ciclopropil-6-[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]piridin-3-il}-1-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida ;
 (1-{5-[1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamido]-3-cianopiridin-2-il}piperidin-4-il)éster de ácido acético;
 1-(4-clorofenil)-N-[5-ciano-6-(4-oxopiperidin-1-il)piridin-3-il]-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 25 N-[6-[4-(1-metoximetil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il]-5-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[5-cloro-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-(4-clorofenil)-N-[5-ciclopropil-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 [2-(1-{5-[1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamido]-3-cianopiridin-2-il}piperidin-4-il)etil]éster de ácido acético ;
 30 1-(4-clorofenil)-N-[6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metilpiridin-3-il]-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-(4-clorofenil)-N-[5-ciano-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[5-ciano-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-5-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-(5-cianopiridin-2-il)-N-[6-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)piperidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 35 1-(4-clorofenil)-N-[5-ciano-6-[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]piridin-3-il]-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida.

13. Un inhibidor de la producción de IL-17, que comprende como ingrediente activo el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una de sus sales farmacológicamente aceptables.

40 14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una de sus sales farmacológicamente aceptables para uso como medicamento para prevenir y/o tratar una enfermedad autoinmunitaria.

15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una de sus sales farmacológicamente aceptables para uso como medicamento para prevenir y/o tratar la artritis reumatoide.