

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 666 918**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04	(2006.01)	A61P 11/00	(2006.01)	C07D 409/14	(2006.01)
A61K 31/4439	(2006.01)	A61P 11/08	(2006.01)		
A61K 31/444	(2006.01)	A61P 13/02	(2006.01)		
A61K 31/5377	(2006.01)	A61P 13/12	(2006.01)		
A61P 1/04	(2006.01)	A61P 19/06	(2006.01)		
A61P 3/06	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)		
A61P 3/10	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)		
A61P 9/04	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)		
A61P 9/10	(2006.01)	C07D 401/14	(2006.01)		
A61P 9/12	(2006.01)	C07D 405/14	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.03.2014 PCT/JP2014/059912**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014 WO14157740**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2014 E 14775913 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.03.2018 EP 2980085**

54 Título: **Derivado de pirazol**

30 Prioridad:

29.03.2013 JP 2013072788

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

08.05.2018

73 Titular/es:

**TEIJIN PHARMA LIMITED (100.0%)
2-1, Kasumigaseki 3-chome Chiyoda-ku
Tokyo 100-8585, JP**

72 Inventor/es:

**KAWANA, ASAHI;
KANAZAWA, CHIKASHI;
TERA, MASAYUKI;
TAKAHASHI, YOSHIMASA;
IMAZEKI, MARIKO;
TAKAHASHI, HIROYUKI y
TANOKURA, AKIRA**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

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

ES 2 666 918 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 pirazol

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un nuevo compuesto que tiene a actividad inhibidora de xantina oxidasa y un procedimiento para fabricar el mismo así como un inhibidor de xantina oxidasa que contiene el compuesto como un principio activo.

10 In particular, la presente invención se refiere a un derivado de pirazol útil como un agente terapéutico o un agente preventivo para enfermedades asociadas con xantina oxidasa tal como gota, hiperuricemia, síndrome de lisis tumoral, cálculo urinario, hipertensión, dislipidemia, diabetes, enfermedades cardiovasculares tal como arteriosclerosis o insuficiencia cardíaca, enfermedades renales tal como nefropatía diabética, enfermedades respiratorias tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades inflamatorias del intestino o enfermedades autoinmunes.

Técnica anterior

Xantina oxidasa es una enzima que cataliza la conversión de hipoxantina en xantina y además en ácido úrico en el metabolismo de los ácidos nucleicos,

15 Un inhibidor de la xantina oxidasa inhibe la síntesis de ácido úrico para reducir un nivel de ácido úrico en la sangre con respecto a la acción del xantina oxidasa. Es decir, un inhibidor de la xantina oxidasa es efectivo como un agente terapéutico para la hiperuricemia y varias enfermedades causadas por hiperuricemia. Por otro lado, existe la artritis gotosa y tofo gotoso llamados gota como una afección clínica causada como resultado de la deposición de cristales de urato después de la hiperuricemia prolongada. Además, la hiperuricemia se considera importante como un factor de enfermedades de estilo de vida asociadas a la obesidad, hipertensión, dislipidemia y diabetes o síndromes metabólicos, y recientemente, se ha clarificado que la hiperuricemia es un factor de riesgo de daño renal, cálculo urinario y enfermedades cardiovasculares de acuerdo a encuestas epidemiológicas (Lineamientos para el manejo de la hiperuricemia y gota, 2da edición). Además, se espera que un inhibidor de xantina oxidasa sea útil para el tratamiento de enfermedades asociadas con especies de oxígeno activo por la actividad inhibidora de generación de especies de oxígeno, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares a través de la acción de mejora de la función vascular (Circulation. 2006; 114: 2508-2516).

El alopurinol y febuxostat se usa clínicamente como agente terapéutico para la hiperuricemia, pero se ha informado que el alopurinol tiene un efecto secundario tal como el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, trastorno hepático y disfunción renal (Nippon Rinsho, 2003; 61, Suppl.1 : 197-201).

30 Como un compuesto que tiene una actividad inhibidora de xantina oxidasa, por ejemplo, se ha informado un derivado de fenil pirazol (Documentos Patente 1 a 3), y un derivado de ácido triaril carboxílico (Documentos Patente 4 a 7), y similar, tal como un derivado de pirazol en el que el anillo aromático central es un anillo de benceno. Además, se ha informado un derivado de pirazol que es un anillo hetero bicíclico central tal como un derivado de 6-indolpirazol (Documento Patente 8).

35 Por otro lado, en los Documentos no patente 1 y 2, se informa un derivado de ácido pirazol carboxílico que tiene un anillo de piridina en el centro.

Listado de citas

Literatura patente

PTL 1: publicación de solicitud de patente japonesa no examinada S59-95272

40 PTL 2: Publicación internacional No. 98/18765

PTL 3: publicación de solicitud de patente japonesa no examinada H10-310578

PTL 4: Publicación internacional No. 2007/043457

PTL 5: Publicación internacional No. 2007/097403

PTL 6: Publicación internacional No. 2008/126770

45 PTL 7: Publicación internacional No. 2008/126772

PTL 8: Publicación internacional No. 2011/043568

Literatura no patente

NPL 1: Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 2006, volumen 16 (21), páginas 5616-5620

NPL 2: Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 2006, volumen I6 (21), páginas 5687-5690

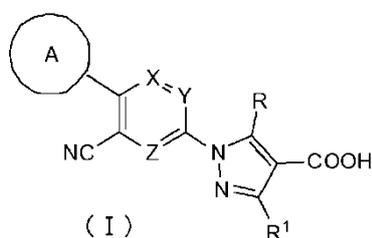
Compendio de la invención

Problema técnico

5 Un objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto que tenga una actividad inhibidora de xantina oxidasa. Además, un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto que tiene una excelente acción de disminución del ácido úrico. Además, un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto útil como un agente terapéutico o un agente preventivo para enfermedades asociadas con xantina oxidasa tal como gota, hiperuricemia, síndrome de lisis tumoral, cálculo urinario, hipertensión, dislipidemia, diabetes, enfermedades cardiovasculares tal como arteriosclerosis o insuficiencia cardíaca, enfermedades renales tal como nefropatía diabética, enfermedades respiratorias tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades inflamatorias del intestino o enfermedades autoinmunes.

Solución al problema

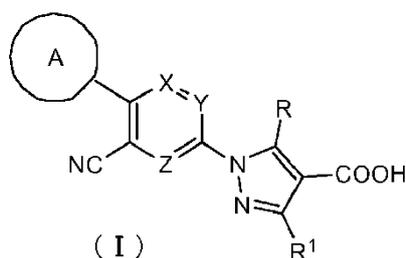
15 Como resultado de estudios serios sobre compuestos que tienen actividad inhibidora de xantina oxidasa, los inventores han completado la presente invención en base a los hallazgos de que un compuesto representado por la siguiente fórmula (I)



20 es decir, un derivado de pirazol que tiene una estructura de triarilo tricíclico y tiene como anillo central un anillo piridina que posee un átomo de nitrógeno y sustituido con un grupo ciano, tiene actividad inhibidora de xantina oxidasa además de que tiene una nueva actividad inhibidora de xantina oxidasa acompañada de un excelente efecto reductor del ácido úrico: y además, ha mantenido la actividad inhibidora de xantina oxidasa que permite un efecto de reducción del ácido úrico particularmente excelente durante un largo período de tiempo. Además, los inventores han completado la presente invención en base al descubrimiento de que el derivado de pirazol puede ser un buen agente terapéutico o profiláctico para gota, hiperuricemia, síndrome de lisis tumoral, cálculo urinario, hipertensión, dislipidemia, diabetes, enfermedades cardiovasculares tal como arteriosclerosis o insuficiencia cardíaca, enfermedades renales tal como nefropatía diabética, enfermedades respiratorias tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades inflamatorias del intestino, enfermedades autoinmunes, o similares.

Compendio de la descripción

La presente descripción en general se refiere a compuestos representado por la siguiente Fórmula (1):



30 en donde

A representa un grupo arilo C₆₋₁₀ o un grupo heteroarilo, en donde el grupo arilo o grupo heteroarilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 grupos Q que son iguales o diferentes entre sí y se seleccionan del grupo que consiste en un átomo de halógeno, --CN, -NO₂, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₇, un grupo halógenoalquilo C₁₋₆, un grupo fenilo, -CH₂-O-R², -O-R², -O-halógenoalquilo C₁₋₆, -O-CO-R², -NR³R⁴, -NH-CO-R², -CO₂-R², -CO-R², -CO-NR³R⁴, -NH-SO₂-R², -CO-arilo, -S-R², -SO₂-alquilo C₁₋₆, y -SO₂-fenilo;

X, Y, y Z representan CR⁵ o un átomo de nitrógeno, en donde uno de X, Y, y Z representa un átomo de nitrógeno y los dos restantes representan CR⁵;

R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆;

R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo amino, o un grupo alquilo C₁₋₆;

R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆;

5 R³ y R⁴ son iguales o diferentes entre sí y are un átomo de hidrógeno un grupo alquilo C₁₋₆, donde R³ y R⁴ se pueden tomar juntos para formar con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo monocíclico saturado que contiene nitrógeno: y

R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo C₁₋₆;

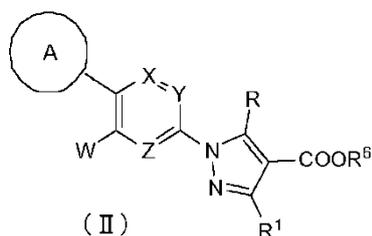
o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

10 La presente descripción también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por la fórmula (I) anterior, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

La presente descripción también se refiere a un inhibidor de xantina oxidasa que comprende un compuesto representado por la fórmula (I) anterior, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, como un principio activo,

15 La presente descripción también se refiere a un compuesto representado por la fórmula anterior (I), o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo para su uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades asociadas con xantina oxidasa, tal como gota, hiperuricemia, síndrome de lisis tumoral, cálculo urinario, hipertensión, dislipidemia, diabetes, enfermedades cardiovasculares tal como arteriosclerosis o insuficiencia cardíaca, enfermedades renales tal como nefropatía diabética, enfermedades respiratorias tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades inflamatorias del intestino, o enfermedades autoinmunes, que comprende, como un principio activo.

20 Además, la presente descripción también se refiere a un compuesto representado por la siguiente fórmula (II) que puede utilizarse como un producto intermedio en la fabricación del compuesto representado por la fórmula (I) anterior:



25 en donde:

A representa un grupo arilo C₆₋₁₀ o un grupo heteroarilo, en donde el grupo arilo o grupo heteroarilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 grupos Q que son iguales o diferentes entre sí y se seleccionan del grupo que consiste en un átomo de halógeno, --CN, --NO₂, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₇, un grupo halógenoalquilo C₁₋₆, un grupo fenilo, --CH₂--O--R², --O--R², --O--halógenoalquilo C₁₋₆, --O--bencilo, --O--fenilo, --O--CO--R², --NR³--R⁴, --NH--CO--R², --CO₂--R², --CO--R², --CO--NR³--R⁴, --NH--SO₂--R², --CO--arilo, --S--R², --SO₂--alquilo C₁₋₆, y --SO₂--fenilo;

30 X, Y, y Z representan CR⁵ o un átomo de nitrógeno, en donde uno de X, Y, y Z representa un átomo de nitrógeno y los dos restantes representan CR⁵;

R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆;

R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo amino, o un grupo alquilo C₁₋₆;

35 R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆;

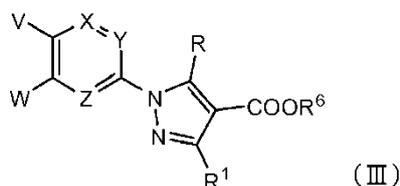
R³ y R⁴ son iguales o diferentes entre sí y son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, donde R³ y R⁴ se pueden tomar juntos para formar con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo monocíclico saturado que contiene nitrógeno: y

R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo C₁₋₆;

40 R⁶ representa un grupo protector de un grupo carboxilo; y

W representa un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, o un grupo ciano.

Además, la presente descripción también se refiere a un compuesto representado por la siguiente fórmula (III) que puede utilizarse como un producto intermedio en la fabricación del compuesto representado por la fórmula (I) anterior:



5 En donde,

X, Y, y Z representan CR⁵ o un átomo de nitrógeno, en donde uno de X, Y, y Z representa un átomo de nitrógeno y los dos restantes representan CR⁵;

R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆;

R' representa un átomo de hidrógeno, un grupo amino o un grupo alquilo C₁₋₆;

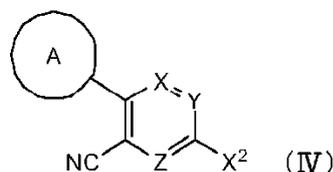
10 R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo C₁₋₆;

R⁶ representa un grupo protector de un grupo carboxilo:

V representa un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, un grupo hidroxilo, o un grupo bencilo; y

15 W representa un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, o un grupo ciano.

Además, la descripción también se refiere a un compuesto representado por la siguiente fórmula (IV) que puede utilizarse como un producto intermedio en la fabricación del compuesto representado por la fórmula (I) anterior:



en donde:

20 A representa un grupo arilo C₆₋₁₀ o un grupo heteroarilo, en donde el grupo arilo o grupo heteroarilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 grupos Q que son iguales o diferentes entre sí y se seleccionan del grupo que consiste en un átomo de halógeno, --CN, -NO₂, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₇, un grupo halógenoalquilo C₁₋₆, un grupo fenilo, -CH₂-O-R², -O-R², -O-halógenoalquilo C₁₋₆, -O-bencilo, -O-fenilo, -O-CO-R², -NR³R⁴, -NH-CO-R², -CO₂-R², -CO-R², -CO-NR³R⁴, -NH-SO₂-R², -CO-arilo, -S-R², -SO₂-alquilo C₁₋₆, y -SO₂-fenilo;

25 X, Y, y Z representan CR⁵ o un átomo de nitrógeno, en donde uno de X, Y, y Z representa un átomo de nitrógeno y los dos restantes representan CR⁵;

R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆;

30 R³ y R⁴ son iguales o diferentes entre sí y son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, donde R³ y R⁴ se pueden tomar juntos para formar con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo monocíclico saturado que contiene nitrógeno; y

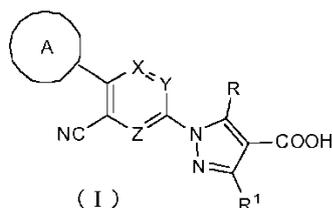
R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo C₁₋₆; y

X² representa un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo o un grupo trifluorometanosulfonilo.

Compendio de la invención

35 La invención está definida en las reivindicaciones.

De acuerdo a la reivindicación 1, la invención proporciona un compuesto o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo representado por la siguiente fórmula (I)



en donde:

A representa un grupo fenilo, que puede estar no sustituido o sustituido con 1 a 3 grupos

5 Q que son iguales o diferentes entre sí y se seleccionan del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₇, un grupo halógenoalquilo C₁₋₆, un grupo fenilo, -O-R², y -O-halógenoalquilo C₁₋₆;

X y Z representan CH, y Y representa un átomo de nitrógeno;

R representa un átomo de hidrógeno:

R¹ representa un átomo de hidrógeno; y

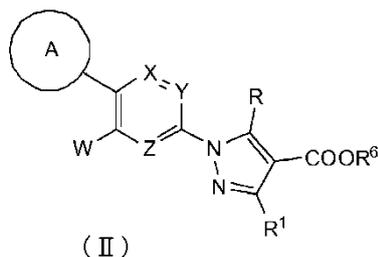
10 R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆.

De acuerdo a la reivindicación 5, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

15 De acuerdo a la reivindicación 6, la invención también proporciona un inhibidor de xantina oxidasa que comprende el compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, como un principio activo.

20 De acuerdo a la reivindicación 7, la invención también proporciona un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, para su uso en el tratamiento o profilaxis de gota, hiperuricemia, síndrome de lisis tumoral, cálculo urinario, hipertensión, dislipidemia, diabetes, enfermedades cardiovasculares tal como arteriosclerosis o insuficiencia cardíaca, enfermedades renales tal como nefropatía diabética, enfermedades respiratorias tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades inflamatorias del intestino, o enfermedades autoinmunes.

De acuerdo a la reivindicación 9, la invención proporciona un compuesto representado por fórmula (II):



25 que puede utilizarse como un producto intermedio en la fabricación del compuesto representado por fórmula (I) inmediatamente anterior:

en donde:

30 A representa un grupo fenilo, que puede estar no sustituido o sustituido con 1 a 3 grupos Q que son iguales o diferentes entre sí y se seleccionan del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₇, un grupo halógenoalquilo C₁₋₆, un grupo fenilo, -O-R² y -O-halógenoalquilo C₁₋₆;

X y Z representan CH, e Y representa un átomo de nitrógeno:

R representa un átomo de hidrógeno;

R¹ representa un átomo de hidrógeno;

R² representa un átomo de hidrógeno un grupo alquilo C₁₋₆;

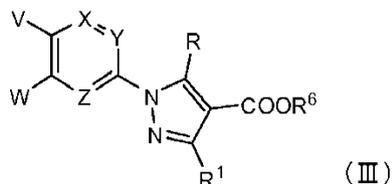
35 R⁶ representa un grupo protector de un grupo carboxilo; y

W representa un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonyloxi, un grupo p-toluenosulfonyloxi, un grupo trifluorometanosulfonyloxi, o un grupo ciano,

en donde el grupo protector de un grupo carboxilo se selecciona del grupo que consiste en grupo metilo, grupo etilo, grupo isopropilo, grupo heptilo, grupo t-butilo, grupo metoximetilo, grupo metiltiometilo, grupo metoxietoximetilo, grupo metoxietilo, grupo bencilo, y grupo t-butildimetilsililo.

5

De acuerdo a la reivindicación 10, la invención proporciona un compuesto representado por fórmula (III):



que puede utilizarse como un producto intermedio en la fabricación del compuesto representado por la fórmula (I) anterior:

10 en donde,

X y Z representan CH, e Y representa un átomo de nitrógeno;

R representa un átomo de hidrógeno:

R¹ representa un átomo de hidrógeno;

R⁶ representa un grupo protector de un grupo carboxilo;

15 V representa un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonyloxi, un grupo p-toluenosulfonyloxi, un grupo trifluorometanosulfonyloxi, un grupo hidroxilo, o un grupo benciloxi; y

W representa un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonyloxi, un grupo p-toluenosulfonyloxi, un grupo trifluorometanosulfonyloxi, o un grupo ciano,

20 en donde el grupo protector de un grupo carboxilo se selecciona del grupo que consiste en grupo metilo, grupo etilo, grupo isopropilo, grupo heptilo, grupo t-butilo, grupo metoximetilo, grupo metiltiometilo, grupo metoxietoximetilo, grupo metoxietilo, grupo bencilo, y grupo t-butildimetilsililo.

Efectos ventajosos de la invención

25 La presente invención proporciona un nuevo compuesto que tiene a alta actividad inhibidora de xantina oxidasa y un procedimiento para fabricar el mismo compuesto. Además, el compuesto por la presente invención es útil como un agente terapéutico o un agente preventivo para enfermedades asociadas con xantina oxidasa en particular tal como gota, hiperuricemia, síndrome de lisis tumoral, cálculo urinario, hipertensión, dislipidemia, diabetes, enfermedades cardiovasculares tal como arteriosclerosis o insuficiencia cardíaca, enfermedades renales tal como nefropatía diabética, enfermedades respiratorias tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades inflamatorias del intestino o enfermedades autoinmunes.

30 Descripción de las realizaciones

Los términos usados solos o en combinación en la presente especificación se explicarán a continuación. A menos que se indique lo contrario, la explicación de cada sustituyente será común para cada sitio. Cabe señalar que cuando se produce cualquier variable en cualquier número de constituyentes, su definición es independiente en cada componente. Además, las combinaciones de sustituyentes y variables solo son permisibles si tales combinaciones resultan en compuestos químicamente estables.

35

"Xantina oxidasa" se usa en sentido amplio que es una enzima para catalizar una reacción de oxidación de hipoxantina a xantina y además a ácido úrico y, en sentido estricto, que es una oxidasa tipo xantina oxidoreductasa que es una de las enzimas que catalizan la misma reacción. En la presente invención, a menos que se especifique lo contrario, "xantina oxidasa" se denomina colectivamente una enzima que cataliza una reacción de oxidación de hipoxantina a xantina y además a ácido úrico. Entre la xantina oxidoreductasa que es responsable de esta reacción, están presentes dos tipos de oxidasa tipo oxidoreductasa y dehidrogenasa tipo oxidoreductasa y ambos tipos están incluidos en la xantina oxidasa de la presente invención. A menos que se especifique lo contrario, "xantina oxidasa" en "actividad inhibidora de xantina oxidasa", "inhibidor de xantina oxidasa" y similar también tiene el mismo significado que se definió anteriormente.

40

45 A los efectos de la presente invención, un "grupo arilo" significa un grupo formado por la eliminación de uno de los átomos de hidrógeno unidos a un anillo de hidrocarburo aromático. Los grupos arilo C₆₋₁₀ incluyen, por ejemplo,

grupos fenilo, naftilo, indenilo, tetrahidronaftilo, indanilo, azuleno y similares.

Para el propósito de la presente invención, un "grupo heteroarilo" significa un sistema anular heterocíclico monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros de carácter aromático que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno. El "sistema anular heterocíclico monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros de carácter aromático" se refiere a un grupo monovalente derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un heterociclo aromático monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros y que tiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno. En el caso de un grupo heteroarilo bicíclico, si uno de los anillos es un anillo aromático o un heterociclo aromático, el otro anillo puede tener una estructura anular que no es aromática. Los números de los respectivos heteroátomos y su combinación en dicho grupo heteroarilo no están particularmente limitados siempre que puedan formar parte de un anillo de un número predeterminado de miembros y existan de manera químicamente estable. Tales grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, grupos piridilo, pirazilo, pirimidilo, piridazinilo, furilo, tienilo, pirazolilo, 1,3-dioxindanilo, isoxazolilo, isotiazolilo, benzofuranilo, isobenzofurilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, piranilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, furazanilo, tiadiazolilo, dihidrobenzofurilo, dihidroisobenzofurilo, dihidroquinolilo, dihidroisoquinolilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidropteridinilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzodioxazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotriazolilo, pteridinilo, purinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, tetrazolilo y similares.

Para el propósito de presente invención, un "átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

Para el propósito de la presente invención, un "grupo alquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático lineal o ramificado saturado monovalente. Los grupos alquilo C_{1-6} incluyen, por ejemplo, grupos metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isopropilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, isopentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, 1-etilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1-etil-butilo, 2-etil-butilo, t-pentilo, isohexilo, y similares.

Para el propósito de la presente invención, un "grupo alquileo" significa un grupo hidrocarburo alifático lineal o ramificado saturado divalente que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquileo C_{1-6} incluyen, por ejemplo, grupos metileno, etileno, n-propileno, isopropileno, n-pentileno, n-hexilo, y similares.

Para el propósito de la presente invención, un "grupo cicloalquilo" significa un grupo hidrocarburo saturado cíclico. Los grupos cicloalquilo C_{3-7} incluyen, por ejemplo, grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.

Para el propósito de la presente invención, un "grupo halógenoalquilo" significa un grupo alquilo sustituido con uno o más halógenos. Los grupos halógenoalquilo C_{1-6} incluyen, por ejemplo, grupos trifluorometilo, difluorometilo y similares.

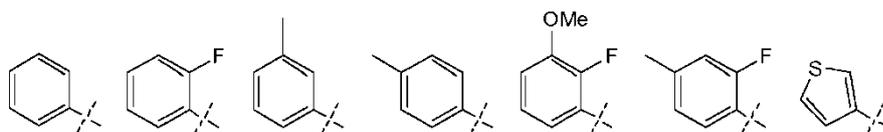
Para el propósito de la presente invención, un "heterociclo monocíclico saturado que contiene nitrógeno" significa un heterociclo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 a 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y puede contener además un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, azufre, y oxígeno, e incluye, por ejemplo, anillos de pirrolidina, piperidina, piperazina, azepano, diazepano, azocano, morfolina, tiomorfolina, tetrahidropiridina, y similar.

En el "heterociclo monocíclico saturado que contiene nitrógeno" anterior, un átomo de azufre, que es un átomo anular, se puede oxidar para formar un óxido o un dióxido, o un átomo de nitrógeno se puede oxidar para formar un óxido.

Un "grupo protector de un grupo carboxilo" es, por ejemplo, un grupo protector general de un grupo carboxilo, que se describe en PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, TERCERA EDICIÓN, John Wiley & Sons, Inc. Los ejemplos del grupo protector incluyen grupo metilo, grupo etilo, grupo isopropilo, grupo heptilo, grupo t-butilo, grupo metoximetilo, grupo metiltioimetilo, grupo metoxietoximetilo, grupo metoxietilo, grupo bencilo, grupo t-butildimetilsililo, y similares. En los compuestos de fórmula (II) y (III) de las presentes reivindicaciones, el grupo protector de un grupo carboxilo se selecciona del grupo que consiste en grupo metilo, grupo etilo, grupo isopropilo, grupo heptilo, grupo t-butilo, grupo metoximetilo, grupo metiltioimetilo, grupo metoxietoximetilo, grupo metoxietilo, grupo bencilo, y grupo t-butildimetilsililo.

En la fórmula (I) de la presente invención, A representa un grupo fenilo, que puede estar no sustituido o sustituido con 1 a 3 grupos Q que son iguales o diferentes entre sí y se seleccionan el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-7} , un grupo halógenoalquilo C_{1-6} , un grupo fenilo, $-Q-R^2$, y halógenoalquilo. En el caso en que A está sustituido con Q, el número de Q es preferentemente 1 o 2. Se prefiere más que A no esté sustituido o esté sustituido con grupo/s Q seleccionado/s del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo metilo, y un grupo metoxi. Como átomo de halógeno, se prefiere un átomo de flúor.

En forma particularmente preferente, A se puede representar, por ejemplo, mediante las siguientes fórmulas estructurales.



En la fórmula (I) anterior, R representa un átomo de hidrógeno.

5 En la fórmula (I) anterior, R¹ representa un átomo de hidrógeno.

En la fórmula (I) anterior, R² representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁₋₆. Aunque los ejemplos específicos del "grupo alquilo C₁₋₆" se definen más arriba, los "grupos alquilo C₁₋₆" preferidos incluyen grupos metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isopropilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, isopentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, 1-etilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1, 2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, t-pentilo, isohexilo, y similares. R² es preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y particularmente preferentemente un grupo metilo.

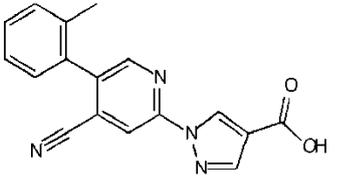
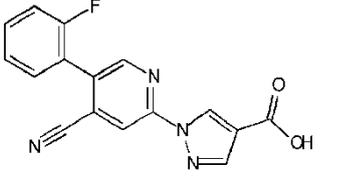
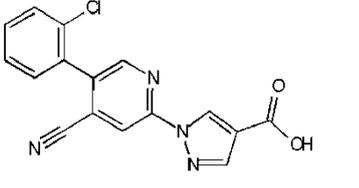
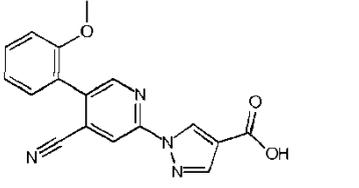
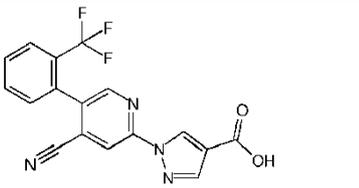
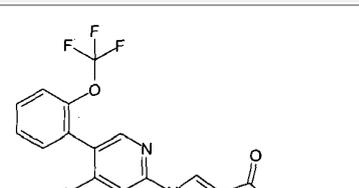
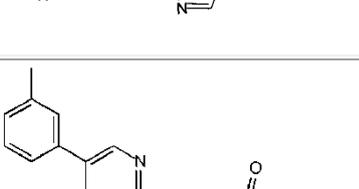
En la fórmula (I) anterior, X y Z representan CH, e Y representa un átomo de nitrógeno.

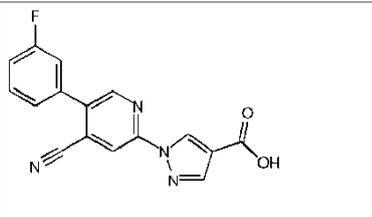
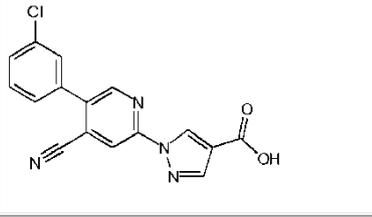
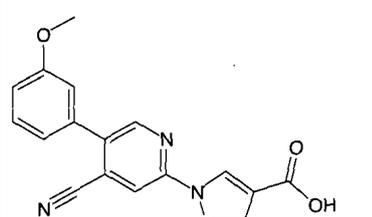
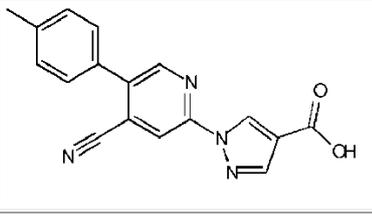
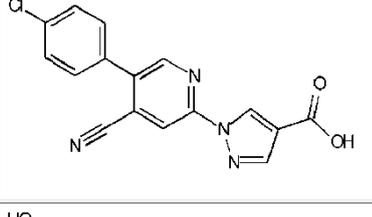
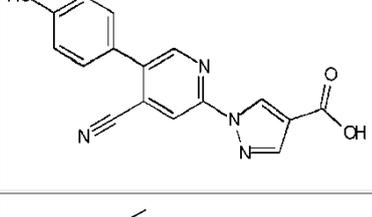
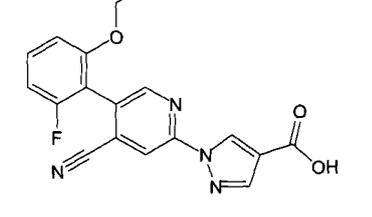
15 En la fórmula (I) anterior, como combinación de A, Q, R, R¹, R², X, Y, y Z. se prefiere una combinación de grupos preferidos, cada uno de los cuales se describe más arriba, y es más preferida una combinación de los grupos que se describen como más preferidos. Se prefiere particularmente una combinación en la que A y R¹ en la estructura de la fórmula (I) de la combinación de grupos que se describen como más preferidos se reemplazan por grupos particularmente preferidos.

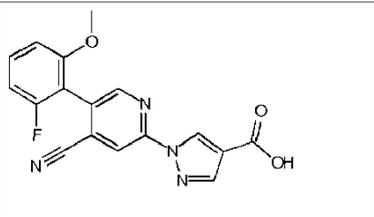
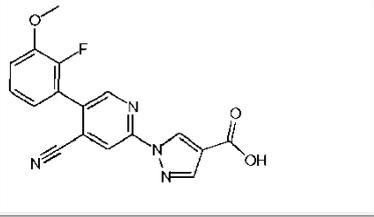
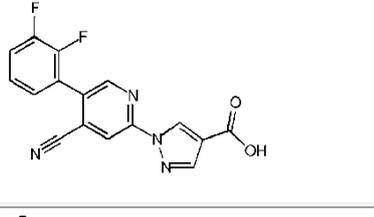
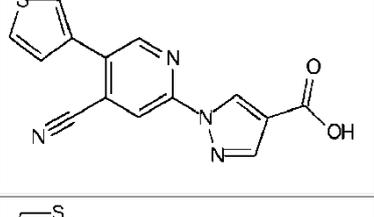
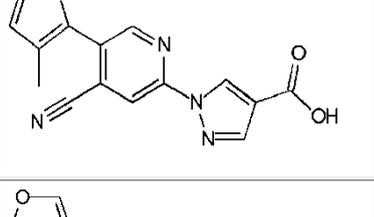
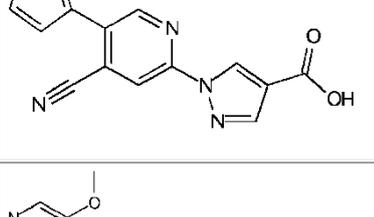
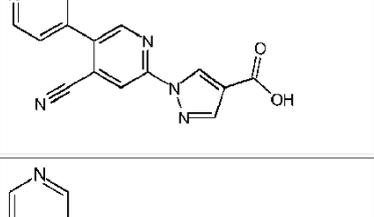
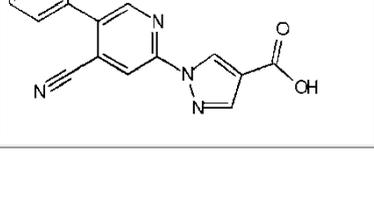
20 Los compuestos de la presente invención son los que presentan una excelente actividad inhibidora de xantina oxidasa. Además, los compuestos de la presente invención tienen excelentes efectos reductores del ácido úrico. Además, los compuestos de la presente invención tienen efectos sostenidos, prolongados de disminución del ácido úrico.

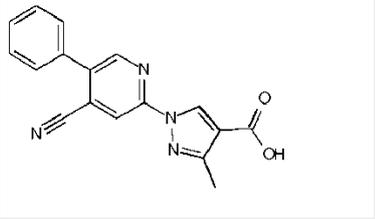
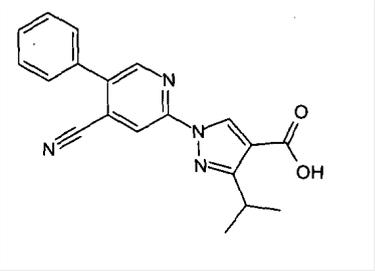
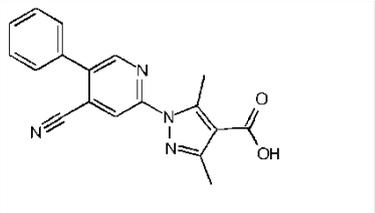
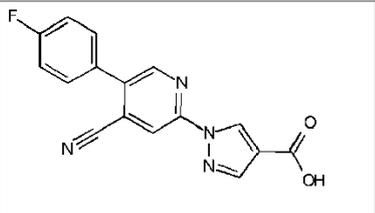
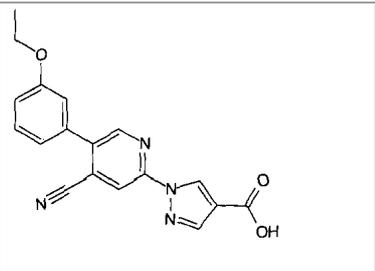
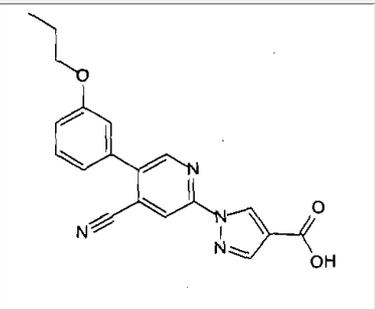
Los ejemplos específicos de compuestos preferidos pueden incluir los siguientes compuestos. Los compuestos que no entran dentro del alcance de las reivindicaciones se proporcionan a continuación solo como referencia.

<u>Compuesto No.</u>	<u>Estructura</u>	<u>Nombre</u>
<u>1</u>		Ácido 1-(4-ciano-5-fenilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico
<u>2</u>		Ácido 1-[4-ciano-5-(4-metoxifenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
<u>3</u>		Ácido 1-[4-ciano-5-(2-etoxifenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico

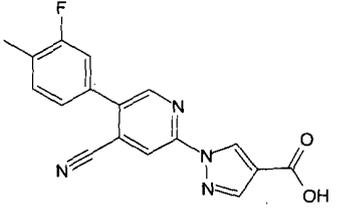
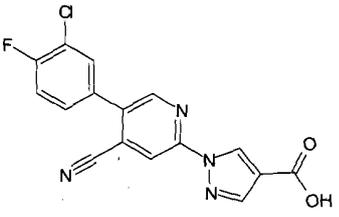
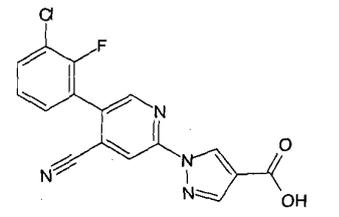
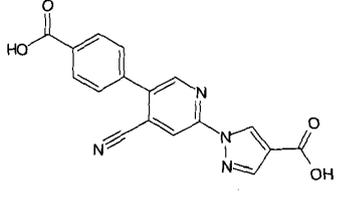
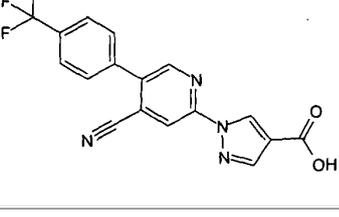
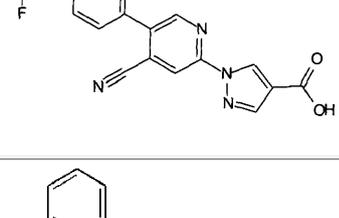
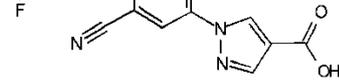
Compuesto No.	Estructura	Nombre
4		<p>Ácido 1-[4-ciano-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
5		<p>Ácido 1-[4-ciano-5-(2-fluorofenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
6		<p>Ácido 1-[4-ciano-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
7		<p>Ácido 1-[4-ciano-5-(2-metoxifenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
8		<p>Ácido 1-[4-ciano-5-[2-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
9		<p>Ácido 1-[4-ciano-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
10		<p>Ácido 1-[4-ciano-5-(3-metilfenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>

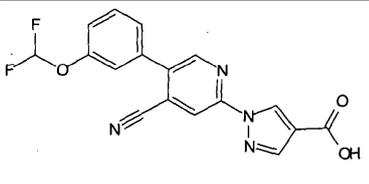
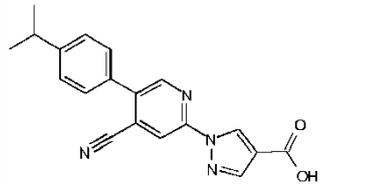
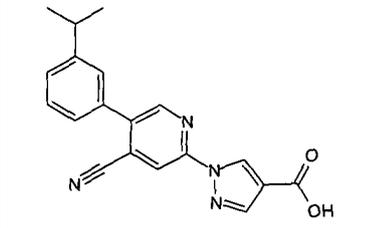
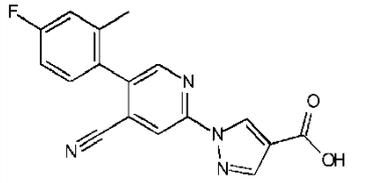
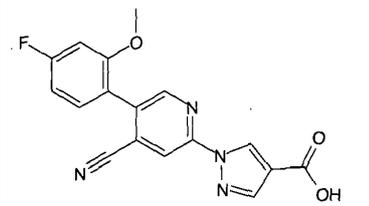
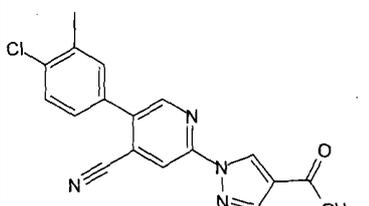
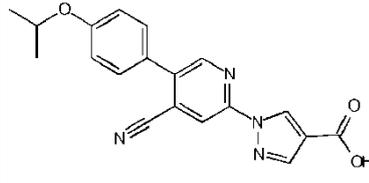
Compuesto No.	Estructura	Nombre
11		Ácido 1-[4-ciano-5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
12		Ácido 1-[4-ciano-5-(3-clorofenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
13		Ácido 1-[4-ciano-5-(3-metoxifenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
14		Ácido 1-[4-ciano-5-(4-metilfenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
15		Ácido 1-[4-ciano-5-(4-clorofenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
16		Ácido 1-[4-ciano-5-(4-hidroxifenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
17		Ácido 1-[4-ciano-5-(2-etoxi-6-fluorofenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico

Compuesto No.	Estructura	Nombre
18		Ácido 1-[4-ciano-5-(2-fluoro-6-metoxifenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
19		Ácido 1-[4-ciano-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
20		Ácido 1-[4-ciano-5-(2,3-difluorofenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
21		Ácido 1-[4-ciano-5-(tiofen-3-il)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
22		Ácido 1-[4-ciano-5-(3-metiltiofen-2-il)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
23		Ácido 1-[4-ciano-5-(furan-3-il)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
24		Ácido 1-[4-ciano-5-(3-metoxipiridin-4-il)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
25		Ácido 1-[4-ciano-5-(piridin-3-il)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico

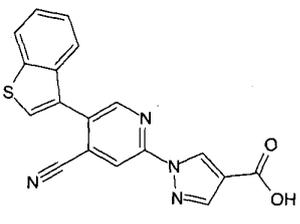
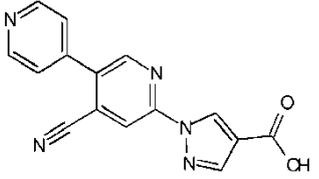
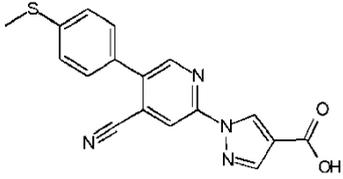
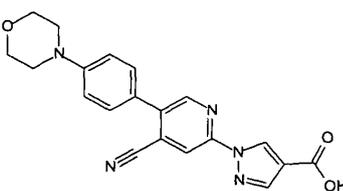
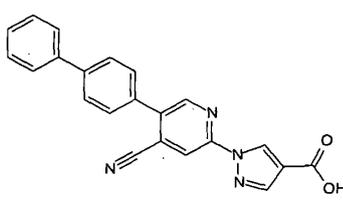
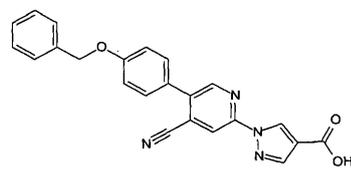
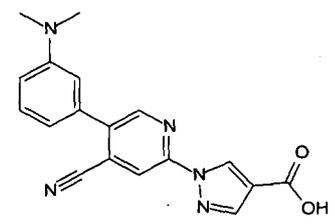
Compuesto No.	Estructura	Nombre
26		Ácido 1-(4-ciano-5-fenilpiridin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
27		Ácido 1-(4-ciano-5-fenilpiridin-2-il)-3-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico
28		Ácido 1-(4-ciano-5-fenilpiridin-2-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico
29		Ácido 1-[4-ciano-5-(4-fluorofenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
30		Ácido 1-[4-ciano-5-(3-etoxifenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
31		Ácido 1-[4-ciano-5-(3-propoxifenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico

Compuesto No.	Estructura	Nombre
32		Ácido 1-[4-ciano-5-(2,4-difluorofenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
33		Ácido 1-[4-ciano-5-(2-fluoro-4-metilfenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
34		Ácido 1-[4-ciano-5-(2-fluoro-5-metilfenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
35		Ácido 1-[4-ciano-5-(2,5-difluorofenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
36		Ácido 1-[4-ciano-5-(2-fluoro-3-metilfenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
37		Ácido 1-[4-ciano-5-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
38		Ácido 1-[4-ciano-5-(2,3-dimetilfenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico

Compuesto No.	Estructura	Nombre
39		<p>Ácido 1-[4-ciano-5-(3-fluoro-4-metilfenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
40		<p>Ácido 1-[4-ciano-5-(3-cloro-4-fluorofenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
41		<p>Ácido 1-[4-ciano-5-(3-cloro-2-fluorofenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
42		<p>Ácido 1-[5-(4-carboxifenil)-4-cianopiridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
43		<p>Ácido 1-[4-ciano-5-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
44		<p>Ácido 1-[4-ciano-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
45		<p>Ácido 1-[4-ciano-5-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>

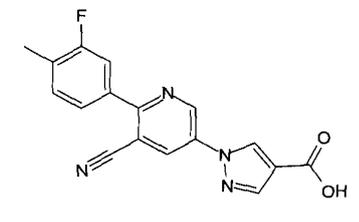
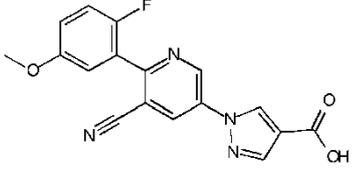
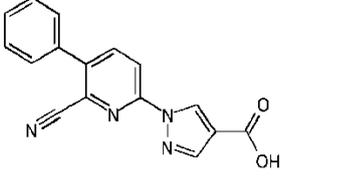
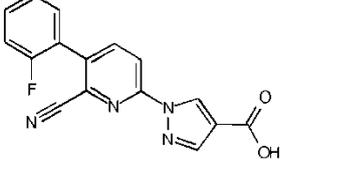
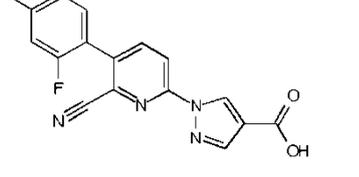
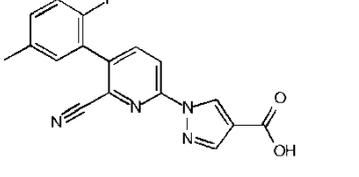
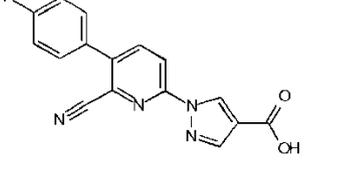
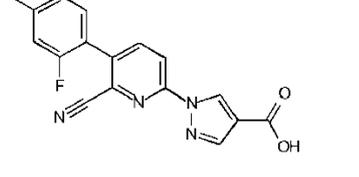
Compuesto No.	Estructura	Nombre
46		<p>Ácido 1-{4-ciano-5-[3-(difluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
47		<p>Ácido 1-{4-ciano-5-[4-(propano-2-il)fenil]piridin-2-il}-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
48		<p>Ácido 1-{4-ciano-5-[3-(propano-2-il)fenil]piridina-2-il}-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
49		<p>Ácido 1-[4-ciano-5-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
50		<p>Ácido 1-[4-ciano-5-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
51		<p>Ácido 1-[4-ciano-5-(4-cloro-3-metilfenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
52		<p>Ácido 1-{4-ciano-5-[4-propan-2-iloxi]fenil]piridin-2-il}-1H-pirazol-4-carboxílico</p>

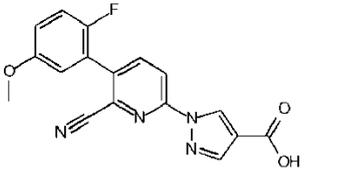
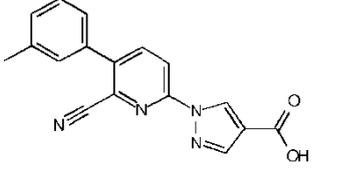
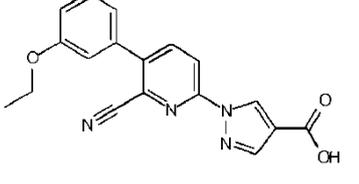
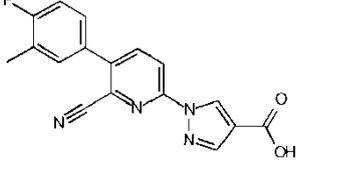
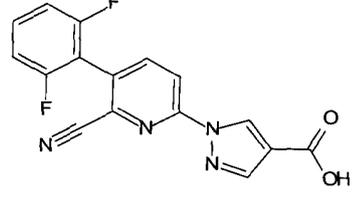
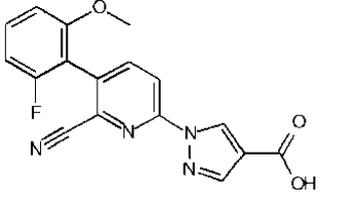
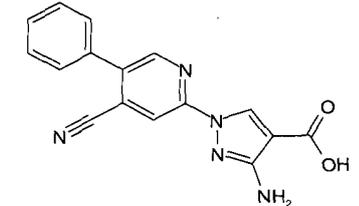
Compuesto No.	Estructura	Nombre
53		Ácido 1-[5-(4-terc-butilfenil)-4-cianopiridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
54		Ácido 1-[4-ciano-5-(4-fenoxifenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
55		Ácido 1-[4-ciano-5-[4-(metoximetil)fenil]piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
56		Ácido 1-[4-ciano-5-[3-(propano-2-il)fenil]piridina-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
57		Ácido 1-[4-ciano-5-(naftalen-2-il)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
58		Ácido 1-[4-ciano-5-(4-metoxipiridin-3-il)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
59		Ácido 1-[4-ciano-5-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
60		Ácido 1-[4-ciano-5-(5-fluoropiridin-3-il)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico

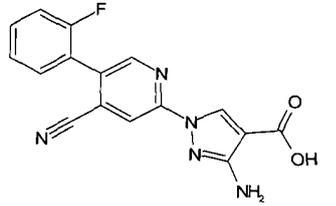
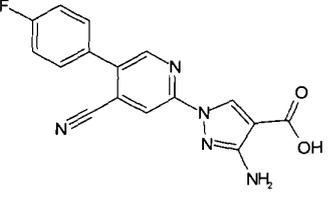
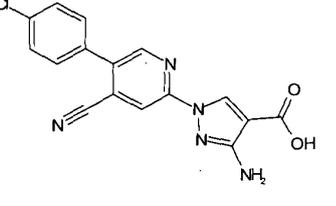
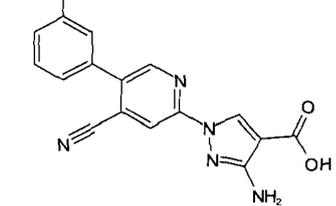
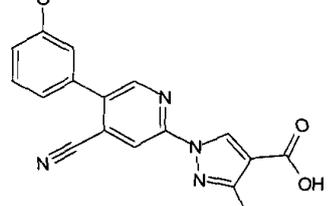
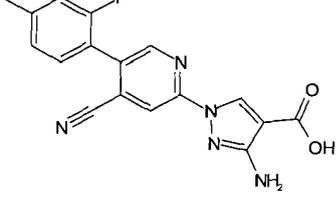
Compuesto No.	Estructura	Nombre
61		<p>Ácido 1-[5-(1-benzotiofen-3-il)-4-cianopiridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
62		<p>Ácido 1-[4-ciano-5-(piridin-4-il)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
63		<p>Ácido 1-[4-ciano-5-[4-(metilsulfanil)fenil]piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
64		<p>Ácido 1-[4-ciano-5-[4-(morfolina-4-il)fenil]piridina-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
65		<p>Ácido 1-[4-ciano-5-(4-fenilfenil)piridina-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
66		<p>Ácido 1-[5-[4-(benciloxi)fenil]-4-cianopiridina-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
67		<p>Ácido 1-[4-ciano-5-[3-(dimetilamino)fenil]piridina-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>

Compuesto No.	Estructura	Nombre
68		Ácido 1-[5-(4-aminofenil)-4-cianopiridina-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
69		Ácido 1-[4-ciano-5-(4-metanosulfonamidofenil)piridina-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
70		Ácido 1-(4-ciano-5-{4-[(morfolina-4-il)carbonil]fenil}piridina-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico
71		Ácido 1-[5-(4-acetofenil)-4-cianopiridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
72		Ácido 1-[4-ciano-5-(3-nitrofenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
73		Ácido 1-[5-(4-benzoilfenil)-4-cianopiridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
74		Ácido 1-[4-ciano-5-(4-metanosulfonilfenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
75		Ácido 1-(5-ciano-6-fenilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

Compuesto No.	Estructura	Nombre
76		Ácido 1-[5-ciano-6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
77		Ácido 1-[5-ciano-6-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
78		Ácido 1-[5-ciano-6-(2-fluoro-4-metilfenil)piridin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
79		Ácido 1-[5-ciano-6-(2-fluoro-5-metilfenil)piridin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
80		Ácido 1-[5-ciano-6-(2,5-difluorofenil)piridin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
81		Ácido 1-[5-ciano-6-(2,3-difluorofenil)piridin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
82		Ácido 1-[5-ciano-6-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxílico

Compuesto No.	Estructura	Nombre
83		<p>Ácido 1-[5-ciano-6-(3-fluoro-4-metilfenil)piridin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
84		<p>Ácido 1-[5-ciano-6-(2-fluoro-5-metoxifenil)piridin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
85		<p>Ácido 1-(6-ciano-5-fenilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
86		<p>Ácido 1-[6-ciano-5-(2-fluorofenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
87		<p>Ácido 1-[6-ciano-5-(2-fluoro-4-metilfenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
88		<p>Ácido 1-[6-ciano-5-(2-fluoro-5-metilfenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
89		<p>Ácido 1-[6-ciano-5-(2-fluoro-5-metilfenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
90		<p>Ácido 1-[6-ciano-5-(2,4-difluorofenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>

Compuesto No.	Estructura	Nombre
91		<p>Ácido 1-[6-ciano-5-(2-fluoro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
92		<p>Ácido 1-[6-ciano-5-(3-metilfenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
93		<p>Ácido 1-[6-ciano-5-(3-etoxifenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
94		<p>Ácido 1-[6-ciano-5-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
95		<p>Ácido 1-[6-ciano-5-(2,6-difluorofenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
96		<p>Ácido 1-[6-ciano-5-(2-fluoro-6-metoxifenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
97		<p>Ácido 3-amino-1-(4-ciano-5-fenilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico</p>

Compuesto No.	Estructura	Nombre
98		<p>Ácido 3-amino-1-[4-ciano-5-(2-fluorofenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
99		<p>Ácido 3-amino-1-[4-ciano-5-(4-fluorofenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
100		<p>Ácido 3-amino-1-[4-ciano-5-(4-clorofenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
101		<p>Ácido 3-amino-1-[4-ciano-5-(3-metilfenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
102		<p>Ácido 3-amino-1-[4-ciano-5-(3-metoxifenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
103		<p>Ácido 3-amino-1-[4-ciano-5-(2-fluoro-4-metilfenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>

Compuesto No.	Estructura	Nombre
104		Ácido 3-amino-1-[4-ciano-5-(2-fluoro-5-metilfenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
105		Ácido 3-amino-1-[4-ciano-5-(2,4-difluorofenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
106		Ácido 3-amino-1-[4-ciano-5-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
107		Ácido 3-amino-1-[4-ciano-5-(2-fluoro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico

Comp. No. indica el compuesto número en las tablas anteriores.

De estos compuestos, son más preferentes los compuestos 1, 2, 5, 6, 7, 10, 13, 14, 15, 16, 19, 20, 21, 22, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 41, 42, 43, 44, 47, 48, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 57, 59, 61, 63, 64, 65, 66, 68, 69, 70, 71, 73, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, y 107, y son además preferentes los compuestos 1, 5, 10, 14, 19, 21, 33, 97, y 98.

En el compuesto representado por la fórmula (II) anterior que puede utilizarse como un producto intermedio en la fabricación de los compuestos representados por la fórmula (I) anterior de la presente invención, las definiciones de A, Q, R, R¹, R², X, Y, y Z son iguales a aquellas en la fórmula (I) anterior. W representa un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, o un grupo ciano. W es más preferentemente un átomo de halógeno o un grupo ciano, y particularmente preferentemente un grupo ciano. R⁶ representa un grupo protector de carboxilo seleccionado del grupo que consiste en grupo metilo, grupo etilo, grupo isopropilo, grupo heptilo, grupo t-butilo, grupo metoximetilo, grupo metiltimetilo, grupo metoxietoximetilo, grupo metoxietilo, grupo bencilo, y grupo t-butildimetilsililo. El mismo es preferentemente un grupo metilo, etilo, o bencilo.

Además, en el compuesto representado por la fórmula (III) anterior que puede utilizarse como un producto intermedio en la fabricación de los compuestos representados por la Fórmula (I) anterior de la presente invención, las definiciones de R, R¹, X, Y y Z son las mismas que aquellas en la fórmula (I) anterior. V representa un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, un grupo hidroxilo, o un grupo bencilo. V es preferentemente un átomo de halógeno, un grupo trifluorometanosulfonilo, un grupo hidroxilo, o un grupo bencilo. W representa un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, o un grupo ciano. W es más preferentemente un átomo de

halógeno o un grupo ciano, y particularmente preferentemente un grupo ciano. R⁶ representa un grupo protector de carboxilo seleccionado del grupo que consiste en grupo metilo, grupo etilo, grupo isopropilo, grupo heptilo, grupo t-butilo, grupo metoximetilo, grupo metiltiommetilo, grupo metoxietoximetilo, grupo metoxietilo, grupo bencilo, y grupo t-butildimetilsililo. El mismo es preferentemente un grupo metilo, etilo, o bencilo.

5 <Procedimientos sintéticos generales>

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención y compuestos intermedios pueden sintetizarse de acuerdo, por ejemplo, a cualquiera de los procedimientos sintéticos que se describen a continuación. Debe observarse que, en cada fórmula, A, R, R¹, R², Q, X, Y, y Z son como se definen para la fórmula (I). Además, los reactivos, disolventes, etc. que se muestran en fórmulas químicas son condiciones meramente ilustrativas, como se menciona también en el texto. Si es necesario, cada sustituyente puede estar protegido con un grupo protector apropiado y puede desprotegerse en una etapa apropiada. Debe observarse que, como grupos protectores apropiados y procedimientos para su eliminación, pueden emplearse los grupos protectores de cada sustituyente que se usan ampliamente en la técnica y procedimientos conocidos, por ejemplo los descritos en PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, TERCERA EDICIÓN, John Wiley & Sons., Inc.

15 Además, cuando se utilizan abreviaturas para sustituyentes, reactivos y disolventes en el texto o en las tablas, las mismas representan lo siguiente.

DMF: N, N-dimetilformamida

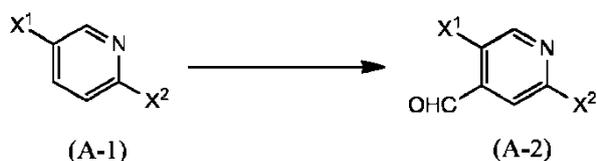
THF: tetrahidrofurano

Ph: fenilo

20 TFA: ácido trifluoroacético

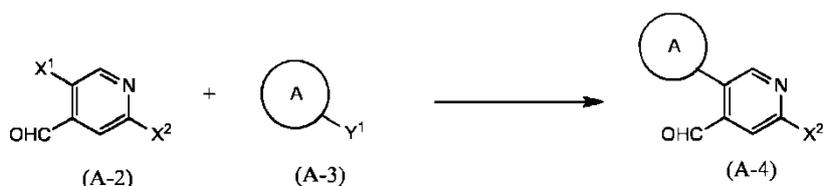
Procedimiento sintético (A)

Síntesis de compuesto (A-2)



(En las fórmulas, X¹ y X² representan grupos salientes) Los grupos salientes representados por X¹ y X² incluyen un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, y similar. Esta reacción es un procedimiento para sintetizar el compuesto (A-2) por litación o sodización de la posición 4 de la piridina del compuesto (A-1) usando la base, seguido por la formilación utilizando un agente de formilación. Las bases incluyen litio diisopropilamina (LEA) preparada a partir de diisopropilamina y n-butil litio, y similar. Los agentes formilante incluyen N, N-dimetilformamida (DMF), N-formilmorfolina, y similar. Esta reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto (A-1) con una cantidad equivalente o un pequeño exceso de una base en un disolvente inerte a -78 ° C a 0 ° C, agregando luego una cantidad equivalente o un exceso de agente formilante, y permitiendo que reaccionen normalmente durante 0,5 a 5 horas. Se prefiere que esta reacción se realice en atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno. Los disolventes aquí incluyen, aunque no se limitan particularmente a, por ejemplo, éteres tal como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, y 1,2-dietoxietano, o un disolvente mixto de los mismos, y similares.

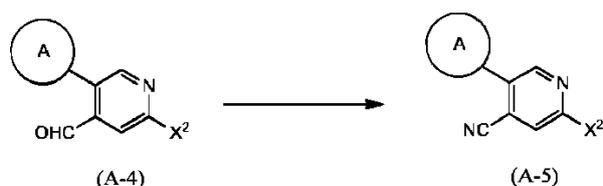
Síntesis del compuesto (A-4)



(En las fórmulas, X¹ y X² representan grupos salientes, y Y¹ representa -B(OH)₂ o -B(OR⁷)OR⁸, en donde R⁷ y R⁸ son iguales o diferentes entre sí y representan grupos alquilo C₁₋₆, o R⁷ y R⁸ se toman juntos para representar un grupo alquilo C₁₋₆). Esta reacción es un procedimiento para sintetizar el compuesto (A-4) mediante el acoplamiento de los compuestos (A-2) y (A-3). Los grupos salientes representados por X¹ y X² incluyen un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, y similar. Esta reacción se lleva a cabo utilizando cantidades equivalentes de los compuestos (A-2) y (A-3) o usando uno en exceso y permitiendo que reaccionen en un disolvente inerte en presencia de una base y un catalizador de paladio

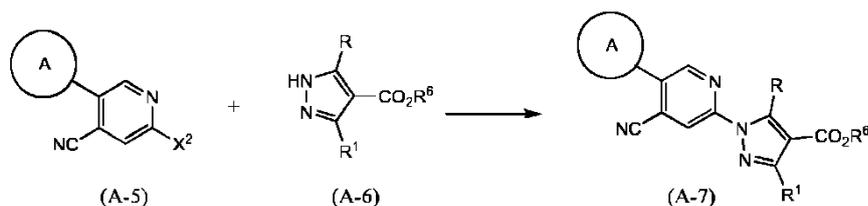
entre temperatura ambiente y calentando bajo reflujo normalmente durante 0,5 a 2 días. Es preferente que esta reacción se lleve a cabo bajo una atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno. Los disolventes aquí incluyen, aunque no se limitan particularmente a, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno y xileno, éteres tal como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, y 1,2-dietoxietano, hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, y cloroformo, alcoholes tal como metanol, etanol, 2-propanol, y butanol, N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona, sulfóxido de dimetilo (DMSD), agua, o un disolvente mixto de los mismos y similar. Las bases incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, sales inorgánicas tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, y trifosfato de potasio, alcóxidos de metal tal como etóxido de sodio y metóxido de sodio, o soluciones obtenidas diluyendo estas bases con agua etc., y similar. Como catalizador de paladio, se prefiere tetraquis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, cloruro de paladio-1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, o similares.

Síntesis del compuesto (A-5)

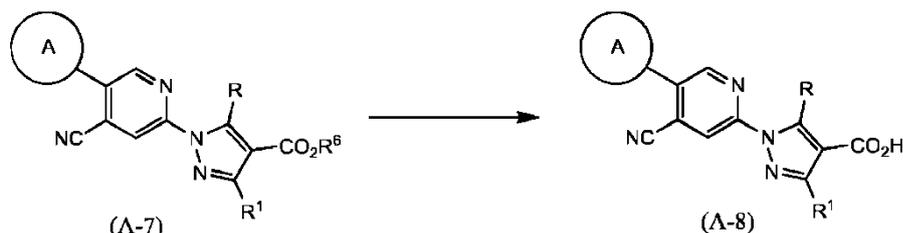


(En las fórmulas, X^2 representa un grupo saliente.) Los grupos salientes representados por X^2 incluyen un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, y similar. Esta reacción es una reacción de conversión del grupo formilo en un grupo ciano y se lleva a cabo haciendo reaccionar el derivado de aldehído aromático representado por la fórmula (A-4) anterior con hidroxilamina. Como hidroxilamina, se puede usar tal como el hidrocloreto, en ese caso, sin embargo, se prefiere que se añada una sustancia básica apropiada. Además, es posible acelerar la reacción mediante la adición de 1,0 a 3,0 equivalentes de anhídrido acético, cloruro de acetilo, cloruro de tricloroacetilo y similares. La cantidad de hidroxilamina o sus sales usadas en esta reacción es normalmente de 1 o más equivalentes y preferiblemente de 1,0 a 2,0 equivalentes. Cuando se usa una sustancia básica, se usan 1,0 a 3,0 equivalentes en relación con la sal de hidroxilamina. Como sustancia básica utilizada, se usa un carboxilato tal como formato de sodio, formato de potasio o acetato de sodio, carbonato de potasio tal como carbonato de sodio o hidrogenocarbonato de sodio, o una base de amina orgánica tal como trietilamina, piridina o 4-aminopiridina. La reacción se lleva a cabo permitiendo que los reactivos reaccionen en un disolvente inerte en presencia de una base entre temperatura ambiente y calentando bajo reflujo normalmente durante 0,5 horas a 3 días. Es preferente que esta reacción se lleve a cabo bajo una atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno. Los disolventes utilizados en esta reacción incluyen disolventes tal como ácido acético, ácido fórmico, tolueno, benceno, piridina, acetato de etilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano, N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona, sulfóxido de dimetilo (DMSO), metanol, etanol, y 2-propanol.

Síntesis del compuesto (A-7)



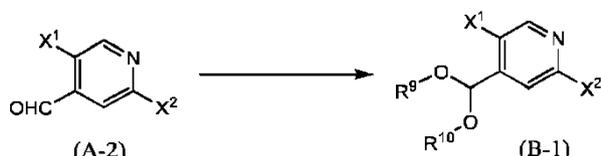
(en las fórmulas, R^6 representa un grupo protector de carboxilo y X^2 representa un grupo saliente). Los grupos salientes representados por X^2 incluyen un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, y similar. Esta reacción se lleva a cabo utilizando cantidades equivalentes de los compuestos (A-5) y (A-6) o utilizando uno en exceso y permitiendo que reaccionen en un disolvente inerte de reacción en presencia de un catalizador base entre temperatura ambiente y calentando bajo reflujo normalmente durante 0,5 a 3 días. Es preferente que esta reacción se lleve a cabo bajo una atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno. Los disolventes aquí incluyen, pero no se limitan particularmente a, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno y xileno, éteres tal como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, y 1,2-dietoxietano, hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, y cloroformo, N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona, sulfóxido de dimetilo (DMSD) o un disolvente mixto de los mismos, y similar. Las bases incluyen hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, sales inorgánicas tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, alcóxidos de metal tal como etóxido de sodio y metóxido de sodio, o una base de amina orgánica tal como trietilamina, N-etil-N,N-diisopropilamina (DIPEA) o 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (DRU), y similar.

Síntesis del compuesto (A-8)

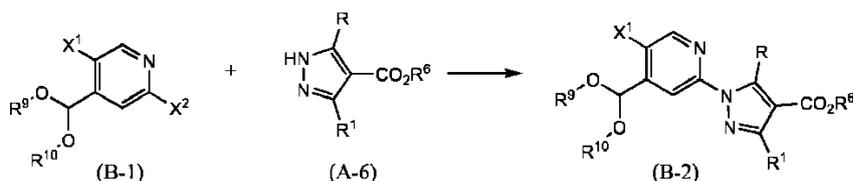
(En las fórmulas, R^6 representa un grupo protector de carboxilo.) Este procedimiento sintético es un procedimiento para sintetizar el compuesto (A-8) de la invención mediante la desprotección del grupo protector R^6 del compuesto (A-7) utilizando un ácido o una base etc.

Esta reacción se lleva a cabo permitiendo que el compuesto (A-7) reacciones con una cantidad equivalente o un exceso de ácido o base en un disolvente inerte entre temperatura ambiente y calentando bajo reflujo normalmente durante 0,5 a 5 días. Es preferente que esta reacción se lleve a cabo bajo una atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno. Los disolventes aquí incluyen, aunque no se limitan particularmente a, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno, y xileno, éteres tal como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, y 1,2-dietoxietano, hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, y cloroformo, alcoholes tal como metanol, etanol, 2-propanol, y butanol, N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona, sulfóxido de dimetilo (DMSO), agua, o un disolvente mixto de los mismos, y similar. Los ácidos incluyen ácidos inorgánicos tal como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o una solución de los ácidos diluidos con agua o disolventes orgánicos. Las bases incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, sales inorgánicas tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, y trifosfato de potasio, alcóxidos de metal tal como etóxido de sodio y metóxido de sodio, o soluciones obtenidas diluyendo estas bases con agua etc., y similar.

El Compuesto (A-7), por ejemplo, puede sintetizarse también de acuerdo al Procedimiento Sintético (B) que se describe a continuación.

Procedimiento Sintético (B)**Síntesis del compuesto (B-1)**

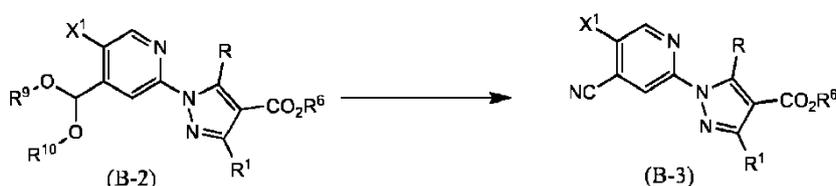
(En las fórmulas, X^1 y X^2 representan grupos salientes. R^9 y R^{10} son iguales o diferentes entre sí y representan grupos alquilo C_{1-6} , o R^9 y R^{10} se toman juntos para representar un grupo alqueno C_{1-6}). Los grupos salientes representados por X^1 y X^2 incluyen un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, y similar. Esta reacción se lleva a cabo permitiendo que el compuesto (A-2) reaccione con una cantidad equivalente o un exceso de alcohol o ortoformato de trialquilo en un disolvente inerte en presencia de un ácido entre temperatura ambiente y calentando bajo reflujo normalmente durante 0,5 a 2 días. Como ácido aquí, se utiliza un ácido de Bronsted tal como cloruro de hidrógeno, ácido trifluoroacético, ácido tosil sulfónico, o ácido canforsulfónico, un ácido de Lewis tal como trifluorosulfonato de trimetilsililo o trifluoroborano, o similar. Los disolvente utilizados en esta reacción incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno y xileno, éteres tal como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, y 1,2-dietoxietano, hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, y tetracloruro de carbono, alcoholes tal como metanol, etanol, y 2-propanol, o un disolvente mixto de los mismos, y similar.

Síntesis del compuesto (B-2)

(en las fórmulas, R^6 representa un grupo protector de carboxilo, y X^1 y X^2 representan grupos salientes. R^9 y R^{10} son

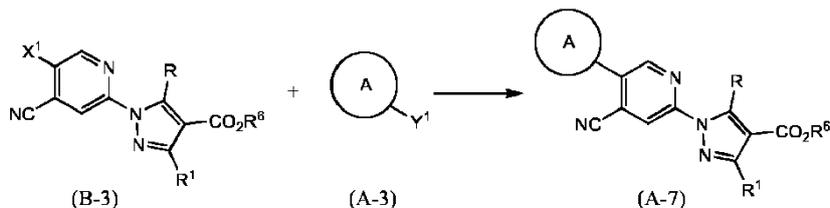
iguales o diferentes entre sí y representan grupos alquilo C₁₋₆, o R⁹ y R¹⁰ se toman juntos para representar un grupo alquileo C₁₋₆). Los grupos salientes representados por X¹ y X² incluyen un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, y similar. Esta reacción se lleva a cabo utilizando cantidades equivalentes de compuestos (B-1) y (A-6) o utilizando uno en exceso y permitiendo que reaccionen en un disolvente inerte en presencia de un catalizador base entre temperatura ambiente y calentando bajo reflujo normalmente durante 0,5 horas a 3 días. Es preferente que esta reacción se lleve a cabo bajo una atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno. Los disolventes aquí incluyen, aunque no se limitan particularmente a, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno y xileno, éteres tal como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, y 1,2-dietoxietano, hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, y cloroformo, N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona, sulfóxido de dimetilo (DMSO) o un disolvente mixto de los mismos, y similar. Las bases incluyen hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, sales inorgánicas tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, alcóxidos de metal tal como etóxido de sodio y metóxido de sodio, o una base de amina orgánica tal como trietilamina, N-etil-N,N-diisopropilamina (DIPEA) o 1,8-diazabicyclo(5,4,0)-7-undeceno (DBU), y similar.

Síntesis del compuesto (B-3)



(En las fórmulas, R⁶ representa un grupo protector de carboxilo y X¹ representa grupos salientes, R⁹ y R¹⁰ son iguales o diferentes entre sí y representan grupos alquilo C₁₋₆, o R⁹ y R¹⁰ se toman juntos para representar un grupo alquileo C₁₋₆). Este procedimiento sintético es un procedimiento para sintetizar el compuesto (B-3) por cianuración del compuesto (B-2). El grupo saliente representado por X¹ incluye un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo y similares. En esta reacción, la cianuración se lleva a cabo convirtiendo el derivado dialcoxi acetal aromático representado por la fórmula (B-2) anterior en un derivado de aldehído mediante reacción de desprotección y haciéndolo reaccionar posteriormente con hidroxilamina. Esta reacción es una reacción de conversión del grupo formilo en un grupo ciano y se lleva a cabo haciendo reaccionar el derivado de aldehído aromático representado por la fórmula (A-4) anterior con hidroxilamina. Como la hidroxilamina, se pueden usar sales tal como el hidrocloreuro; en ese caso, sin embargo, se prefiere agregar una sustancia básica apropiada. Además, es posible acelerar la reacción mediante la adición de 1,0 a 3,0 equivalentes de anhídrido acético, cloruro de acetilo, cloruro de tricloroacetilo y similares. La cantidad de hidroxilamina o sus sales usadas en esta reacción es normalmente 1 o más equivalentes y preferiblemente 1,0 a 2,0 equivalentes. Cuando se usa una sustancia básica, se usan 1,0 a 3,0 equivalentes en relación con la sal de hidroxilamina. Como sustancia básica utilizada, se utiliza un carboxilato tal como formiato de sodio, formiato de potasio o acetato de sodio, un carbonato de tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio o hidrogenocarbonato de sodio, o una sal de amina orgánica tal como trietilamina, piridina o 4-aminopiridina. La reacción se lleva a cabo permitiéndoles que reaccionen en un disolvente inerte en presencia de una base entre temperatura ambiente y calentando bajo reflujo normalmente durante 0,5 horas a 3 días. Es preferente que esta reacción se lleve a cabo bajo una atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno. Los disolventes utilizados en esta reacción incluyen disolventes tal como ácido acético, ácido fórmico, tolueno, benceno, piridina, acetato de etilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano, N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona, sulfóxido de dimetilo (DMSO), metanol, etanol, y 2-propanol o un disolvente mixto de los mismos.

Síntesis del compuesto (A-7)

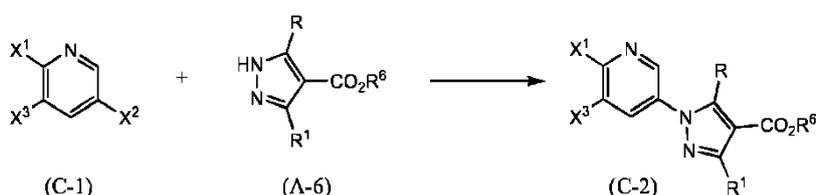


(En las fórmulas, R⁶ representa un grupo protector de carboxilo y X¹ representa un grupo saliente. Y¹ representa -B(OH)₂ o -B(OR⁷)OR⁸, en donde R⁷ y R⁸ son iguales o diferentes entre sí y representan grupos alquilo C₁₋₆, o R⁷ y R⁸ se toman juntos para representar un grupo alquileo C₁₋₆). Esta reacción es un procedimiento para sintetizar el compuesto (A-7) mediante el acoplamiento de los compuestos (B-3) y (A-3). Los grupos salientes representados por X¹ incluyen un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, y similar. Esta reacción se lleva a cabo utilizando cantidades equivalentes de los

compuestos (B-3) y (A-3) o usando uno en exceso y permitiendo que reaccionen en un disolvente inerte en presencia de una base y un catalizador de paladio entre temperatura ambiente y calentando bajo reflujo normalmente durante 4,5 a 2 días. Es preferente que esta reacción se lleve a cabo bajo una atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno. Los disolventes aquí incluyen, aunque no se limitan particularmente a, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno, y xileno, éteres tal como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, y 1,2-dietoxietano, hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, y cloroformo, alcoholes tal como metanol, etanol, 2-propanol, y butanol, N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona, sulfóxido de dimetilo (DMSO), agua o un disolvente mixto de los mismos, y similar. Las bases incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, sales inorgánicas tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, y trifosfato de potasio, alcóxidos de metal tal como etóxido de sodio y metóxido de sodio, o soluciones obtenidas diluyendo estas bases con agua etc., y similar. Como catalizador de paladio, se prefiere tetraquis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, cloruro de paladio-1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, o similar.

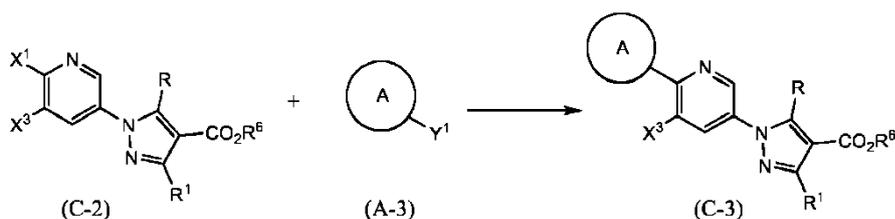
Procedimiento Sintético (C)

15 Síntesis del compuesto (C-2)



(en las fórmulas, R^6 representa un grupo protector de carboxilo. X^1 , X^2 y X^3 representan grupos salientes.) Los grupos salientes representados por X^1 , X^2 y X^3 incluyen un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, y similar. Esta reacción se lleva a cabo utilizando cantidades equivalentes de los compuestos (C-1) y (A-6) o usando uno en exceso y permitiendo que reaccionen en un disolvente inerte en presencia de una base entre temperatura ambiente y calentando bajo reflujo normalmente durante 0,5 horas a 3 días. Es preferente que esta reacción se lleve a cabo bajo una atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno. Los disolventes aquí incluyen, aunque no se limitan particularmente a, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno y xileno, éteres tal como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, y 1,2-dietoxietano, hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, y cloroformo, N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona, sulfóxido de dimetilo (DMSO) o un disolvente mixto de los mismos, y similar. Las bases incluyen sales inorgánicas tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, alcóxidos de metal tal como etóxido de sodio y metóxido de sodio, o una base de amina orgánica tal como trietilamina, N-etil-N,N-diisopropilamina (DIPEA) o 1,8-diazabicyclo(5,4,0)-7-undeceno (DBU), y similar.

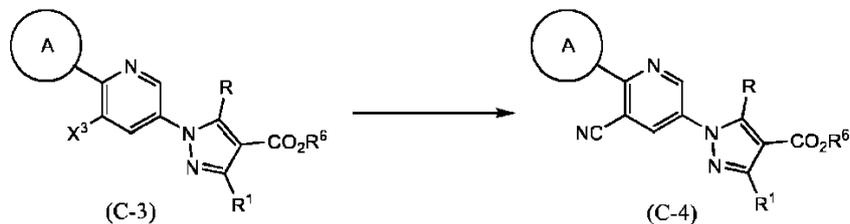
30 Síntesis del compuesto (C-3)



(En las fórmulas, R^6 representa un grupo protector de carboxilo y X^1 y X^3 representa un grupo saliente y Y^1 representa $-B(OH)_2$ o $-B(OR^7)OR^8$, En donde R^7 y R^8 son iguales o diferentes entre sí y representan grupos alquilo C_{1-6} , o R^7 y R^8 se toman juntos para representar un grupo alquilenos C_{1-6}). Esta reacción es un procedimiento para sintetizar el compuesto (C-3) mediante el acoplamiento de los compuestos (C-2) y (A-3). Los grupos salientes representados por X^1 y X^3 incluyen un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, y similar. Esta reacción se lleva a cabo utilizando cantidades equivalentes de los compuestos (C-2) y (A-3) o usando uno en exceso y permitiendo que reaccionen en un disolvente inerte en presencia de una base y un catalizador de paladio entre temperatura ambiente y calentando bajo reflujo normalmente durante 0,5 a 2 días. Es preferente que esta reacción se lleve a cabo bajo una atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno. Los disolventes aquí incluyen, aunque no se limitan particularmente a, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno y xileno, éteres tal como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, y 1,2-dietoxietano, hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, y cloroformo, alcoholes tal como metanol, etanol, 2-propanol, y butanol, N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona, sulfóxido de dimetilo (DMSO), agua o un disolvente mixto de los mismos, y similar. Las bases incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, sales inorgánicas tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, y trifosfato de potasio, alcóxidos de metal tal como etóxido de sodio

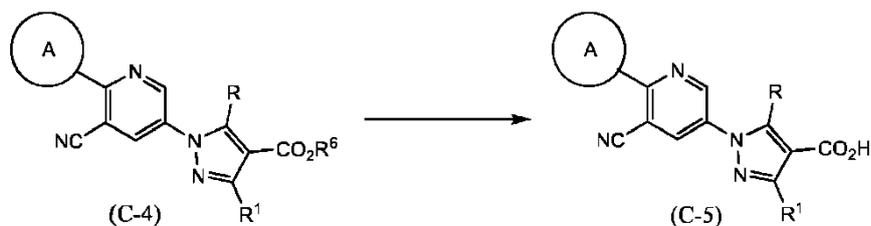
y metóxido de sodio, o soluciones obtenidas diluyendo estas bases con agua, etc., y similar. Como catalizador de paladio, se prefiere tetraquis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, cloruro de paladio-1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, o similar.

Síntesis del compuesto (C-4)



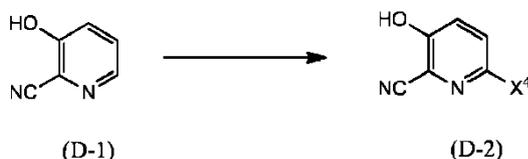
5 (En las fórmulas, R⁶ representa un grupo protector de carboxilo. X³ representa un grupo saliente.) Este procedimiento sintético es un procedimiento para sintetizar el compuesto (C-4) por cianuración del compuesto (C-3). El grupo saliente representado por X³ incluye un átomo de halógeno y similar. Esta reacción es una reacción que reemplaza el grupo saliente X³ con un grupo ciano, y se lleva a cabo haciendo reaccionar la fórmula (C-3) anterior con un reactivo de cianuración. Esta reacción se lleva a cabo utilizando cantidades equivalentes del compuesto (C-3) y el reactivo de cianuración o utilizando uno en exceso y permitiendo que reaccionen en un disolvente inerte, opcionalmente en presencia de una base y un catalizador de paladio o cobre, entre temperatura ambiente y calentando bajo reflujo normalmente durante 0,5 horas a 2 días. Es preferente que esta reacción se lleve a cabo bajo una atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno. Como reactivo de cianuración utilizado, se usa un reactivo de cianuración como cianuro de potasio, cianuro de sodio, cianuro de cobre o cianuro de zinc. La cantidad del reactivo de cianuración es normalmente de 1 o más equivalentes y preferiblemente de 1,0 a 2,0 equivalentes. Cuando se usa una sustancia básica, se usan de 1,0 a 3,0 equivalentes en relación con el compuesto (C-3). Como sustancia básica utilizada, se utiliza un carboxilato tal como formiato de sodio, formiato de potasio o acetato de sodio, un carbonato tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio o hidrogenocarbonato de sodio, o una sal de amina orgánica tal como trietilamina, piridina o 4-aminopiridina. Los disolventes utilizados en esta reacción incluyen disolventes tal como ácido acético, ácido fórmico, tolueno, benceno, piridina, acetato de etilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, éter dietílico, tetrahidrofuran (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano, N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona, sulfóxido de dimetilo (DMSO), o un disolvente mixto de los mismos. Como catalizador de paladio, se prefiere tetraquis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, cloruro de paladio-1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, o similar. Como catalizador de cobre, se prefiere yoduro de cobre o similar.

Síntesis del compuesto (C-5)

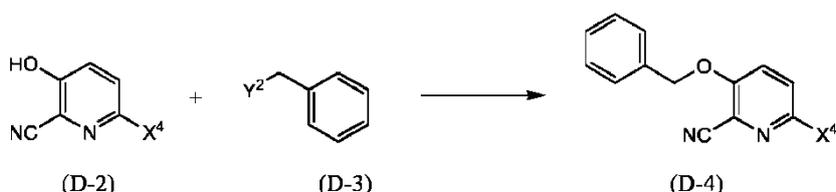


30 (En las fórmulas, R⁶ representa un grupo protector de carboxilo.) Este procedimiento sintético es un procedimiento para sintetizar el compuesto (C-5) de la invención mediante la desprotección del grupo protector R⁶ del compuesto (C-4) utilizando un ácido o una base etc.

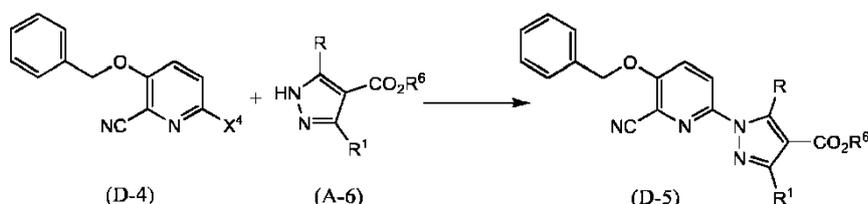
35 Esta reacción se lleva a cabo permitiendo que el compuesto (C-4) reaccione con una cantidad equivalente o un exceso de ácido o base en un disolvente inerte entre temperatura ambiente y calentando bajo reflujo normalmente durante 0,5 a 5 días. Los disolventes aquí incluyen, aunque no se limitan particularmente a, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno y xileno, éteres tal como éter dietílico, tetrahidrofuran (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, y 1,2-dietoxietano, hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, y cloroformo, alcoholes tal como metanol, etanol, 2-propanol, y butanol, N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona, sulfóxido de dimetilo (DMSO), agua, o un disolvente mixto de los mismos, y similar. Los ácidos incluyen sales inorgánicas tal como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o una solución de los ácidos diluidos con agua o disolventes orgánicos. Las bases incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, sales inorgánicas tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, y trifosfato de potasio, alcóxidos de metal tal como etóxido de sodio y metóxido de sodio, o soluciones obtenidas diluyendo estas bases con agua etc., y similar.

Procedimiento Sintético (D)**Síntesis del compuesto (D-2)**

(En las fórmulas, X^4 representa un grupo saliente.) Este procedimiento sintético es un procedimiento para sintetizar el compuesto (D-2) por halogenación del compuesto (D-1). El grupo saliente representado por X^4 incluye átomos de yodo, bromo y cloro. Esta reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto (D-1) con una cantidad equivalente o un exceso de agente halogenante en un disolvente inerte entre 0°C y calentando bajo reflujo normalmente durante 0,5 horas a 3 días. Es preferible que esta reacción se lleve a cabo bajo una atmósfera de gas inerte como nitrógeno. Los disolventes aquí incluyen, aunque no se limitan particularmente a, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno y xileno, éteres tal como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, y 1,2-dietoxietano, hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, y cloroformo, acetato de etilo, agua, o un disolvente mixto de los mismos. Los agentes halogenantes incluyen cloro, bromo, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-iodosuccinimida, agua, o un disolvente mixto de los mismos, y similar.

Síntesis del compuesto (D-4)

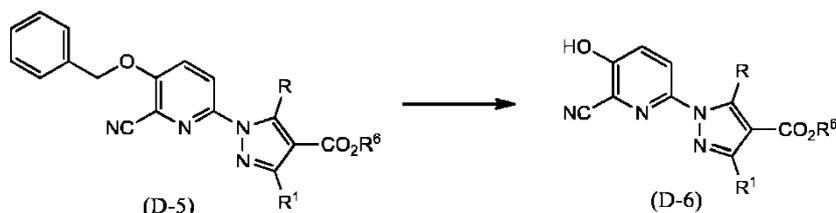
(En las fórmulas, X^4 y Y^2 representan grupos salientes.) Este método de síntesis es un método para sintetizar el compuesto (D-4) haciendo reaccionar los compuestos (D-2) y (D-3). El grupo saliente representado por X^4 incluye un átomo de yodo, un átomo de bromo, un átomo de cloro, y el grupo saliente representado por Y^2 incluye átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, y similar. Esta reacción se lleva a cabo utilizando cantidades equivalentes de compuestos (D-2) y (D-3) o usando uno en exceso y permitiendo que reaccionen en un disolvente inerte en presencia de una base a temperatura ambiente y calentando bajo reflujo normalmente durante 0,5 horas a 3 días. Es preferente que esta reacción se lleve a cabo bajo una atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno. Los disolventes aquí incluyen, aunque no se limitan particularmente a, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno y xileno, éteres tal como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, y 1,2-dietoxietano, hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, y cloroformo, N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona, sulfóxido de dimetilo (DMSO), piridina, acetato de etilo o un disolvente mixto de los mismos, y similar. Las bases incluyen sales inorgánicas tal como hidruro de sodio, hidruro de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, alcóxidos de metal tal como etóxido de sodio y metóxido de sodio, o una base de amina orgánica tal como trietilamina, N-etil-N,N-diisopropilamina (DIPEA) o 1,8-diazabicyclo(5,4,0)-7-undeceno (DBU), piridina, y similar.

Síntesis del compuesto (D-5)

(En las fórmulas, R^6 representa un grupo protector de carboxilo y X^4 representa un grupo saliente.) Esta reacción es un procedimiento para sintetizar el compuesto (D-5) mediante el acoplamiento de los compuestos (D-4) y (A-6). El grupo saliente representado por X^4 incluye un átomo de yodo, un átomo de bromo y un átomo de cloro. Esta reacción se lleva a cabo utilizando cantidades equivalentes de compuestos (D-4) y (A-6) o usando uno en exceso y permitiendo que reaccionen en un disolvente inerte en presencia de una base, un catalizador de cobre, y un ligando entre temperatura ambiente y calentando bajo reflujo normalmente durante 0,5 horas a 3 días. Es preferente que esta reacción se lleve a cabo bajo una atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno. Los disolventes aquí incluyen, aunque no se limitan particularmente a, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno, y xileno,

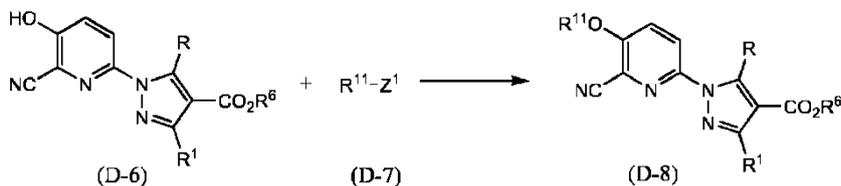
éteres tal como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y 1,2-dietoxietano, hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, y cloroformo, N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona, sulfóxido de dimetilo (DMSO), acetato de etilo o un disolvente mixto de los mismos, y similar. Las bases incluyen sales inorgánicas tal como hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, alcóxidos de metal tal como etóxido de sodio y metóxido de sodio, o una base de amina orgánica tal como trietilamina, N-etil-N,N-diisopropilamina (DIPEA) o 1,8-diazabicyclo(5,4,0)-7-undeceno (DBU), y similar. Los catalizadores de cobre incluyen cloruro de cobre, bromuro de cobre, yoduro de cobre, óxido de cobre y similares. Los ligandos incluyen prolina, trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina, ácido N,N-dimetilaminoacético, 1,10-fenantrolina, y similares.

10 Síntesis del compuesto (D-6)



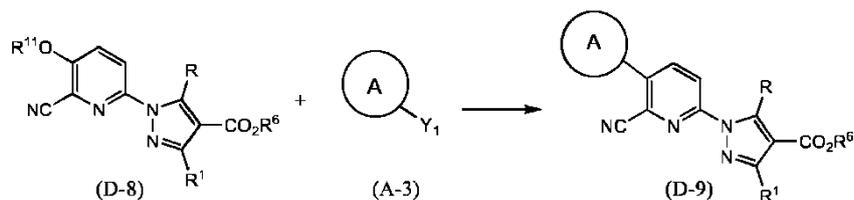
(En las fórmulas, R^6 representa un grupo protector de carboxilo.) Este procedimiento sintético es un procedimiento para sintetizar compuesto (D-6) por debencilación del compuesto (D-5). Esta reacción se lleva a cabo permitiendo que el compuesto (D-5) reaccione en un disolvente inerte en presencia de un catalizador de paladio bajo una atmósfera de hidrógeno gaseoso entre temperatura ambiente y calentando bajo reflujo normalmente durante 0,5 a 2 días. Los disolventes aquí incluyen, aunque no se limitan particularmente a, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno y xileno, éteres tal como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, y 1,2-dietoxietano, hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, y cloroformo, alcoholes tal como metanol, etanol, 2-propanol, y butanol, N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona, sulfóxido de dimetilo (DMSO), acetato de etilo o un disolvente mixto de los mismos, y similar. Como catalizador de paladio, es preferente paladio-carbono, hidróxido de paladio, negro de paladio o similares.

Síntesis del compuesto (D-8)

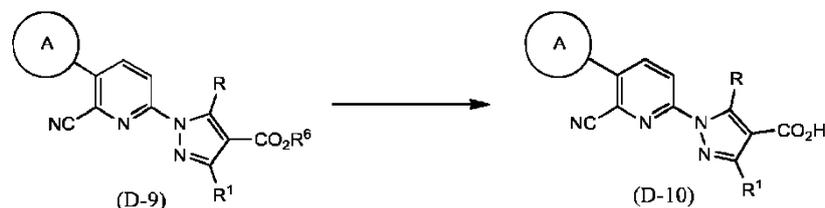


(En las fórmulas, R^6 representa un grupo protector de carboxilo. R^{11} representa un grupo alquilsulfonilo C1-9 sustituido o no sustituido o un grupo fenilsulfonilo sustituido o no sustituido. Z^1 representa un grupo saliente.) Este procedimiento sintético es un procedimiento para sintetizar el compuesto (D-8) por sulfonil-esterificación del grupo hidroxilo fenólico del compuesto (D-6). Los grupos sulfonilo representados por R^{11} incluyen grupos metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, y similar.

El grupo saliente representado por Z^1 incluye un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, y similar. Esta reacción se lleva a cabo utilizando cantidades equivalentes de compuestos (D-6) y (D-7) o usando uno en exceso y permitiendo que reaccionen en un disolvente inerte en presencia de una base entre 0°C y calentando bajo reflujo normalmente durante 0,5 horas a 2 días. Es preferente que esta reacción se lleve a cabo bajo una atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno. Los disolventes aquí incluyen, aunque no se limitan particularmente a, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno, y xileno, éteres tal como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, y 1,2-dietoxietano, hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, y cloroformo, N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona, sulfóxido de dimetilo (DMSO), piridina, acetato de etilo o un disolvente mixto de los mismos, y similar. Es preferente que esta reacción se lleve a cabo bajo una atmósfera de gas inerte. Las bases incluyen sales inorgánicas tal como hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato hidrógeno de sodio, o una base de amina orgánica tal como trietilamina, N-etil-N,N-diisopropilamina (DIPEA) o 1,8-diazabicyclo(5,4,0)-7-undeceno (DBU), piridina, y similar.

Síntesis del compuesto (D-9)

(en las fórmulas, R⁶ representa un grupo protector de carboxilo. R¹¹ representa un grupo alquilsulfonylo C₁₋₉ sustituido o no sustituido o un grupo fenilsulfonylo sustituido o no sustituido. Y¹ representa -B(OH)₂ o -B(OR⁷)OR⁸, en donde R⁷ y R⁸ son iguales o diferentes uno del otro y representan grupos alquilo C₁₋₆, o R⁷ y R⁸ se toman juntos para representar un grupo alquileo C₁₋₆). Esta reacción es un procedimiento para sintetizar el compuesto (D-9) mediante el acoplamiento de los compuestos (D-8) y (A-3). El grupo sulfonylo representado por R¹¹ incluye un grupo metanosulfonylo, un grupo trifluorometanosulfonylo, un grupo p-toluenosulfonylo, y similar. Esta reacción se lleva a cabo utilizando cantidades equivalentes de compuestos (D-8) y (A-3) o usando uno en exceso y permitiendo que reaccionen en un disolvente inerte en presencia de una base y un catalizador de paladio entre temperatura ambiente y calentando bajo reflujo normalmente durante 0,5 a 2 días. Es preferente que esta reacción se lleve a cabo bajo una atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno. Los disolventes aquí incluyen, aunque no se limitan particularmente a, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno y xileno, éteres tal como éter dietílico, tetrahydrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, y 1,2-dietoxietano, hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, y cloroformo, alcoholes tal como metanol, etanol, 2-propanol, y butanol, N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona, sulfóxido de dimetilo (DMSO), agua, o un disolvente mixto de los mismos, y similar. Las bases incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, sales inorgánicas tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, y fosfato de potasio, alcóxidos de metal tal como etóxido de sodio y metóxido de sodio, o soluciones obtenidas diluyendo estas bases con agua etc., y similar. Como catalizador de paladio, es preferente tetraquis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, cloruro de paladio-1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, o similar.

Síntesis del compuesto (D-10)

(En las fórmulas, R⁶ representa un grupo protector de carboxilo.) Este procedimiento sintético es un procedimiento para sintetizar el compuesto inventivo (D-10) de la invención mediante la desprotección del grupo protector R⁶ del compuesto (D-9) utilizando un ácido o una base etc. Esta reacción se lleva a cabo permitiendo que el compuesto (D-9) reaccione con una cantidad equivalente o un exceso de ácido o base en un disolvente inerte entre temperatura ambiente y calentando bajo reflujo normalmente durante 0,5 a 5 días. Los disolventes aquí incluyen, aunque no se limitan particularmente a, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno y xileno, éteres tal como éter dietílico, tetrahydrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, y 1,2-dietoxietano, hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, y cloroformo, alcoholes tal como metanol, etanol, 2-propanol, y butanol, N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona, sulfóxido de dimetilo (DMSO), agua, o un disolvente mixto de los mismos, y similar. Los ácidos incluyen sales inorgánicas tal como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o una solución de los ácidos diluidos con agua o disolventes orgánicos. Las bases incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, sales inorgánicas tal como carbonato de sodio y carbonato de potasio, alcóxidos de metal tal como etóxido de sodio y metóxido de sodio, o soluciones obtenidas diluyendo estas bases con agua etc., y similar.

En lo sucesivo, las sales descritas como compuestos preferentes y sales aceptables para uso farmacéutico de los mismos entre los compuestos representados por la fórmula (I) anterior incluyen, aunque no son particularmente limitadas, siempre que sean sales aceptables para uso farmacéutico, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos tal como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y ácido carbónico; sales con ácidos orgánicos tal como ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético y ácido fórmico; sales con aminoácidos tal como glicina, lisina, arginina, histidina, ornitina, ácido glutámico y ácido aspártico; sales con metales alcalinos tal como sodio, potasio y litio; sales con metales alcalinotérreos tal como calcio y magnesio; sales con metales tal como aluminio, zinc y hierro, sales con onios orgánicos tal como tetrametilamonio, colina, etc.; y sales con bases orgánicas tal como amoníaco, propanodiamina, pirrolidina, piperidina, piridina, etanolamina, N,N-dimetiletanolamina, 4-hidroxi piperidina,

t-octilamina, dibencilamina, morfina, glucosamina, fenilglicil alquil éster, etilendiamina, N-metilglucamina, guanidina, dietilamina, trietilamina, diciclohexilamina, N,N'-dibenciletilenodiamina, cloroprocaina, procaína, dietanolamina, N-bencilfenilamina, piperazina y tris(hidroximetil)aminometano.

Además, los compuestos representados por la fórmula (I) y sus sales incluyen varios hidratos y solvatos.

- 5 Las anteriores sales aceptables para uso farmacéutico de los compuestos representados por fórmula (I) se pueden producir apropiadamente en base a la experiencia en la técnica.

Los compuestos de la presente invención también incluyen los estereoisómeros, los racematos y todas las posibles formas ópticamente activas de los compuestos representados por fórmula (I).

- 10 Los compuestos representados por fórmula (I) de la presente invención y sales aceptables para uso farmacéutico de los mismos tienen una actividad inhibidora de xantina oxidasa particularmente excelente. En vistas de su excelente actividad inhibidora de xantina oxidasa, los compuestos representados por fórmula (I) de la presente invención y sales aceptables para uso farmacéutico de los mismos serán útiles como inhibidores de xantina oxidasa.

- 15 Los compuestos representados por fórmula (I) de la presente invención y sales aceptables para uso farmacéutico de los mismos pueden utilizarse como productos farmacéuticos para el tratamiento o profilaxis de enfermedades asociadas con xantina oxidasa, tal como gota, hiperuricemia, síndrome de lisis tumoral, cálculo urinario, hipertensión, dislipidemia, diabetes, enfermedades cardiovasculares tal como arteriosclerosis o insuficiencia cardíaca, enfermedades renales tal como nefropatía diabética, enfermedades respiratorias tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades inflamatorias del intestino, o enfermedades autoinmunes, a las que son clínicamente aplicables como inhibidores de xantina oxidasa.

- 20 Los compuestos representados por la siguiente fórmula (I) y sales aceptables para uso farmacéutico de los mismos pueden fabricarse generando una composición farmacéutica junto con un vehículo aceptable para uso farmacéutico y/o diluyente. La composición farmacéutica puede formarse en diversas formas de dosificación para administración oral o parenteral. La administración parenteral incluye, por ejemplo, administración intravenosa, subcutánea, intramuscular, transdérmica o rectal.

- 25 Las formulaciones que contienen uno o más de los compuestos representados por fórmula (I) de la presente invención o sales de los mismos como un principio activo se preparan usando vehículos, excipientes y otros aditivos que se usan comúnmente en la formulación de fármacos. Los vehículos y excipientes para la formulación de fármacos pueden ser sólidos o líquidos e incluyen, por ejemplo, lactosa, estearato de magnesio, almidón, talco, gelatina, agar, pectina, goma de acacia, aceite de oliva, aceite de sésamo, manteca de cacao, etilenglicol, etc. otros comúnmente usados. La administración puede ser en forma de administración oral a través de comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, preparaciones líquidas, etc. o en forma de administración parenteral mediante inyecciones tal como inyecciones intravenosas e intramusculares, supositorios, preparaciones transdérmicas, etc.

- 35 En general, puede administrarse una dosificación del compuesto representado por fórmula (I) de la presente invención o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo en el intervalo de 0,01 a 1000 mg por adulto por día, de una vez o dividida en varias veces, aunque la dosificación varía según el tipo de enfermedad, la vía de administración, los síntomas, la edad, el sexo y el peso corporal del paciente, etc. Sin embargo, dado que la dosificación varía en diversas condiciones, hay algunos casos en los que una cantidad inferior a la dosificación descrita anteriormente es suficiente y para otros en los que se necesita una dosificación que exceda el intervalo descrito anteriormente.

40 Ejemplos

La presente invención se define en las reivindicaciones y se describirá a continuación en ejemplos específicos; sin embargo, no está limitada a estos ejemplos. Los compuestos en los ejemplos a continuación que no están dentro del alcance de las reivindicaciones se proporcionan solo como referencia.

- 45 Las estructuras de nuevos compuestos aislados se confirmaron mediante ^1H RMN y / o espectrometría de masas usando una única instrumentación de cuadrupolo equipada con una fuente de electrospray, u otros métodos analíticos apropiados.

- 50 Para los compuestos para los cuales se midieron los espectros ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 o CDCl_3), se muestran sus desplazamientos químicos (δ : ppm) y las constantes de acoplamiento (J: Hz). En cuanto a los resultados de la espectrometría de masas, se muestra $M^+ + H$, es decir, un valor medido observado como un valor de la masa molecular (M) del compuesto al que se agrega un protón (H). Se debe observar que las siguientes abreviaturas respectivamente representan lo siguiente.

s=singlete, d=doblete, t=tripleto, q=cuarteto, brs=singlete amplio, m=multipléte.

En los compuestos sintetizados de acuerdo con los métodos de los siguientes ejemplos, se realizaron análisis adicionales mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y mediante espectrometría de masas usando

ES 2 666 918 T3

Espectrometría de Masas por Tiempo de Vuelo (TOF-MS) equipada con una fuente de iones de electrospray. .

El tiempo de retención (en minutos) de un compuesto en el análisis de HPLC en las siguientes condiciones analíticas se muestra como Tiempo de retención de HPLC.

Condiciones de medición de HPLC

- 5 Dispositivo de medición: Hewlett-Packard 1100HPLC
 Columna: Imtakt Cadenza CD-C18 100 mmx4,6 mm 3 um
 UV: detección de PDA (254 nm)
 Temperatura de la columna: 40 grados centígrados

Condiciones de gradiente:

- 10 Disolvente:
 A: H₂O / acetonitrilo = 95/5
 0,05% de TFA (ácido trifluoroacético)
 B: H₂O / acetonitrilo =5/95
 0,05% de TFA (ácido trifluoroacético)

- 15 Tasa de flujo: 1,0 ml/min

Gradiente:

0 a 1 min,	Disolvente B: 2%,	Disolvente A: 98%
1 a 14 min,	Disolvente B: 2% a 100%,	Disolvente t A: 98% a 0%
14 a 17 min,	Disolvente t B: 100%,	Disolvente A: 0%
17 a 19 min,	Disolvente B: 100% a 2%,	Disolvente A: 0% a 98%

- 20 En cuanto a los resultados de la espectrometría de masas, junto con el valor de "M + H" observado por el dispositivo y las condiciones analíticas dadas a continuación (Masa observada: es decir, un valor observado de la masa molecular de compuesto (M) a la cual se agrega un protón (H)) y el valor calculado de "M⁺ + H" (Masa prevista), también se muestra la fórmula de composición (Fórmula) calculada a partir del valor observado de "M⁺ + H".

Condiciones de medición de TOF-MS

Espectrómetro de masas: Shimadzu LCMS-IT-TOF

LC: Prominencia

- 25 Columna: Phenomenex Synergi Hydro-RP 4,0 mmx20 mm 2,5µm
 UV: detección de PDA (254 nm)
 Velocidad de flujo: 0,6 ml/ min
 Temperatura de la columna: 40 grados centígrados
 Voltaje de detección: 1,63 kV

- 30 Condiciones de gradiente:

Disolvente:

- A: H₂O / acetonitrilo =95/5
 0,1% HCOOH

B: H₂O / acetonitrilo 5/95

0,1% HCOOH

Velocidad de flujo: 0,5 ml/min

Gradiente:

0 a 0,2 min,	Disolvente B: 2%,	Disolvente A: 98%
0,2 a 2,5 min,	Disolvente B: 2% a 100%,	Disolvente A: 98% a 0%
2,5 a 3,8 min,	Disolvente B: 100%,	Disolvente A: 0%
3,8 a 4,0 min,	Disolvente B: 100% a 2%,	Disolvente A: 0% a 98%
4,0 a 5,0 min,	Disolvente B: 2%,	Disolvente A: 98%

5

[Ejemplo de referencia]

Síntesis de 5-bromo-2-cloropiridina-4-carbaldehído (compuesto del ejemplo de referencia)

Después de que se enfrió hasta -78°C una solución preparada disolviendo 10,6 ml de diisopropilamina en 100 ml de THF se, se añadieron 22,7 ml de n-butil-litio lentamente gota a gota. Después de agitar la solución de reacción durante 1 hora, se añadió lentamente gota a gota una solución obtenida disolviendo 9,7 g de 5-bromo-2-cloropiridina en 50 ml de THF, y la solución de reacción se agitó durante otra hora. Después, se añadieron gota a gota 10 ml de N,N-dimetilformamida (DMF). Después de agitar esta solución mixta durante 1 hora a -78°C, se añadieron 30 ml de ácido clorhídrico 2 M, y la temperatura se elevó lentamente hasta temperatura ambiente, seguido de agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, que luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, luego se secó y se concentró al vacío. Se añadieron 10 ml de diclorometano al residuo, la purificación se llevó a cabo mediante un método convencional para obtener 3,23 g de 5-bromo-2-cloropiridina-4-carbaldehído. Además, después de concentrar el filtrado a vacío, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano: acetato de etilo-9: 1) para dar 6,34 g de 5-bromo-2-cloropiridina-4-carbaldehído.

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,72 (1 H, s), 8,68 (1H, s), 10,30 (1H, s).

[Ejemplo 1]

Síntesis de ácido 1-(4-ciano-5-fenilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto No. 1) (método sintético (A))

(1) A una suspensión preparada añadiendo 8,80g de 5-bromo-2-cloropiridina-4-carbaldehído, 5,36 g de ácido fenilborónico, y 11,06 g de carbonato de potasio en 100 ml de una solución mixta de 4-dioxano/agua =4/1, se añadió 924 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio, y la mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante 5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla de reacción, que después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, después se secó y se concentró al vacío para dar 10,80 g de 2-cloro-5-fenilpiridina-4-carbaldehído.

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,3-7,42 (2H, m), 7,50-7,60(3H, m), 7,81(1H, d, J=0,6Hz), 8,61(1H, d, J=0,6Hz), 9,99(1H, s).

ESI/MS m/e: 218,0, 220,0(M⁺+H, C₁₂H₈CINO).

(2) A una suspensión preparada añadiendo 10,80 g de 2-cloro-5-fenilpiridina-4-carbaldehído, 5,56 g de monohidrócloruro de hidroxilamina, y 5,44 g de formiato de sodio a 100 ml de ácido fórmico, se añadió 12,2 g de anhídrido acético, y la mezcla de reacción resultante se calentó a 100°C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió 100 ml de agua y se condujo la purificación por medios convencionales para dar 6,34g de 2-cloro-5-fenilpiridinc-4-carbonitrilo.

¹H-RMN (400M Hz, CDCl₃) δ (ppm): 7,27(1H, s), 7,5-7,6(5H, m), 7,67(1H, s), 8,63(1H, s).

ESI/MS m/e: 215,0, 217,0 (M⁺+H, C₁₂H₇CIN₂).

(3) Una mezcla de reacción preparada suspendiendo 3,22g de 2-cloro-5-fenilpiridina-4-carbonitrilo, 2,31 g de 1

ES 2 666 918 T3

H-pirazol-4-carboxilato de etilo, y 3,11 g de carbonato de potasio en 40 ml de sulfóxido de dimetilo se calentó a 120°C durante 2,5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. se añadió 50ml de agua y se condujo la purificación mediante medios convencionales para dar 3,97 g de 1-(4-ciano-5-fenilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo.

5 $^1\text{H-RMN}$ (400M Hz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,31(3H, t, J=8,0Hz), 4,28(2H, q, J=8,0Hz), 7,55-7,62(3H, m), 7,70-7,72(2H, m), 8,32(1H, s), 8,43(1H, s), 8,86(1H, s), 9,05(1H, s)

ESI/MS m/e: 319,1(M +H, $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$).

10 (4) A una solución preparada disolviendo 3,97 g de 1-(4-ciano-5-fenilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo en 30 ml de una solución mixta de tetrahidrofurano/metanol=1/1, 3 se añadió 0 ml de ácido clorhídrico 6 M, y la mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante 48 horas. Se condujo la purificación por medios convencionales para dar 3,71 g de ácido 1-(4-ciano-5-fenilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO d_6) δ (ppm): 7,54-7,62(3H, m), 7,70-7,72(2H, m), 8,26(1H, s), 8,41(1H, s), 8,85(1 H, s), 8,98(1 H, s), 12,91 (1H, s),

Tiempo de retención de HPLC: 10,48 min.

Masa observada (M +H): 291,0880

15 Masa prevista (M +H): 291,0877

Fórmula (M): $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$

[Ejemplos 2 a 70]

Utilizando el compuesto del ejemplo de referencia anterior como material de partida, los compuesto No. 2 a 70 se sintetizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1.

Ej.	Comp. No.	Tiempo de retención de HPLC	Masa observada (M ⁺ +H)	Masa prevista (M ⁺ +H)	Fórmula(M)	1H RMN
2	<u>2</u>	10,53	321,0975	321,0982	$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$	
3	<u>3</u>	11,21	335,1136	335,1139	$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$	
4	<u>4</u>	10,92	305,1021	305,1033	$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$	
5	<u>5</u>	10,43	309,0772	309,0782	$\text{C}_{16}\text{H}_9\text{N}_4\text{O}_2\text{F}$	400MHz (DMSO d_6) 7,41-7,50 (1H, m), 7,54-7,63 (2H, m), 7,72 (1H, d, J=4,0Hz), 8,26 (1H, s), 8,49 (1H, s), 8,79 (1H, s), 9,00 (1H, s), 12,93 (1H, brs).
6	<u>6</u>	10,89	325,0486	325,0487	$\text{C}_{16}\text{H}_9\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}$	400MHz (DMSO d_6) 7,46-7,50 (1H, m), 7,54-7,63 (2H, m), 7,72 (1H, d, J=4,0Hz), 8,26 (1H, s), 8,49 (1H, s), 8,79 (1H, s), 9,00 (1H, s), 12,93 (1H, brs).
7	<u>7</u>	10,52	321,0971	321,0982	$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$	400MHz (DMSO d_6) 3,80 (3H, s), 7,14 (1H, t, J=8,0Hz, 8,0Hz), 7,24 (1H, d, J=8,0Hz), 7,43 (1H, d, 8,0Hz), 7,53 (1H, t, J=8,0Hz), 8,24 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,72 (1H, s), 8,97 (1H, s), 12,89 (1H, s).
8	<u>8</u>	11,03	359,0745	359,0750	$\text{C}_{17}\text{H}_9\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_3$	
9	<u>9</u>	11,31	375,0701	375,0700	$\text{C}_{17}\text{H}_9\text{N}_4\text{O}_3\text{F}_3$	
10	<u>10</u>	11,25	305,1027	305,1033	$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$	400MHz (DMSO d_6) 2,31(3H, s), 7,36-7,38 (1H, m), 7,47-7,50 (3H, m), 8,24 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,82 (1H, s), 8,96 (1H, s), 12,93 (1H,

ES 2 666 918 T3

Ej.	Comp. No.	Tiempo de retención de HPLC	Masa observada (M ⁺ +H)	Masa prevista (M ⁺ +H)	Fórmula(M)	1H RMN
						brs).
11	<u>11</u>	10,61	309,0778	309,0782	C16H9N4O2F	400MHz (DMSO d6) 7,39-7,44 (1H, m), 7,55-7,57 (1H, m), 7,61-7,67 (2H, m), 8,25 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,87 (1H, s), 8,97 (1H, s), 12,93 (1H, brs).
12	<u>12</u>	11,30	325,0474	325,0487	C16H9N4O2Cl	400MHz (DMSO d6) 7,61-7,68 (3H, m), 7,81 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,40 (1H, s), 8,85 (1H, s), 8,95 (1H, s), 12,91 (1H, s).
13	<u>13</u>	10,59	321,0979	321,0982	C17H12N4O3	400MHz (DMSO d6) 3,84 (3H, s), 7,11-7,14 (1H, m), 7,25-7,27 (2H, m), 7,50 (1H, t, J=8,0Hz, 8,0Hz), 8,24 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,85 (1H, s), 8,96 (1H, s), 12,90 (1H, brs).
14	<u>14</u>	11,29	305,1030	305,1033	C17H12N4O2	400MHz (DMSO d6) 2,40 (3H, s), 7,40 (2H, d, J=8,0Hz), 7,60 (2H, d, J=8,0Hz), 8,24 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,82 (1H, s), 8,96 (1H, s), 12,92 (1H, brs).
15	<u>15</u>	11,41	325,0485	325,0487	C16H9N4O2Cl	400MHz (DMSO d6) 7,67 (2H, d, J=8,0Hz), 7,74 (2H, d, J=8,0Hz), 8,25 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,85 (1H, s), 8,97 (1H, s), 12,92 (1H, brs).
16	<u>16</u>	8,64	307,0816	308,0826	C16H10N4O3	
17	<u>17</u>	11,26	353,1047	353,1044	C18H13N4O3F	400MHz (DMSO d6) 1,23 (3H, t, J= 8,0Hz), 4,07-4,15 (2H, m), 7,03 (1H, t, J=8,0Hz), 7,09 (1H, d, J=8,0Hz), 7,52-7,58 (1H, m), 8,25 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,78 (1H, s), 8,98 (1H, s), 12,95 (1H, brs).
18	<u>18</u>	10,61	339,0877	339,0888	C17H11N4O3F	400MHz (DMSO d6) 3,81 (3H, s), 7,06 (1H, t, J=8,0Hz), 7,11 (1H, d, J=8,0Hz), 7,55-7,61 (1H, m), 8,25 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,77 (1H, s), 8,98 (1H, s), 12,95 (1H, brs).
19	<u>19</u>	10,33	339,0880	339,0888	C17H11N4O3F	400MHz (DMSO d6) 3,92 (3H, s), 7,14-7,17 (1H, m), 7,32-7,41 (2H, m), 8,25 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,82 (1H, s), 8,97 (1H, s), 12,95 (1H, brs).
20	<u>20</u>	10,64	327,0682	327,0688	C16H8N4O2F2	
21	<u>21</u>	10,25	297,0435	297,0441	C14H8N4O2S	400MHz (DMSO d6) 7,61-7,62 (1H, m), 7,81-7,83 (1H, m), 8,13-8,14 (1H, m), 8,23 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,94 (2H, s), 12,95 (1H, brs).
22	<u>22</u>	10,77	311,0594	311,0597	C15H10N4O2S	
23	<u>23</u>	9,76	281,0658	281,0669	C14H8N4O3	400MHz (DMSO d6) 7,13-7,14 (1H, m), 7,93 (1H, t, J=4,0Hz) , 8,22 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,39 (1H, m), 8,93 (1H, s), 8,96 (1H, s), 12,88

ES 2 666 918 T3

Ej.	Comp. No.	Tiempo de retención de HPLC	Masa observada (M ⁺ +H)	Masa prevista (M ⁺ +H)	Fórmula(M)	1H RMN
						(1H, brs).
24	<u>24</u>	6,46	322,0921	322,0935	C16H11N5O3	
25	<u>25</u>	6,25	292,0813	292,0829	C15H9N5O2	
26	<u>26</u>	11,17	305,1024	305,1033	C17H12N4O2	
27	<u>27</u>	12,78	333,1335	333,1346	C19H16N4O2	400MHz (DMSO d6) 1,15 (6H, d, J=8,0Hz), 3,55 (1H, q, J=8,0Hz), 7,54-7,62 (3H, m), 7,69-7,71 (2H, m), 8,32 (1H, s), 8,82 (1H, s), 8,87 (1H, s), 12,74 (1H, s).
28	<u>28</u>	11,33	319,1180	319,1190	C18H14N4O2	
29	<u>29</u>	10,60	309,0771	309,0782	C16H9N4O2F	
30	<u>30</u>	11,33	333,0993	333,0993	C18H14N4O3	
31	<u>31</u>	12,17	349,1291	349,1295	C19H16N4O3	
32	<u>32</u>	10,68	327,0678	327,0688	C16H8N4O2F2	400MHz (DMSO d6) 7,34-7,38 (1H, m), 7,54-7,60 (1H, m), 7,72-7,78 (1H, m), 8,26 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,83 (1H, s), 8,99 (1H, s), 12,93 (1H, s).
33	<u>33</u>	11,22	323,0928	323,0939	C17H11N4O2F	400MHz (DMSO d6) 2,42 (3H, s), 7,24 (1H, d, J=8,0Hz), 7,30 (1H, d, J=8,0Hz), 7,53 (1H, t, J=8,0Hz), 8,25 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,80 (1H, s), 8,98 (1H, s), 12,90 (1H, s).
34	<u>34</u>	11,18	323,0923	323,0939	C17H11N4O2F	400MHz (DMSO d6) 2,37 (3H, s), 7,32-7,36 (1H, m), 7,40-7,44 (2H, m), 8,25 (1H, s), 8,46 (1H, s), 8,81 (1H, s), 8,98 (1H, s), 12,92 (1H, s).
35	<u>35</u>	10,56	327,0691	327,0688	C16H8N4O2F2	400MHz (DMSO d6) 7,47-7,58 (2H, m), 7,61-7,66 (1H, m), 8,27 (1H, s), 8,50 (1H, s), 8,87 (1H, s), 8,99 (1H, s), 12,92 (1H, brs).
36	<u>36</u>	11,21	323,0934	323,0939	C17H11N4O2F	400MHz (DMSO d6) 2,33 (3H, s), 7,29-7,33 (1H, m), 7,43-7,52 (2H, m), 8,25 (1H, s), 8,46 (1H, s), 8,81 (1H, s), 8,98 (1H, s), 12,91 (1H, s).
37	<u>37</u>	11,39	323,0925	323,0939	C17H11N4O2F	400MHz (DMSO d6) 2,33 (3H, s), 7,38 (1H, dd, J=8,0Hz, 12,0Hz), 7,56-7,60 (1H, m), 7,64 (1H, d, J=12,0Hz), 8,25 (1H, s), 8,40 (1H, s), 8,83 (1H, s), 8,97 (1H, s), 12,92 (1H, s).
38	<u>38</u>	11,52	319,1190	319,1190	C18H14N4O2	400MHz (DMSO d6) 2,07 (3H, s), 2,33 (3H, s), 7,17 (1H, d, J=8,0Hz), 7,25 (1H, t, J=8,0Hz), 7,35 (1H, d, J=8,0Hz), 8,25 (1H, s), 8,42 (1H,

ES 2 666 918 T3

Ej.	Comp. No.	Tiempo de retención de HPLC	Masa observada (M ⁺ +H)	Masa prevista (M ⁺ +H)	Fórmula(M)	1H RMN
						s), 8,67 (1H, s), 8,98 (1H, s), 12,91 (1H, s).
39	<u>39</u>	11,41	323,0932	323,0939	C17H11N4O2F	400MHz (DMSO d6) 2,32 (3H, s), 7,44-7,56 (3H, m), 8,25 (1H, s), 8,40 (1H, s), 8,84 (1H, s), 8,96 (1H, s), 12,92 (1H, s).
40	<u>40</u>	11,42	341,0243	341,0247	C16H8N4O2FCI	400MHz (DMSO d6) 7,67 (1H, dd, J=8,0Hz, 12,0Hz), 7,73-7,77 (1H, m), 8,01 (1H, dd, J=4,0Hz, 8,0Hz), 8,25 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,87 (1H, s), 8,97 (1H, s), 12,91 (1H, brs).
41	<u>41</u>	11,23	343,0403	343,0393	C16H8N4O2FCI	
42	<u>42</u>	8,41	335,0766	335,0775	C17H10N4O4	400MHz (DMSO d6) 7,85 (2H, d, J=8,0Hz), 8,12 (2H, d, J=8,0Hz), 8,26 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,89 (1H, s), 8,98 (1H, s), 13,07 (2H, brs)
43	<u>43</u>	11,62	359,0743	359,0750	C17H9N4O2F3	400MHz (DMSO d6) 7,93-7,99 (4H, m), 8,26 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,89 (1H, s), 8,98 (1R, s), 12,90 (1R, brs).
44	<u>44</u>	11,88	375,0697	375,0700	C17H9N4O3F3	400MHz (DMSO d6) 7,61 (2H, d, J=8,0Hz), 8,85 (2H, d, J=8,0Hz), 8,26 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,88 (1H, s), 8,98 (1H, s), 12,90 (1H, brs).
45	<u>45</u>	11,48	359,0745	359,0750	C17H9N4O2F3	400MHz (DMSO d6) 7,84 (1H, t, J=8,0Hz), 7,93 (1H, d, J=8,0Hz), 8,03 (1H, d, J=8,0Hz), 8,11 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,92 (1H, s), 8,98 (1H, s), 12,94 (1H, brs).
46	<u>46</u>	10,83	357,0798	357,0794	C17H10N4O3F2	400MHz (DMSO d6) 7,35 (1H, t, J=72Hz), 7,37 (1H, m), 7,55-7,68 (3H, m), 8,26 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,88 (1H, s), 8,98 (1H, s), 12,92 (1H, s).
47	<u>47</u>	12,55	333,1340	333,1346	C19H16N4O2	400MHz (DMSO d6) 1,26 (6H, d, J=8,0Hz), 2,99 (1H, q, J=8,0Hz), 7,47 (2H, d, J=8,0Hz), 7,63 (2H, d, J=8,0Hz), 8,24 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,83 (1H, s), 8,97 (1H, s), 12,90 (1H, brs).
48	<u>48</u>	12,50	333,1341	333,1346	C19H16N4O2	400MHz (DMSO d6) 1,26 (6H, d, J=8,0Hz), 3,00 (1H, q, J=8,0Hz), 7,41-7,45 (1H, m), 7,50-7,52 (2H, m), 7,75 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,86 (1H, s), 8,98 (1H, s), 12,91 (1H, bis)..
49	<u>49</u>	11,01	323,0934	323,0939	C17H11N4O2F	400MHz (DMSO d6) 2,20 (3H, s), 7,22 (1H, td, J=4,0Hz, 8,0Hz), 7,31 (1H, dd, J=4,0Hz 12,0Hz), 7,42 (1H, dd, J=8,0Hz, 12,0Hz), 8,24 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,71 (1H, s), 8,97 (1H, s), 12,91 (1H, brs).
50	<u>50</u>	10,74	339,0872	339,0888	C17H11N4O3F	400MHz (DMSO d6) 3,82 (3H, s), 6,97-7,01 (1H, m), 7,17-7,20 (1H, m), 7,47-7,51 (1H, m), 8,24 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,71 (1H, s), 8,96

ES 2 666 918 T3

Ej.	Comp. No.	Tiempo de retención de HPLC	Masa observada (M ⁺ +H)	Masa prevista (M ⁺ +H)	Fórmula(M)	1H RMN
						(1H, s), 12,90 (1H, s).
51	<u>51</u>	12,19	339,0629	339,0643	C17H11N4O2Cl	400MHz (DMSO d6) 2,42 (3H, s), 7,54-7,57 (1H, m), 7,63-7,65 (1H, m), 7,69-7,70 (1H, m), 8,24 (1H, s), 8,40 (1H, s), 8,83 (1H, s), 8,96 (1H, s), 12,90 (1H, brs).
52	<u>52</u>	11,89	349,1290	349,1295	C19H16N4O3	
53	<u>53</u>	13,00	347,1495	347,1503	C20H18N4O2	
54	<u>54</u>	12,55	383,1141	383,1139	C22H14N4O3	400MHz (DMSO d6) 7,12-7,24 (5H, m), 7,46 (2H, dd, J=8,0 Hz), 7,72 (2H, d, J=8,0 Hz), 8,24 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,84 (1H, s), 8,96 (1H, s).
55	<u>55</u>	10,31	335,1135	335,1139	C18H14N4O3	
56	<u>56</u>	12,92	363,1446	363,1452	C20H18N4O3	
57	<u>57</u>	11,91	341,1030	341,1033	C20H12N4O2	
58	<u>58</u>	5,93	322,0920	322,0935	C16H11N5O3	
59	<u>59</u>	6,32	335,1243	335,1251	C17H14N6O2	
60	<u>60</u>	8,63	310,0723	310,0735	C15H8N5O2F	400MHz (DMSO d6) 8,20-8,24 (1H, m), 8,27 (1H, s), 8,50 (1H, s), 8,79-8,81 (2H, m), 8,95 (1H, s), 9,00 (1H, s), 12,94 (1H, s).
61	<u>61</u>	11,44	347,0580	347,0597	C18H10N4O2S	400MHz (DMSO d6) 7,45-7,51 (2H, m), 7,70-7,73 (1H, m), 8,14-8,16 (1H, m), 8,21 (1H, m), 8,28 (1H, s), 8,49 (1H, s), 8,90 (1H, s), 9,01 (1H, s), 12,92 (1H, s).
62	<u>62</u>	5,78	292,0817	292,0829	C15H9N5O2	
63	<u>63</u>	11,31	337,0749	337,0754	C17H12N4O2S	400MHz (DMSO d6) 2,49 (3H, s), 7,40 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,59 (2H, d, J=8,0 Hz), 8,18 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,77 (1H, s), 8,90 (1H, s), 12,86 (1H, s).
64	<u>64</u>	9,99	376,1395	376,1404	C20H17N5O3	400MHz (DMSO d6) 3,24 (4H, t, J=4,0 Hz), 3,76 (4H, t, J=4,0 Hz), 7,13 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,59 (2H, d, J=8,0 Hz), 8,23 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,81 (1H, s), 8,95 (1H, s), 12,88 (1H, s).
65	<u>65</u>	12,61	367,1192	367,1190	C22H14N4O2	400MHz (DMSO d6) 7,40-7,44 (1H, m), 7,50-7,53 (2H, m), 7,77-7,83 (4H, m), 7,90-7,92 (2H, m), 8,26 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,91 (1H, s), 8,99 (1H, s).
66	<u>66</u>	12,49	397,1290	397,1295	C23H16N4O3	400MHz (DMSO d6) 5,21 (2H, s), 7,23 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,34-7,50 (5H, m), 7,66 (2H, d,

Ej.	Comp. No.	Tiempo de retención de HPLC	Masa observada (M ⁺ +H)	Masa prevista (M ⁺ +H)	Fórmula(M)	1H RMN
						J=8,0 Hz), 8,24 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,81 (1H, s), 8,96 (1H, s), 12,86 (1H, s).
67	<u>67</u>	8,46	334,1281	334,1299	C18H15N5O2	400MHz (DMSO d6) 2,97 (6H, s), 6,89-6,95 (2H, m), 6,99 (1H, s), 7,37 (1H, t, J=8,0Hz), 8,25 (1H, s), 8,37 (1H, s), 8,85 (1H, s), 8,97 (1H, s).
68	<u>68</u>	7,10	306,0974	306,0986	C16H11N5O2	400MHz (DMSO d6) 5,62 (2H, s), 6,71 (2H, d, J=8,0Hz), 7,39 (2H, d, J=8,0Hz), 8,21 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,75 (1H, s), 8,92 (1H, s), 12,84 (1H, s).
69	<u>69</u>	8,57	384,0774	384,0761	C17H13N5O4S	400MHz (DMSO d6) 3,10 (3H, s), 7,38 (2H, d, J=8,0Hz), 7,69 (2H, d, J=8,0Hz), 8,25 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,83 (1H, s), 8,96 (1H, s), 10,13 (1H, s), 12,89 (1H, s).
70	<u>70</u>	8,23	404,1347	404,1353	C21H17N5O4	400MHz (DMSO d6) 3,51-3,77 (8H, m), 7,63 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,79 (2H, d, J=8,0 Hz), 8,26 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,88 (1H, s), 8,99 (1H, s).

Ej. Indica Ejemplo y Comp. No. indica Compuesto número en la tabla anterior incluyendo todas las siguientes tablas.

[Ejemplo 71]

Síntesis de ácido 1-[4-ciano-5-(3-metil[sulfonilfenil]piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto No. 71) (método sintético (B))

- 5 (1) Una mezcla de reacción preparada suspendiendo 5,51 g de 5-bromo-2-cloropiridina-4-carbaldehído, 26,5 g de ortoformiato de trimetilo, y 4,75 g de ácido p-toluenosulfónico monohidratado en 50 ml de metanol se calentó a 70°C durante 4 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, que después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y salmuera, después se seco, y se concentró al vacío para dar 5,48g de 5-bromo-2-cloro-4-(dimetoximetil)-piridina.

¹H-RMN (400M Hz, CDCl₃) δ (ppm): 3,39(6H, s), 5,46(1H, s), 7,57(1H, s), 8,49(1 H, s).

- 10 (2) Una mezcla de reacción preparada suspendiendo 5,33 g de 5-bromo-2-cloro-4-(dimetoximetil)-piridina, 2,33 g de 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, y 4,14 g de carbonato de potasio en 50 ml de dimetilformamida se calentó a 90°C durante 7 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción, que después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, después se secó, y se concentró al vacío para dar un producto crudo de 15 1-(5-bromo-4-(dimetoximetil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo.

- 20 Una mezcla preparada suspendiendo primero el producto crudo obtenido más arriba en 25 ml de ácido fórmico y después añadiendo 2,78 g de monohidrocloreuro de hidroxilamina se calentó a 70°C durante 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que se confirmó la formación de una oxima, una mezcla de reacción preparada añadiendo 2,72 g de formiato de sodio y 10,2 g de anhídrido acético a la mezcla anterior se calentó a 110°C durante 15 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió 25 ml de agua, seguido por el lavado con 100 ml de agua para dar 2,26g de 1-(5-bromo-4-cianopiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo.

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,38(3H, t, J=8,0Hz), 4,35(2H, q, J=8,0Hz), 8,14(1H, s), 8,29(1H, s), 8,71(1H, s), 8,97(1H, s).

- 25 (3) Una mezcla de reacción preparada suspendiendo 80,3 mg de 1-(5-bromo-4-cianopiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, 75,0 mg de ácido 3-(metilsulfonil)fenilborónico, 10,2 mg de cloruro de paladio-1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, y 106,1 mg de trifosfato de potasio en 0,8 ml de un disolvente mixto de 1,4-dioxano/ agua=3/1 se calentó hasta 90°C durante 15 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que la

mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron 2 ml de agua y 4 ml de acetato de etilo, seguido por agitación. La fase orgánica se concentró y se seco al vacío para dar un producto crudo de 1-[4-ciano-5-(3-metilsulfonylphenyl)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo.

- 5 Una mezcla de reacción preparada disolviendo el producto crudo obtenido más arriba en 0,8 ml de una solución 4 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano y añadiendo 0,2 ml de ácido clorhídrico 6 M se calentó a 100°C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y después se concentró para dar un producto crudo de ácido 1-[4-ciano-5-(3-metilsulfonylphenyl)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. Este se purificó por HPLC de fase inversa para dar 18,1 mg de ácido 1-[4-ciano-5-(3-metilsulfonylphenyl)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

10 $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO d_6) δ (ppm): 3,30 (3H, s), 7,89 (1H, dd, J=8,0Hz, 8,0Hz), 8,09 (1H, d, J=8,0Hz), 8,11 (1H, d, J=8,0Hz), 8,27 (2H, s), 8,46 (1H, s), 8,95 (1H, s), 9,00 (1H, s), 12,91 (1H, s).

Tiempo de retención de HPLC: 8,60 min.

Masa observada ($M^+ + H$): 369,0645

Masa prevista ($M^+ + H$): 369,0652

Fórmula (M): $C_{17}H_{12}N_4O_4S$

15 [Ejemplos 72 a 74]

Utilizando el compuesto del ejemplo de referencia anterior como material de partida, los compuesto No. 72 a 74 se sintetizaron de la misma manera que en el Ejemplo 71.

Ejemplo	Comp. No.	Tiempo de retención de HPLC	Masa observada ($M^+ + H$)	Masa prevista ($M^+ + H$)	Fórmula(M)	1H RMN
72	72	10,15	334,0575	334,0582	$C_{16}H_9N_5O_4$	400MHz (DMSO d_6) 7,91 (1H, dd, J=8,0Hz, 8,0 Hz), 8,19 (1H, d, J=8,0 Hz), 8,27 (1H, s), 8,42 (1H, d, J=8,0 Hz), 8,47 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,95 (1H, s), 9,01 (1H, s).
73	73	11,53	395,1138	395,1139	$C_{23}H_{14}N_4O_3$	400MHz (DMSO d_6) 7,58-7,62 (2H, m), 7,70-7,74 (1H, m), 7,79-7,81 (2H, m), 7,90-7,95 (4H, m), 8,27 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,93 (1H, s), 9,00 (1H, s).
74	74	9,61	333,0964	333,0982	$C_{18}H_{12}N_4O_3$	400MHz (DMSO d_6) 2,66 (3H, s), 7,87 (2H, d, J=8,0 Hz), 8,15 (2H, d, J=8,0 Hz), 8,27 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,90 (1H, s), 8,99 (1H, s).

[Ejemplo 75]

20 Síntesis de ácido 1-(5-ciano-6-fenilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto No. 75) (método sintético (C))

(1) Una mezcla de reacción preparada suspendiendo 255 mg de 2,3-dibromo-5-fluoropiridina, 168 mg de 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, y 207 mg de carbonato de potasio en 2 ml de sulfóxido de dimetilo se calentó a 120°C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla de reacción, que después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y salmuera, después se secó, y se concentró al vacío para dar un producto crudo de 1-(5,6-dibromopiridina)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo. Esto se purificó por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo=9/1) para dar 164 mg de 1-(5,6-dibromopiridina)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo.

30 $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,39(3H, t, J=8,0Hz), 4,36(2H, q, J=8,0Hz), 8,15(1H, s), 8,37(1H, d, J=4,0Hz), 8,43(1H, s), 8,72(1H, d, J=4,0Hz).

ESI/MS m/e: 373,9, 375,9, 377,9 ($M^+ + H$, $C_{11}H_{10}Br_2N_3D_2$).

(2) Una suspensión se preparó añadiendo 82,0 mg de 1-(5,6-dibromopiridina)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, 29,3 mg de ácido fenilborónico, y se suspendieron 60,5 mg de carbonato de potasio en 1,5 ml de una solución mixta de

1,4-dioxano/agua=4/1. Una mezcla de reacción preparada añadiendo 12,6 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio a la suspensión se calentó a 80°C durante 7 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla de reacción, que después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, después se secó, y se concentró al vacío para dar un producto crudo de 1-(5-bromo-6-fenilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo. Este se purificó por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo=3/1) para dar 82,2 mg de 1-(5-bromo-6-fenilpiridina-3-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo.

ESI/MS m/e: 372,0, 374,0 ($M^+ + H$, $C_{17}H_{15}BrN_3O_2$).

(3) Una mezcla de reacción preparada suspendiendo 82,2 mg de 1-(5-bromo-6-fenilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo y 31,3 mg de cianuro de cobre (I) en 1,5 ml de dimetilformamida se calentó a 160°C durante 6 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se removió la materia insoluble por filtración a través de celite, y se añadió agua al filtrado, que después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuero, después se secó, y se concentró al vacío para dar un producto crudo de 1-(5-ciano-6-fenilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo. Este se purificó por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo=3/1) para dar 54,2 mg de 1-(5-ciano-6-fenilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo.

ESI/MS m/e: 319,1 ($M^+ + H$, $C_{18}H_{15}N_4O_2$).

(4) Una mezcla de reacción preparada suspendiendo 54,2 mg de 1-(5-ciano-6-fenilpiridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo se suspendió en 1,0 ml de una solución mixta de tetrahidrofurano/metanol=1/1 y añadiendo 0,2 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M, se calentó a 50°C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. 0,2 ml de ácido clorhídrico 2 M se añadió a la mezcla de reacción, que después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, después se secó, y se concentró al vacío para dar un producto crudo de ácido 1-(5-ciano-6-fenilpiridina-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Este se purificó por HPLC de fase inversa para dar 6,35 mg de ácido 1-(5-ciano-6-fenilpiridina-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

1H -RMN (400MHz, DMSO d_6) δ (ppm): 7,58-7,59(3H, m), 7,89-7,91(2H, m), 8,22(1H, s), 8,97(1H, d, J=4,0Hz), 9,27(1H, s), 9,50(1H, d, J=4,0Hz), 12,93(1 H, brs).

Tiempo de retención de HPLC: 9,76 min.

Masa observada ($M^+ + H$): 291,0875

Masa prevista ($M^+ + H$): 291,0877

Fórmula (M): $C_{16}H_{10}N_4O_2$

30 [Ejemplos 76 a 84]

Utilizando el 1-(5,6-dibromopiridina-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo anterior como material de partida, se sintetizaron los Compuestos No. 76 a 84 de la misma manera que en el Ejemplo 75.

Ejemplo	Comp. No.	Tiempo de retención de HPLC	Masa observada ($M^+ + H$)	Masa prevista ($M^+ + H$)	Fórmula (M)	1H RMN
76	<u>76</u>	9,57	309,0772	309,0782	$C_{16}H_9N_4O_2F$	400MHz (DMSO d_6) 7,34-8,00(4H, m), 8,23(1H, s), 9,01(1H, d, J=4,0Hz), 9,27(1H, s), 9,53(1H, d, J=4,0Hz), 12,86(1H, brs).
77	<u>77</u>	9,97	327,0685	327,0688	$C_{16}H_8N_4O_2F_2$	
78	<u>78</u>	10,35	323,0937	323,0939	$C_{17}H_{11}N_4O_2F$	
79	<u>79</u>	10,34	323,0940	323,0939	$C_{17}H_{11}N_4O_2F$	
80	<u>80</u>	9,92	327,0688	327,0688	$C_{16}H_8N_4O_2F_2$	
81	<u>81</u>	9,94	327,0691	327,0688	$C_{16}H_8N_4O_2F_2$	
82	<u>82</u>	10,84	323,0934	323,0939	$C_{17}H_{11}N_4O_2F$	

Ejemplo	Comp. No.	Tiempo de retención de HPLC	Masa observada (M ⁺ +H)	Masa prevista (M ⁺ +H)	Fórmula (M)	1H RMN
83	<u>83</u>	10,93	323,0949	323,0939	C17H11N4O2F	
84	<u>84</u>	9,76	339,0889	339,0888	C17H11N4O3F	

[Ejemplo 85]**Síntesis de ácido 1-(6-ciano-5-fenilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto No. 85) (método sintético (D))**

5 (1) Una suspensión preparada añadiendo 2,73 g de 2-ciano-3-hidroxipiridina a 60 ml de una solución mixta de acetoniitrilo/agua=5/1 se enfrió hasta 0°C. Una mezcla de reacción preparada añadiendo 4,85 g de N-bromosuccinimida lentamente a la suspensión se agitó durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla de reacción, que después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, después se secó, y se concentró al vacío para dar 5,39 g de un producto crudo de 6-bromo-2-ciano-3-hidroxipiridina.

10 (2) Una mezcla de reacción preparada suspendiendo primero 5,39 g de 6-bromo-2-ciano-3-hidroxipiridina y 4,71g de carbonato de potasio en 60 ml de dimetilformamida y añadiendo después 4,66 g de bromuro de bencilo se calentó a 60°C durante 12 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió 60 ml de agua y se condujo la purificación mediante medios convencionales para dar 4,73 g de 3-benciloxi-6-bromo-2-cianopiridina.

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5,26 (2H, s), 7,24 (1H, d, J=8,0Hz), 7,36-7,44 (5H, m), 7,57(1 H, d, J=8,0Hz)

20 (3) Una mezcla de reacción preparada suspendiendo primero 2,64 g de 3-benciloxi-6-bromo-2-cianopiridina, 1,44 g de 1 H-pirazol-4-carboxilato de etilo, 98 mg de yoduro de cobre y 2,29 g de carbonato de potasio se suspendieron en 20 ml de tolueno y añadiendo después 236 mg de trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina se calentó a 100°C durante 12 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua a la misma, que después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, después se secó, y se concentró al vacío. El producto crudo obtenido se separó y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 1,30 g de 1-(5-benciloxi-6-cianopiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo.

25 (4) Una mezcla de reacción preparada suspendiendo primero 1,39 g de 1-(5-benciloxi-6-cianopiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo se suspendió en 30 ml de una solución mixta de tetrahidrofuranoetanol=1/1 y añadiendo después 409 mg de paladio/carbono (10 % en peso) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para dar 1,02 g de 1-(6-ciano-5-hidroxipiridin-2-il)-1H-pirazo-4-carboxilato de etilo.

30 (5) Se añadió una mezcla preparada suspendiendo 46 mg de 1-(6-ciano-5-hidroxipiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo en 1 ml de diclorometano y añadiendo 35 mg de N,N-diisopropiletilamina, seguido por enfriamiento hasta 0°C. Una mezcla de reacción preparada añadiendo 76 mg de anhídrido trifluorometanosulfónico a la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla de reacción, que después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, después se secó, y se concentró al vacío. El producto crudo obtenido se separó y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 45,3 mg de 1-[6-ciano-5-(trifluorometilsulfonilpxo)piridin-2-il]-1H-pirazol-2-carboxilato de etilo.

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,40 (3H, t, J=8,0Hz), 4,37 (2H, q, J=8,0Hz), 8,00 (1H, d, J=8,0Hz), 8,15 (1H, s), 8,39 (1 H, d, J=8,0Hz), 8,98(1 H, s).

40 (6) Una mezcla de reacción preparada suspendiendo primero de 46,8 mg 1-[6-ciano-5-(trifluorometilsulfoniloxi)piridin-2-il]-1H-pirazol-2-carboxilato de etilo, 17,6 mg de ácido fenilborónico, y 7,8 mg de complejo de cloruro de paladio - 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-diclorometano se suspendieron en 1,0 ml de 1,2-dimetoxietano y añadiendo después 0,12 ml de solución acuosa de carbonato de potasio 1 M se calentó a 80°C durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla de reacción, que después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, después se secó, y se concentró al vacío para dar un producto crudo de 1-(6-ciano-5-fenilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo.

Una mezcla de reacción preparada suspendiendo primero el producto crudo anterior en 1,5 ml de una solución mixta

ES 2 666 918 T3

de tetrahidrofurano/metanol=2/1 y añadiendo después 0,24 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M se calentó a 50°C durante 4 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron 0,24 ml de ácido clorhídrico 2 M, seguido por la extracción con acetato de etilo y concentración al vacío. El producto crudo obtenido se purificó por HPLC de fase inversa para dar 18,8 mg de ácido

5 1-(6-ciano-5-fenilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

¹H-RMN (400MHz, DMSO d₆) δ (ppm): 7,56-7,61 (3H, m), 7,70-7,71 (2H, d, J=4,0Hz), 8,25 (1H, s), 8,30-8,37 (2H, m), 8,97 (1H, s), 12,95 (1 H, s).

Tiempo de retención de HPLC: 10,40 min.

Masa observada (M⁺+H): 291,0874

10 Masa prevista (M⁺+H): 291,0877

Fórmula (M): C₁₆H₁₀N₄O₂

[Ejemplos 86 a 96]

Utilizando como materia prima el 1-[6-ciano-5-(trifluorometilsulfonyloxi)piridina-2-il]-1H-pirazol-2-carboxilato de etilo obtenido más arriba en el punto (5) del Ejemplo 85, se sintetizaron los compuestos No. 86 a 96 de la misma manera que en el Ejemplo 85.

15

Ejemplo	Comp. No.	Tiempo de retención de HPLC	Masa observada (M ⁺ +H)	Masa prevista (M ⁺ +H)	Fórmula(M)	1HRMN
86	<u>86</u>	10,37	309,0776	309,0782	C16H9N4O2F	400MHz (DMSO d6) 7,41-7,50(2H, m), 7,61-7,69(2H, m), 8,26(1H, s), 8,36(2H, s), 8,99(1H, s), 12,95(1H, s).
87	<u>87</u>	11,15	323,0931	323,0939	C17H11N4O2F	400MHz (DMSO d6) 2,42(3H, s), 7,27(2H, dd, J=24,0Hz, 8,0Hz), 7,54(1H, dd, J=8,0Hz, 8,0Hz), 8,26(1H, s), 8,33(2H, s), 8,98(1H, s), 12,94(1H, s).
88	<u>88</u>	11,10	323,0939	323,0939	C17H11N4O2F	400MHz (DMSO d6) 2,37(3H, s), 7,32-7,45(3H, m), 8,26(1H, s), 8,34(2H, s), 8,99(1H, s), 12,94(1H, s).
89	<u>89</u>	10,51	309,0780	309,0782	C16H9N4O2F	400MHz (DMSO d6) 7,45(2H, dd, J=8,0Hz, 8,0Hz), 7,77(2H, dd, J=4,0Hz, 8,0Hz), 8,26(1H, s), 8,30-8,36(2H, m), 8,98(1H, s).
90	<u>90</u>	10,60	327,0677	327,0688	C16H8N4O2F2	400MHz (DMSO d6) 7,35(1H, td, J=8,0Hz, 4,0Hz), 7,57(1H, td, J=8,0Hz, 4,0Hz), 7,76 (1H, td, J=8,0Hz, 8,0Hz), 8,26(1H, s), 8,35(2H, s), 8,99(1H, s), 12,93(1H, s).
91	<u>91</u>	10,55	339,0885	339,0888	C17H11N4O3F	
92	<u>92</u>	11,16	305,1038	305,1033	C17H12N4O2	400MHz (DMSO d6) 2,41(3H, s), 7,37-7,38(1H, m), 7,45-7,49(3H, m), 8,25(1H, s), 8,29-8,35(2H, m), 12,91(1H, s).
93	<u>93</u>	11,24	335,1134	335,1139	C18H14N4O3	400MHz (DMSO d6) 1,36(3H, t, J=8,0Hz), 4,11(2H, q, J=8,0Hz), 7,10(1H, dd, J=8,0Hz, 4,0Hz), 7,22-7,25(3H, m), 7,48(1H, t, J=8,0Hz), 8,25(1H, s), 8,28-8,36(2H, m), 12,91(1H, s).
94	<u>94</u>	11,28	323,0943	323,0939	C17H11N4O2F	400MHz (DMSO d6) 2,33(3H, s), 7,37(1H, t, J=8,0Hz), 7,57-7,59(2H, m), 7,63(1H, d,

ES 2 666 918 T3

Ejemplo	Comp. No.	Tiempo de retención de HPLC	Masa observada (M ⁺ +H)	Masa prevista (M ⁺ +H)	Fórmula(M)	1HRMN
						J=8,0Hz), 8,25(1H, s), 8,29-8,34(2H, m), 12,91(1H, s).
95	<u>95</u>	10,40	327,0688	327,0688	C16H8N4O2F2	400MHz (DMSO d6) 7,40(2H, t, J=8,0 Hz), 7,67-7,75(1H, m), 8,27(1H, s), 8,39-8,46(2H, m), 9,00(1H, s), 12,93(1H, s).
96	<u>96</u>	10,55	339,0884	339,0888	C17H11N4O3F	400MHz (DMSO d6) 3,82(3H, s), 7,06(1H, t, J=8,0 Hz), 7,12(1H, d, J=8,0 Hz), 7,58(1H, q, J=8,0 Hz), 8,25(1H, s), 8,29-8,35(2H, m), 8,98(1H, s), 12,90(1H, s).

[Ejemplos 97 a 107]

Utilizando el compuesto del ejemplo de referencia anterior como material de partida, los compuestos No. 97 a 107 se sintetizaron de la misma manera que en el Ejemplo 1.

Ejemplo	Comp. No.	Tiempo de retención de HPLC	Masa observada (M ⁺ +H)	Masa prevista (M ⁺ +H)	Fórmula(M)	1HRMN
97	<u>97</u>	10,26	306,0978	306,0986	C16H11N5O2	400MHz (DMSO d6) 7,54-7,60(3H, m), 7,66-7,69(2H, m), 8,03(1H, s), 8,68(1H, s), 8,74(1H, s).
98	<u>98</u>	10,22	324,0897	324,0891	C16H10FN5O2	400MHz (DMSO d6) 5,92(2H, brs), 7,39-7,48(2H, m), 7,58-7,65(2H, m), 8,08(1H, s), 8,69(1H, s), 8,73(1H, s), 12,73(1H, brs).
99	<u>99</u>	10,39	324,0894	324,0891	C16H10FN5O2	
100	<u>100</u>	11,20	340,0587	340,0596	C16H10C1N5O2	400MHz (DMSO d6) 5,92(2H, brs), 7,64-7,72(4H, m), 8,03(1H, s), 8,67(1H, s), 8,74(1H, s).
101	<u>101</u>	10,98	320,1133	320,1142	C17H13N5O2	400MHz (DMSO d6) 2,40(3H, s), 5,90(2H, brs), 7,34-7,36(1H, m), 7,44-7,47(3H, m), 8,01(1H, s), 8,67(1H, s), 8,72(1H, s), 12,71(1H, brs).
102	<u>102</u>	10,32	336,1088	336,1091	C17H13N5O3	
103	<u>103</u>	10,97	338,1044	338,1048	C17H12FN5O2	400MHz (DMSO d6) 2,41(3H, s), 5,91(2H, brs), 7,19-7,31(3H, m), 7,47-7,52(1H, m), 8,06(1H, s), 8,68(1H, s), 8,69(1H, s), 12,71(1H, brs).
104	<u>104</u>	10,91	338,1036	338,1048	C17H12FN5O2	
105	<u>105</u>	10,43	342,0791	342,0797	C16H9F2N5O2	

Ejemplo	Comp. No.	Tiempo de retención de HPLC	Masa observada (M ⁺ +H)	Masa prevista (M ⁺ +H)	Fórmula(M)	1HRMN
106	<u>106</u>	11,10	338,1056	338,1048	C17H12FN5O2	
107	<u>107</u>	10,33	354,0983	354,0997	C17H12FN5O3	

[Ejemplo 108]

La actividad inhibitoria de xantina oxidasa se midió para los compuestos sintetizados de acuerdo a los ejemplos anteriores.

5 (1) Preparación de los compuestos de prueba

Después de que se disolvió el compuesto de prueba en DMSO (fabricado por Sigma Co.) de modo que la concentración sea 20 mM, el compuesto de prueba se preparó y se usó a una concentración deseada en el momento del uso.

(2) Método de medición

- 10 La evaluación de la actividad inhibitoria de xantina oxidasa de los compuestos de la presente invención se realizó modificando parcialmente el método descrito en la literatura (Method Enzymatic Analysis, 1, 521-522, 1974). La presente evaluación se basa en la evaluación de la actividad inhibitoria de xantina oxidasa tipo oxidasa. Es decir, una solución de xantina (fabricada por Sigma Co.) preparada a 10 mM por adelantado usando una solución de hidróxido de sodio 20 mM se ajustó a 30 µM usando una solución tampón de fosfato 100 mM, y se agregó 75 µl / pocillo de cada solución a una placa de 96 pocillos. Se añadieron alícuotas (1,5 µl / pocillo) de cada muestra de prueba, que se diluyó con DMSO de modo que la concentración fuera 100 veces la concentración final, en una placa de 96 pocillos, y después del mezclado, se midió la absorbancia a 290 nm. mediante un lector de microplacas SPECTRA MAX Plus 384 (fabricado por Molecular Devices, LLC). Posteriormente, la xantina oxidasa tipo oxidasa (derivado de suero de leche, suministrado por Calbiochem Novabiochem Corp.) se preparó a 30,6 mU / ml usando una solución tampón de fosfato 100 mM y se añadió 73,5 µl / pocillo de cada solución. Inmediatamente después de mezclar, se midió el cambio en la absorbancia a 290 nm durante 5 minutos. La actividad enzimática cuando se usó DMSO en lugar de una solución del compuesto de prueba se definió como 100%, se calculó la tasa inhibitoria de los compuestos de prueba y se calculó la concentración inhibitoria del 50% con respecto a xantina oxidasa tipo oxidasa ajustando a la curva de dosis respuesta.
- 25 Los resultados se muestran en la siguiente tabla. Tenga en cuenta que los símbolos (+, ++, +++) en la tabla representan valores de actividad inhibitoria como se muestra a continuación.

10,0 nM ≤ IC₅₀: +

5,0 nM ≤ IC₅₀ < 10,0 nM: ++

1,0 nM ≤ IC₅₀ < 5,0 nM: +++

Compuesto número	Actividad inhibitoria						
1	+++	31	+++	61	+++	93	+
2	+++	32	+++	62	+	94	+
3	++	33	+++	63	+++	95	++
4	++	34	+++	64	+++	96	+
5	+++	35	+++	65	+++	97	+++
6	+++	36	+++	66	+++	98	+++

ES 2 666 918 T3

Compuesto número	Actividad inhibidora						
7	+++	37	+++	67	++	99	+++
8	+	38	+++	68	+++	100	+++
9	+	39	+++	69	+++	101	+++
10	+++	40	++	70	+++	102	+++
11	++	41	+++	71	+++	103	+++
12	++	42	+++	72	+	104	+++
13	+++	43	+++	73	+++	105	+++
14	+++	44	+++	74	+	106	+++
15	+++	45	++	75	+	107	+++
16	+++	46	++	76	+		
17	++	47	+++	77	+		
18	++	48	+++	79	+		
19	+++	49	+	80	+		
20	+++	50	+++	81	+		
21	+++	51	+++	82	+		
22	+++	52	+++	83	++		
23	++	53	+++	84	++		
24	+	54	+++	85	+		
25	+	55	+++	86	++		
26	+	56	++	88	+		
27	+	57	+++	89	+		
28	+	58	+	90	+		
29	+++	59	+++	91	++		
30	+++	60	+	92	+		

[Ejemplo 109]**Efecto hipouricémico (Ratones normales)**

5 A ratones hembras de tipo nCrj; CD1 de 7 a 8 semanas de edad (Charles River Laboratories Japan, Inc.), se administraron los compuestos de prueba suspendidos en solución de metilcelulosa al 0,5% por sonda nasogástrica usando una aguja de alimentación. Se extrajo sangre del corazón a las 6, 16 y 24 horas después de la administración, después de lo cual se separó el suero. Los niveles de ácido úrico en sangre se midieron mediante el método de uricasa en un medidor de absorción (Hitachi Autoanalyzer 7180) usando un kit de medición de ácido úrico (Autosera SUA: Sekisui Medical), y se determinó el porcentaje de efecto hipouricémico de acuerdo a la siguiente ecuación.

10
$$\text{Porcentaje de efecto hipouricémico (\%)} = (\text{Nivel de ácido úrico del animal control} - \text{Nivel de ácido úrico del animal al que se le administra el compuesto de prueba}) \times 100 / \text{Nivel de ácido úrico del animal de control.}$$

En esta prueba, se confirmaron los excelentes efectos hipouricémicos de los compuestos de la invención. Por ejemplo, los compuestos de los compuestos número 1, 5, 10, 14, 19, 21, y 33 mostraron el porcentaje de efecto hipouricémico del 70% o más 6 horas después de la administración oral de 1 mg / kg.

15 De los resultados anteriores, se demostró que los compuestos de la presente invención tienen un fuerte efecto hipouricémico,

[Ejemplo 110]**Efecto hipouricémico (ratas normales)**

20 Se administró un compuesto de ensayo suspendido en una solución de metilcelulosas al 0,5% a ratas macho Sprague-Dawley de 8 a 9 semanas (Japan Charles River Co.) mediante administración por sonda nasogástrica usando una aguja de alimentación. Después de que la sangre se recogió de la vena de la cola a las 6 horas y 24 horas después de la administración, el plasma se separó. El nivel de ácido úrico en la muestra de sangre se midió por el método de uricasa usando un medidor de absorción así como un kit de determinación de ácido úrico (tipo L Wako UA F: Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). El porcentaje de efecto hipouricémico se determinó mediante la siguiente expresión:

25
$$\text{Porcentaje de efecto hipouricémico (\%)} = (\text{Nivel de ácido úrico del animal control} - \text{Nivel de ácido úrico del animal al que se le administra el compuesto de prueba}) \times 100 / \text{Nivel de ácido úrico del animal de control.}$$

30 El compuesto del compuesto No. 1 mostró un efecto hipouricémico de 70%, o más, en la dosis de 1 mg / kg a las 6 horas y 24 horas después de la administración. Además, los compuestos del compuesto No. 97 y 98 mostraron un efecto hipouricémico de 50% o más en la dosis de 10 mg / kg a las 6 horas y 24 horas después de la administración. A partir de estos resultados, se demostró que los compuestos de la presente invención tienen un efecto hipouricémico fuerte y duradero.

[Ejemplo 111]**Efecto hipouricémico (monos Cebus apella)**

35 A los monos Cebus apella, se les administraron por sonda nasogástrica los compuestos de prueba suspendidos en 0,5%, la solución de metilcelulosa en el estómago a través de la cavidad nasal utilizando un catéter desechable y una jeringa. Se extrajo sangre de la vena safena 4 horas y 24 horas después de la administración, después de lo cual se separó el plasma. El nivel de ácido úrico en la sangre se midió usando un kit de medición de ácido úrico (tipo Wako UA F: Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) mediante el método de uricasa usando un medidor de absorción y el porcentaje de efecto hipouricémico se determinó mediante el siguiente expresión:

40
$$\text{Porcentaje de efecto hipouricémico (\%)} = (\text{Nivel de ácido úrico del animal control} - \text{Nivel de ácido úrico del animal al que se le administra el compuesto de prueba}), 100 / \text{Nivel de ácido úrico del animal de control.}$$

45 El compuesto de compuesto No. 1 mostró un efecto hipouricémico de 50% o más en la dosis de 1 mg / kg a las 4 horas y 24 horas después de la administración. A partir de estos resultados, se demostró que los compuestos de la presente invención tenían un fuerte y duradero efecto hipouricémico también en monos Cebus apella.

[Ejemplo 112]**Efecto hipouricémico (perros beagle)**

50 Se confirmó el efecto hipouricémico del compuesto (I) en perros beagle. Un compuesto de prueba suspendido en una solución de metilcelulosa al 0,5% se administró por vía oral a perros Beagle (Kitayama Lanes). Se extrajo sangre de la vena cefálica 24 horas después de la administración y se separó el plasma. El nivel de ácido úrico en la muestra de plasma se midió usando un método LC-MS / MS y el porcentaje de efecto hipouricémico se determinó

mediante la siguiente expresión:

Porcentaje de efecto hipouricémico (%) = $(\text{Nivel de ácido úrico del animal control} - \text{Nivel de ácido úrico del animal al que se le administra el compuesto}) \times 100 / \text{Nivel de ácido úrico del animal control}$.

5 El compuesto de compuesto No. 1 mostró un efecto hipouricémico de 50% o más en la dosis de 3 mg / kg a las 24 horas después de la administración.

A partir de estos resultados, se demostró que los compuestos de la presente invención tienen un efecto hipouricémico fuerte y duradero en perros.

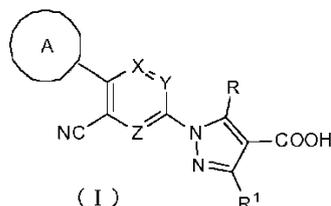
10 En vista de los resultados anteriores, se puede esperar que los compuestos de la presente invención ejerzan potentes efectos hipouricémicos incluso cuando se administran una vez al día o en intervalos más largos. Clínicamente, en el tratamiento o profilaxis de hiperuricemia y diversas enfermedades, particularmente enfermedades crónicas, resultantes de ello, es importante disminuir continuamente los niveles de ácido úrico, y se puede esperar que la presente invención ejerza excelentes efectos sobre tales enfermedades.

Aplicabilidad industrial

15 Los compuestos representados por la siguiente fórmula (I) de la presente invención y sales aceptables para uso farmacéutico de los mismos tienen actividad inhibidora de xantina oxidasa, y pueden utilizarse como agentes terapéuticos o profilácticos para enfermedades asociadas con xantina oxidasa, particularmente gota, hiperuricemia, síndrome de lisis tumoral, cálculo urinario, hipertensión, dislipidemia, diabetes, enfermedades cardiovasculares tal como arteriosclerosis o insuficiencia cardíaca, enfermedades renales tal como nefropatía diabética, enfermedades respiratorias tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades inflamatorias del intestino, 20 enfermedades autoinmunes, o similares, a las que son clínicamente aplicables como inhibidores de xantina oxidasa.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo representado por la siguiente fórmula (I)

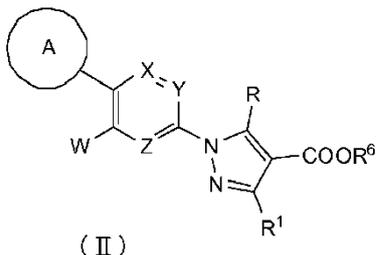


en donde:

- 5 A representa un grupo fenilo, que puede estar no sustituido o sustituido con 1 a 3 grupos Q que son iguales o diferentes entre sí y se seleccionan del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₇, un grupo halógenoalquilo C₁₋₆, un grupo fenilo, -O-R², y -O-halógenoalquilo C₁₋₆;
- X y Z representan CH, e Y representa un átomo de nitrógeno;
- 10 R representa un átomo de hidrógeno;
- R¹ representa un átomo de hidrógeno; y
- R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆.
2. El compuesto o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de acuerdo a la reivindicación 1, en donde A no está sustituido.
- 15 3. El compuesto o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de acuerdo a la reivindicación 1 o 2, en donde A está sustituido con 1 a 3 grupos Q que son iguales o diferentes entre sí y se seleccionan del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo metilo, y un grupo metoxi.
4. Un compuesto o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de acuerdo a la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de:
- 20 (1) Ácido 1-(4-ciano-5-fenilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- (2) Ácido 1-[4-ciano-5-(4-metoxifenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- (3) Ácido 1-[4-ciano-5-(2-etoxifenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- (4) Ácido 1-[4-ciano-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- (5) Ácido 1-[4-ciano-5-(2-fluorofenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 25 (6) Ácido 1-[4-ciano-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- (7) Ácido 1-[4-ciano-5-(2-metoxifenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- (8) Ácido 1-4-ciano-5-[2-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- (9) Ácido 1-4-ciano-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- (10) Ácido 1-[4-ciano-5-(3-metilfenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 30 (11) Ácido 1-[4-ciano-5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- (12) Ácido 1-[4-ciano-5-(3-clorofenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- (13) Ácido 1-[4-ciano-5-(3-metoxifenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- (14) Ácido 1-[4-ciano-5-(4-metilfenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- (15) Ácido 1-[4-ciano-5-(4-clorofenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 35 (16) Ácido 1-[4-ciano-5-(4-hidroxifenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- (17) Ácido 1-[4-ciano-5-(2-etoxi-6-fluorofenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

- (18) Ácido 1-[4-ciano-5-(2-fluoro-6-metoxifenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico:
- (19) Ácido 1-[4-ciano-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico:
- (20) Ácido 1-[4-ciano-5-(2,3-difluorofenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico:
- (29) Ácido 1-[4-ciano-5-(4-fluorofenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 5 (30) Ácido 1-[4-ciano-5-(3-etoxifenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico:
- (31) Ácido 1-[4-ciano-5-(3-propoxifenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- (32) Ácido 1-[4-ciano-5-(2,4-difluorofenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico:
- (33) Ácido 1-[4-ciano-5-(2-fluoro-4-metilfenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico:
- (34) Ácido 1-[4-ciano-5-(2-fluoro-5-metilfenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 10 (35) Ácido 1-[4-ciano-5-(2,5-difluorofenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico:
- (36) Ácido 1-[4-ciano-5-(2-fluoro-3-metilfenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico:
- (37) Ácido 1-[4-ciano-5-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico:
- (38) Ácido 1-[4-ciano-5-(2,3-dimetilfenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- (39) Ácido 1-[4-ciano-5-(3-fluoro-4-metilfenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 15 (40) Ácido 1-[4-ciano-5-(3-cloro-4-fluorofenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- (43) Ácido 1-[4-ciano-5-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- (44) Ácido 1-[4-ciano-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- (45) Ácido 1-[4-ciano-5-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- (46) Ácido 1-[4-ciano-5-[3-(difluorometoxi)fenil]piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 20 (47) Ácido 1-[4-ciano-5-[4-(propano-2-il)fenil]piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- (48) Ácido 1-[4-ciano-5-[3-(propano-2-il)fenil]piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- (49) Ácido 1-[4-ciano-5-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico:
- (50) Ácido 1-[4-ciano-5-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- (51) Ácido 1-[4-ciano-5-(4-cloro-3-metilfenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 25 (52) Ácido 1-[4-ciano-5-[(4-propan-2-iloxi)fenil]piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- (53) Ácido 1-[5-(4-terc-butilfenil)-4-cianopiridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- (54) Ácido 1-[4-ciano-5-(4-fenoxifenil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- (55) Ácido 1-[4-ciano-5-[4-(metoximetil)fenil]piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico; y
- (56) Ácido 1-[4-ciano-5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.
- 30 5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.
6. Un inhibidor de xantina oxidasa que comprende el compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, como un principio activo.
- 35 7. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, para su uso en el tratamiento o profilaxis de gota, hiperuricemia, síndrome de lisis tumoral, cálculo urinario, hipertensión, dislipidemia, diabetes, enfermedades cardiovasculares tal como arteriosclerosis o insuficiencia cardíaca, enfermedades renales tal como nefropatía diabética, enfermedades respiratorias tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades inflamatorias del intestino, o enfermedades autoinmunes.
- 40 8. Un compuesto o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, para su uso de acuerdo a la reivindicación 7 en el tratamiento o profilaxis de gota o hiperuricemia.

9. Un compuesto representado por la fórmula (II):



en donde:

A representa un grupo fenilo, que puede estar no sustituido o sustituido con 1 a 3 grupos

5 Q que son iguales o diferentes entre sí y se seleccionan del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₇, un grupo halógenoalquilo C₁₋₆, un grupo fenilo, -O-R², y -O- halógenoalquilo C₁₋₆;

X y Z representan CH, e Y representa un átomo de nitrógeno;

R representa un átomo de hidrógeno;

10 R¹ representa un átomo de hidrógeno;

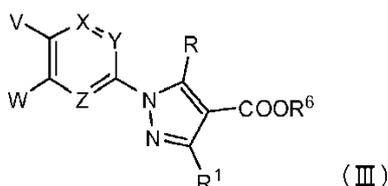
R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆;

R⁶ representa un grupo protector de un grupo carboxilo; y

W representa un átomo de halógeno, un grupo metanosulfoniloxi, un grupo p-toluenosulfoniloxi, un grupo trifluorometanosulfoniloxi, o un grupo ciano,

15 en donde el grupo protector de un grupo carboxilo se selecciona del grupo que consiste en grupo metilo, grupo etilo, grupo isopropilo, grupo heptilo, grupo t-butilo, grupo metoximetilo, grupo metiltiommetilo, grupo metoxietoximetilo, grupo metoxietilo, grupo bencilo, y grupo t-butildimetilsililo.

10. Un compuesto representado por fórmula [III]:



20 en donde,

X y Z representan CH, e Y representa un átomo de nitrógeno;

R representa un átomo de hidrógeno;

R¹ representa un átomo de hidrógeno;

R⁶ representa un grupo protector de un grupo carboxilo:

25 V representa un átomo de halógeno, un grupo metanosulfoniloxi, un grupo p-toluenosulfoniloxi, un grupo trifluorometanosulfoniloxi, un grupo hidroxilo, o un grupo benciloxi: y

W representa un átomo de halógeno, un grupo metanosulfoniloxi, un grupo p-toluenosulfoniloxi, un grupo trifluorometanosulfoniloxi, o un grupo ciano,

30 en donde el grupo protector de un grupo carboxilo se selecciona del grupo que consiste en grupo metilo, grupo etilo, grupo isopropilo, grupo heptilo, grupo t-butilo, grupo metoximetilo, grupo metiltiommetilo, grupo metoxietoximetilo, grupo metoxietilo, grupo bencilo, y grupo t-butildimetilsililo,