

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 404**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.03.2013** **PCT/JP2013/059656**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.10.2013** **WO13147215**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2013** **E 13768519 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018** **EP 2832733**

54 Título: **Derivado de 4-alcanoilamino-3-pirazolona**

30 Prioridad:

30.03.2012 JP 2012079858

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

11.02.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

SAKAMOTO, ATSUNOBU;
TANAKA, NAOKI y
FUKUDA, TAKESHI

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 699 404 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 4-alcanoilamino-3-pirazolona

Campo técnico

La presente invención se refiere a compuestos de peso molecular bajo que tienen una actividad de mejora de la producción de eritropoyetina.

Antecedentes de la técnica

La eritropoyetina (en lo sucesivo, en el presente documento, abreviada como EPO) es una hormona glicoproteica que es esencial para la hematopoyesis de los eritrocitos. Normalmente se secreta desde los riñones y promueve la producción de eritrocitos actuando sobre las células madre de los eritrocitos presentes en la médula ósea. En enfermedades que presentan una disminución en la producción intrínseca de EPO (tal como, insuficiencia renal crónica), dado que la producción de eritrocitos disminuye y se presentan síntomas de anemia, se proporciona tratamiento en forma de terapia de reemplazo usando EPO humana recombinante. Sin embargo, se ha indicado que esta EPO humana de recombinación genética tiene deficiencias tales como que es una preparación biológica y está asociada con costos costosos de atención médica, que tiene poca conveniencia debido a que es una inyección y tiene antigenicidad.

Por otra parte, por ejemplo, los derivados de pirazol sustituidos en la posición 4 con un grupo carboxi (véase Documento de no Patente 1), derivados de 3-pirazolona sustituidos en la posición 4 con un grupo heterocíclico aromático (véase Documentos de patente 1 a 6), ay derivados de 3-pirazolona 4,5-condensados (Documento de Patente 7), se sabe que son inductores de EPO de bajo peso molecular. Los derivados de 3-pirazolona sustituidos en la posición 4 con un grupo alcanoilamino no se conocen aún.

Lista de citas**Documentos de Patente**

Documento de Patente 1: Publicación de Solicitud de Patente Alemana n.º 10 2007 044 032
Documento de Patente 2: Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2009/0269420
Documento de Patente 3: Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2010/0035906
Documento de Patente 4: Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2010/0093803
Documento de Patente 5: Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2010/0305085
Documento de Patente 6: Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2011/0294788
Documento de Patente 7: Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2011/0301148

Documento de no Patente

Documento de no Patente 1: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2006, Vol. 16, pág. 5687-5690 Kralj y col. desvelado en Slovenski Kemijski Dnevi, 11^a, Maribor, Eslovenia, Sep. 22-23 2005, páginas 1-5 los compuestos Acetamida, N-[1-(6-cloro-3-piridazinil)-2,5-dihidro-5-oxo-1H-pirazol-4-il]-; Acetamida, N-[2,5-dihidro-5-oxo-1-(6-fenil-3-piridazinil)-1H-pirazol-4-il]- y Acetamida, N-[2,5-dihidro-5-oxo-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-il]- excluido por la cláusula en la reivindicación 1.

Sumario de la invención**Problema técnico de la invención**

Los inventores de la presente invención realizaron estudios con el fin de proporcionar compuestos novedosos de bajo peso molecular que tienen una actividad mejoradora de la producción de EPO superior y que son útiles para el tratamiento de enfermedades causadas por EPO disminuida, y con el propósito de proporcionar un medicamento que contiene tales compuestos.

Medios para solucionar el problema

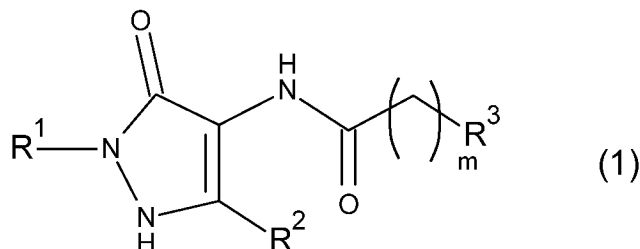
Para resolver los problemas mencionados anteriormente, los inventores de la presente invención encontraron que los nuevos compuestos que tienen una estructura 4-alcanoilamino-3-pirazolona tienen una actividad mejoradora de la producción de EPO superior y que son eficaces para tratar enfermedades causadas por EPO disminuida, lo que conduce a la finalización de la presente invención.

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos novedosos de 4-alcanoilamino-3-pirazolona representados por la siguiente fórmula general (1) o sales farmacológicamente aceptables de los mismos (en lo sucesivo en el presente documento, denominados colectivamente como compuestos de la presente invención).

Específicamente, la presente invención proporciona:

(1) un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1):

[Fórmula 1]



o una sal farmacológicamente aceptable del mismo,
en la que

R¹ representa un grupo representado por -Q¹, -Q¹-X-Q², o -Q¹-X-Q²-Y-Q³;

Q¹ representa un grupo heterocíclico aromático, monocíclico o bicíclico que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo sustituyente α;

el grupo sustituyente α representa el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₇ y un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros;

Q² representa un grupo de anillo de hidrocarburo aromático que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente β, o un grupo heterocíclico aromático monocíclico que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente β;

el grupo sustituyente β representa el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₇ y un grupo ciano;

Q³ representa un grupo de anillo de hidrocarburo aromático que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente γ, o un grupo heterocíclico aromático monocíclico que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente γ;

el grupo sustituyente γ representa el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₇ y un grupo ciano;

X representa un enlace sencillo, -(CH₂)_n-, -CH=CH-, -CONH-, -NHCO-, -CONHCH₂-, -NHCOCH₂-, -CH₂NHCO-, -CH₂CONH-, -SO₂NH-, -CH₂OCH₂- o -NHCH₂CH₂-;

Y representa un enlace sencillo, -O-, -(CH₂)_n- u -O-(CH₂)_n;

m y n cada uno representan independientemente un número entero de 1 a 3;

R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; y

R³ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxicarbonilo C₁-C₆, un grupo carboxi, un grupo de anillo de hidrocarburo aromático o un grupo heterocíclico aromático monocíclico, con la condición de que, cuando m es 1 y R² 3 1 y R ambos son H, entonces R no es un grupo pirid-2-ilo, 6-cloropiridazin-3-ilo o 6-fenilpiridazin-3-ilo.

(2) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1), en el que R² es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

(3) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1) o (2), en el que R³ es un átomo de hidrógeno, un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo propoxycarbonilo, un grupo terc-butoxycarbonilo, un grupo carboxi, un grupo fenilo o un grupo piridilo,

(4) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1) o (2), en el que R³ es un átomo de hidrógeno, un grupo terc-butoxycarbonilo o un grupo carboxi,

(5) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1) o (2), en el que R³ es un átomo de hidrógeno,

(6) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (5), en el que m es 1 o 2,

(7) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (6), en el que

R¹ es un grupo representado por -Q¹, y

Q¹ es un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo piridazinilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo o un grupo quinazolinilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo sustituyente α,

(8) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (6), en el que

R¹ es un grupo representado por -Q¹, y

Q¹ es un grupo piridilo o un grupo pirimidinilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados

independientemente entre un grupo sustituyente α ,

(9) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (7) o (8), en el que el grupo sustituyente α es el grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo morfolinilo y un grupo piperidinilo,

(10) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (7) o (8), en el que el grupo sustituyente α es el grupo que consiste en un grupo morfolino y un grupo piperidinilo,

(11) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (6), en el que

R^1 es un grupo representado por $-Q^1-X-Q^2$ o $-Q^1-X-Q^2-Y-Q^3$, y

Q^1 es un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo piridazinilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo o un grupo quinazolinilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo sustituyente α ,

(12) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (6), en el que

R^1 es un grupo representado por $-Q^1-X-Q^2$ o $-Q^1-X-Q^2-Y-Q^3$, y

Q^1 es un grupo piridilo o un grupo pirimidinilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo sustituyente α ,

(13) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (11) o (12), en el que el grupo sustituyente α es el grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo y un grupo metoxi,

(14) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (11) a (13), en el que Q^2 es un grupo fenilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo o un grupo piridazinilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente β ,

(15) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (11) a (13), en el que Q^2 es un grupo fenilo o un grupo piridilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo sustituyente β ,

(16) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (14) o (15), en el que el grupo sustituyente β es el grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo trifluorometilo, un grupo ciclohexilo y un grupo ciano,

(17) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (14) o (15), en el que el grupo sustituyente β es el grupo que consiste en un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo terc-butilo, un grupo trifluorometilo y un grupo ciclohexilo,

(18) un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (11) a (17), en el que X es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CONH}-$, $-\text{CONHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ o $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$,

(19) un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (11) a (17), en el que X es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CONH}-$, $-\text{CONHCH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$,

(20) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (11) a (19), en el que

R^1 es un grupo representado por $-Q^1-X-Q^2-Y-Q^3$, y

Q^3 es un grupo fenilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo o un grupo piridazinilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente γ ,

(21) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (11) a (19), en el que

R^1 es un grupo representado por $-Q^1-X-Q^2-Y-Q^3$, y

Q^3 es un grupo fenilo o un grupo piridilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente γ ,

(22) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (20) o (21), en el que el grupo sustituyente γ es el grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo trifluorometilo y un grupo ciano,

(23) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (20) o (21), en el que el grupo sustituyente γ es el grupo que consiste en un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo trifluorometilo y un grupo ciano,

(24) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (11) a (23), en el que Y es un enlace sencillo u $-\text{O}-$,

(25) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1), seleccionado entre los siguientes:

6-(4-acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(4-ciclohexilfenil)nicotinamida,

6-(4-acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(4-terc-butilfenil)nicotinamida,

6-(4-acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(3-terc-butilfenil)nicotinamida,

6-(4-acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]nicotinamida,

6-(4-acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(4-clorofenil)nicotinamida,

N-[2-(6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida,

N-[3-oxo-2-(6-piperidin-1-ilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida,

N-(2-{5-[(benciloxi)metil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetamida,

N-(3-oxo-2-{6-[(2-feniletíl)amino]pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetamida,
 N-(2-{4-[(benciloxi)metil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetamida,
 6-(4-acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(bifenil-3-ilmetil)nicotinamida,
 6-(4-acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-[(2'-cianobifenil-4-ilmetil)]nicotinamida,
 5 N-[2-(5-{[(2'-cianobifenil-4-il)metoxi]metil}piridin-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida,
 N-(2-{5-[(bifenil-4-ilmetoxi)metil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetamida,
 N-(2-{5-[(bifenil-3-ilmetoxi)metil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetamida,
 6-(4-acetamido-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]nicotinamida,
 6-(4-acetamido-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(4-clorofenil)nicotinamida,
 10 6-(4-acetamido-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(4-bromofenil)nicotinamida,
 6-(4-acetamido-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(4-terc-butilfenil)nicotinamida,
 6-(4-acetamido-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(6-fenilpiridin-3-il)nicotinamida,
 N-[2-(5-{[(2'-cianobifenil-4-il)metoxi]metil}piridin-2-il)-5-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida,
 4-[(5-metil-3-oxo-2-{5-[(6-fenilpiridil-3-il)carbamoil]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)amino]-4-
 15 oxobutanoato de terc-butilo,
 ácido 4-[(5-metil-3-oxo-2-{5-[(6-fenilpiridil-3-il)carbamoil]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)amino]-4-
 oxobutanoico,
 N-{5-metil-3-oxo-2-[5-({4-(trifluorometil)bencil}oxi)metil]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetamida,
 N-(5-metil-3-oxo-2-{5-[4-(trifluorometil)bencil]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetamida,
 20 N-[5-metil-3-oxo-2-(5-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida y
 N-[5-metil-3-oxo-2-(5-{(E)-2-[4-(trifluorometil)fenil]etenil}piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida,

(26) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1), seleccionado entre los siguientes:

6-(4-acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(4-ciclohexilfenil)nicotinamida,
 25 6-(4-acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(4-terc-butilfenil)nicotinamida,
 6-(4-acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(3-terc-butilfenil)nicotinamida,
 6-(4-acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]nicotinamida,
 6-(4-acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(4-clorofenil)nicotinamida,
 N-[2-(6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida,
 30 N-[3-oxo-2-(6-piperidin-1-ilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida,
 N-(2-{5-[(benciloxi)metil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetamida,
 N-(2-{4-[(benciloxi)metil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetamida,
 6-(4-acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(bifenil-3-ilmetil)nicotinamida,
 N-[2-(5-{[(2'-cianobifenil-4-il)metoxi]metil}piridin-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida,
 35 N-(2-{5-[(bifenil-4-ilmetoxi)metil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetamida,
 N-(2-{5-[(bifenil-3-ilmetoxi)metil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetamida,
 6-(4-acetamido-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(4-terc-butilfenil)nicotinamida,
 N-[2-(5-{[(2'-cianobifenil-4-il)metoxi]metil}piridin-2-il)-5-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida,
 N-{5-metil-3-oxo-2-[5-({4-(trifluorometil)bencil}oxi)metil]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetamida,
 40 N-(5-metil-3-oxo-2-{5-[4-(trifluorometil)bencil]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetamida y
 N-[5-metil-3-oxo-2-(5-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida,

(27) una composición farmacéutica que contiene como un principio activo un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (26) anteriores,

(28) una composición farmacéutica de acuerdo con (27) anterior, para la profilaxis y/o tratamiento de anemia,

45 (29) una composición farmacéutica de acuerdo con (28) anterior, en la que la anemia es anemia nefrogénica, anemia de prematuridad, anemia incidental a enfermedades crónicas, anemia incidental a quimioterapia de cáncer, anemia cancerosa, anemia asociada a la inflamación, o anemia incidental a la insuficiencia cardíaca congestiva,

50 (30) una composición farmacéutica de acuerdo con (28) anterior, en la que la anemia es anemia incidental a la enfermedad renal crónica,

(31) una composición farmacéutica de acuerdo con (27) anterior, para producir eritropoyetina,

(32) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (26) anteriores, para su uso en un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad,

55 (33) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (32) anterior, en el que la enfermedad es anemia,

(34) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (32) anterior, en el que la enfermedad es anemia nefrogénica, anemia de prematuridad, anemia incidental a enfermedades crónicas, anemia incidental a quimioterapia de cáncer, anemia cancerosa, anemia asociada a la inflamación, o anemia incidental a la insuficiencia cardíaca congestiva, y

60 (35) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (32) anterior, en la que la enfermedad es anemia incidental a la enfermedad renal crónica.

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula general (1) anteriormente mencionada tienen un esqueleto de 4-alcanoilamino-3-pirazolona. Un sustituyente en el posición 2 del anillo de pirazolona tiene de 1 a 4

grupos cíclicos, y estos grupos cíclicos tienen un sustituyente específico. Los compuestos de la presente invención o sales farmacológicamente aceptables de los mismos tienen una actividad mejoradora de la producción de EPO superior.

Lo siguiente proporciona una explicación de los sustituyentes en los compuestos de la presente invención.

- 5 Un "átomo de halógeno" en las definiciones del grupo sustituyente α , grupo sustituyente β y grupo sustituyente γ se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, preferentemente un átomo de cloro o un átomo de bromo.

- 10 Un "grupo alquilo C_1-C_6 " en las definiciones del grupo sustituyente α , grupo sustituyente β , grupo sustituyente γ , y R^2 se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo neopentilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo hexilo, un grupo 4-metil-pentilo, un grupo 3-metilpentilo, un grupo 2-metilpentilo, un grupo 1-metilpentilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo 2,2-dimetilbutilo, un grupo 1,1-dimetilbutilo, un grupo 1,2-dimetilbutilo, un grupo 1,3-dimetilbutilo, un grupo 2,3-dimetilbutilo y un grupo 2-etilbutilo. El grupo alquilo C_1-C_6 en un grupo sustituyente α , grupo sustituyente β y grupo sustituyente γ es preferentemente un grupo terc-butilo. El grupo alquilo C_1-C_6 en R^2 es preferentemente un grupo metilo.

- 20 Un "grupo haloalquilo C_1-C_6 " en las definiciones del grupo sustituyente α , grupo sustituyente β y grupo sustituyente γ se refiere a un grupo en el que 1 a 7 átomos de hidrógeno en el átomo o átomos de carbono de un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono se reemplazan con los anteriormente mencionados "átomo o átomos de halógeno". Los ejemplos incluyen un grupo fluorometilo, un grupo clorometilo, un grupo bromometilo, un grupo difluorometilo, un grupo diclorometilo, un grupo dibromometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo tribromometilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 2,2,2-tricloroetilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo 2-bromoetilo, un grupo 2-yodoetilo, un grupo 3-cloropropilo, un grupo 4-fluorobutilo, un grupo 6-yodohexilo y un grupo 2,2-dibromoetilo. El grupo haloalquilo C_1-C_6 es preferentemente un grupo trifluorometilo.

- 25 Un "grupo alcoxi C_1-C_6 " en las definiciones de grupo sustituyente α , grupo sustituyente β y grupo sustituyente γ se refiere a un grupo en el que un "grupo alquilo C_1-C_6 " anteriormente mencionado se une a un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo terc-butoxi, un grupo pentiloxi, un grupo isopentiloxi, un grupo 2-metilbutoxi, un grupo neopentiloxi, un grupo 1-etilpropoxi, un grupo hexiloxi, un grupo 4-metilpentiloxi, un grupo 3-metilpentiloxi, un grupo 2-metilpentiloxi, un grupo 1-metilpentiloxi, un grupo 3,3-dimetilbutoxi, un grupo 2,2-dimetilbutoxi, un grupo 1,1-dimetil-butoxi, un grupo 1,2-dimetilbutoxi, un grupo 1,3-dimetilbutoxi, un grupo 2,3-dimetilbutoxi y un grupo 2-etilbutoxi. El grupo alcoxi C_1-C_6 es preferentemente un grupo metoxi.

- 35 Un "grupo alcoxicarbonilo C_1-C_6 " en la definición de R^3 se refiere a un grupo en el que un "grupo alcoxi C_1-C_6 " anteriormente mencionado se une a un grupo carbonilo. Los ejemplos incluyen un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propoxicarbonilo, un grupo isopropoxicarbonilo, un grupo butoxicarbonilo, un grupo isobutoxicarbonilo, un grupo sec-butoxicarbonilo, un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo pentiloxicarbonilo, un grupo isopentiloxicarbonilo, un grupo 2-metilbutoxicarbonilo, un grupo neopentiloxicarbonilo, un grupo 1-etilpropoxicarbonilo, un grupo hexiloxicarbonilo, un grupo 4-metilpentiloxicarbonilo, un grupo 3-metilpentiloxicarbonilo, un grupo 2-metilpentiloxicarbonilo, un grupo 1-metilpentiloxicarbonilo, un grupo 3,3-dimetilbutoxicarbonilo, un grupo 2,2-dimetilbutoxicarbonilo, un grupo 1,1-dimetilbutoxicarbonilo, un grupo 1,2-dimetilbutoxicarbonilo, un grupo 1,3-dimetilbutoxicarbonilo, un grupo 2,3-dimetilbutoxicarbonilo y un grupo 2-etilbutoxicarbonilo. El grupo alcoxicarbonilo C_1-C_6 es preferentemente un grupo terc-butoxicarbonilo.

- 45 Un "grupo cicloalquilo C_3-C_7 " en las definiciones de grupo sustituyente α , grupo sustituyente β y grupo sustituyente γ se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo y un grupo cicloheptilo. El grupo cicloalquilo C_3-C_7 es preferentemente un grupo ciclohexilo.

- 50 Un "grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros" en la definición de grupo sustituyente α se refiere a un grupo heterocíclico no aromático monocíclico compuesto por un anillo saturado, parcialmente insaturado o insaturado de 4 a 7 miembros que contiene 1 o 2 átomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Los ejemplos incluyen un grupo tetrahidrofuranilo, un grupo tetrahidropirranilo, un grupo dioxolanilo, un grupo dioxanilo, un grupo dioxepanilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidilo, un grupo azepanilo, un grupo dihidropirrolilo, un grupo dihidropiridilo, un grupo tetrahidropiridilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolinilo, un grupo dihidrooxazolilo y un grupo dihidrotiazolilo. El grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros es preferentemente un grupo morfolinilo o un grupo piperidinilo.

- 55 Un "grupo heterocíclico aromático monocíclico" en las definiciones de Q^1 , Q^2 y Q^3 se refiere a un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 átomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Los ejemplos incluyen un grupo pirrolilo, un

grupo piridilo, un grupo tienilo, un grupo furilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piranilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirazinilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo oxazolilo y un grupo isooxazolilo. El grupo heterocíclico aromático monocíclico en Q^1 es preferentemente un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo o un grupo piridazinilo, más preferentemente un grupo piridilo o un grupo pirimidinilo. El grupo heterocíclico aromático monocíclico en Q^2 y Q^3 es preferentemente un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo o un grupo piridazinilo, más preferentemente un grupo piridilo.

Un "grupo heterocíclico aromático bicíclico" en la definición de Q^1 se refiere a un grupo heterocíclico aromático en el que un "grupo heterocíclico aromático monocíclico" anteriormente mencionado se condensa con otro grupo cíclico, tal como un anillo de benceno. Los ejemplos incluyen un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo quinazolinilo, un grupo cromanilo, un grupo isocromanilo, un grupo benzofuranilo, un grupo dihidrobenzofuranilo, un grupo benzotiofenilo, un grupo dihidrobenzotiofenilo, un grupo indolilo, un grupo isoindolilo, un grupo quinoxalinilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo tetrahidroquinolilo, un grupo tetrahidroisoquinolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzoxanilo, un grupo indoliznilo, un grupo tienopiridilo, un grupo dihidrotienopiridilo, un grupo furopiridilo, un grupo dihidrofuropiridilo, un grupo benzoimidazolilo, un grupo benzotienilo, un grupo isobenzofuranilo y un grupo indolinilo. El grupo heterocíclico aromático bicíclico es preferentemente un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo o un grupo quinazolinilo.

Un "grupo de anillo de hidrocarburo aromático" en las definiciones de Q^2 , Q^3 , y R^3 se refiere a un grupo de anillo de hidrocarburo aromático, monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen un grupo fenilo, un grupo indenilo, un grupo naftilo, un grupo azulenilo, un grupo heptalenilo, un grupo ciclopentaciclooctenilo y un grupo benzociclooctenilo. El grupo de anillo de hidrocarburo aromático es preferentemente un grupo fenilo.

En los compuestos de la presente invención, R^1 representa un grupo representado por $-Q^1$, $-Q^1-X-Q^2$, o $-Q^1-X-Q^2-Y-Q^3$.

En el caso en el que R^1 representa un grupo representado por $-Q^1-X-Q^2$ o $-Q^1-X-Q^2-Y-Q^3$, Q^1 y Q^2 pueden ser cada uno un sustituyente divalente, que, sin embargo, se indica en el presente documento en forma de un sustituyente monovalente.

En el caso en el que R^1 representa un grupo representado por $-Q^1-X-Q^2$ o $-Q^1-X-Q^2-Y-Q^3$, la posición de sustitución del grupo $-X-Q^2$ o el grupo $-X-Q^2-Y-Q^3$ en Q^1 se explica a continuación en el presente documento.

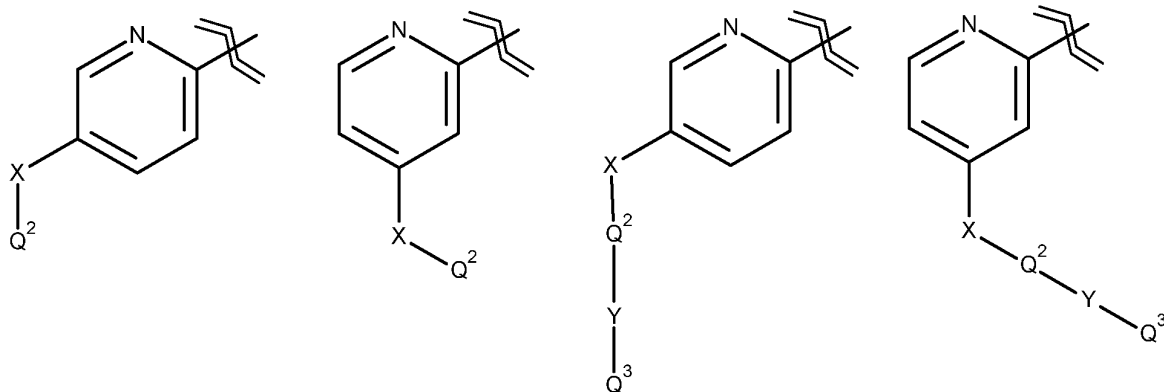
En el caso en el que Q^1 es un anillo de 5 miembros y la posición de un átomo unido a X se define como la posición 1, la posición de sustitución del grupo $-X-Q^2$ o el grupo $-X-Q^2-Y-Q^3$ es preferentemente la posición 3 o 4.

En el caso en el que Q^1 es un anillo de 6 miembros y la posición de un átomo unido a X se define como la posición 1, la posición de sustitución del grupo $-X-Q^2$ o el grupo $-X-Q^2-Y-Q^3$ es preferentemente la posición 3 o 4.

En el caso en el que Q^1 es un anillo de 7 miembros y la posición de un átomo unido a X se define como la posición 1, la posición de sustitución del grupo $-X-Q^2$ o el grupo $-X-Q^2-Y-Q^3$ es preferentemente la posición 4 o 5.

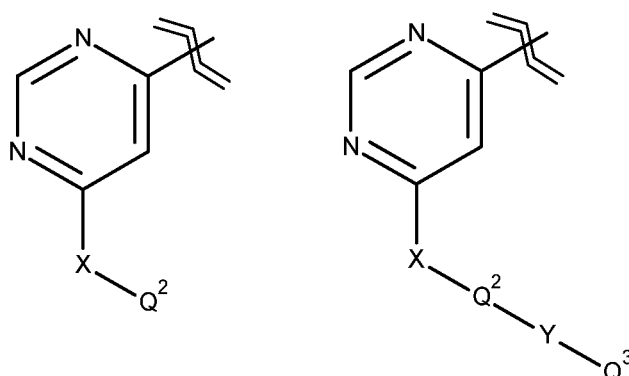
En el caso en el que Q^1 es, por ejemplo, un grupo piridilo, la posición de sustitución del grupo $-X-Q^2$ o el grupo $-X-Q^2-Y-Q^3$ es preferentemente una posición de sustitución como se describe a continuación.

[Fórmula 2]



En el caso en el que Q^1 es, por ejemplo, un grupo pirimidinilo, la posición de sustitución del grupo $-X-Q^2$ o el grupo $-X-Q^2-Y-Q^3$ es preferentemente una posición de sustitución como se describe a continuación.

[Fórmula 3]



Q¹ en la presente invención es preferentemente un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo piridazinilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo o un grupo quinazolinilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo sustituyente α , más preferentemente un grupo piridilo o un grupo pirimidinilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo sustituyente α .

- 5 El grupo sustituyente α en la presente invención es preferentemente el grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo morfolinilo y un grupo piperidinilo. En el caso en el que R¹ representa un grupo representado por -Q¹, el grupo sustituyente α es preferentemente el grupo que consiste en un grupo morfolinilo y un grupo piperidinilo. En el caso en el que R¹ representa un grupo representado por -Q¹-X-Q² o -Q¹-X-Q²-Y-Q³, el grupo sustituyente α es preferentemente el grupo que consiste en un
- 10 átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo y un grupo metoxi.

X en la presente invención preferentemente representa un enlace sencillo, -(CH₂)_n-, -CH=CH-, -CONH-, -NHCO-, -CONHCH₂-, -NHCOCH₂-, -CH₂NHCO-, -CH₂CONH-, -SO₂NH-, -CH₂OCH₂- o -NHCH₂CH₂- y es más preferentemente -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -CONH-, -CONHCH₂-, -CH₂OCH₂- o -NHCH₂CH₂-. En este contexto, un enlace que se muestra en el lado izquierdo de cada grupo se refiere a estar unido al Q¹ anteriormente mencionado.

- 15 n en la presente invención es preferentemente 1 o 2.

Q² en la presente invención es preferentemente un grupo fenilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo o un grupo piridazinilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente β , más preferentemente un grupo fenilo o un grupo piridilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente β .

- 20 El grupo sustituyente β en la presente invención es preferentemente el grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo trifluorometilo, un grupo ciclohexilo y un grupo ciano, más preferentemente el grupo que consiste en un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo trifluorometilo, un grupo terc-butilo y un grupo ciclohexilo.

- 25 Y en la presente invención es preferentemente un enlace sencillo, -O-, -(CH₂)_n- u -O-(CH₂)_n-, más preferentemente un enlace sencillo u -O-. En este contexto, un enlace que se muestra en el lado izquierdo de cada grupo se refiere a estar unido al Q² anteriormente mencionado.

- 30 Q³ en la presente invención es preferentemente un grupo fenilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo o un grupo piridazinilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente γ , más preferentemente un grupo fenilo o un grupo piridilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente γ .

- El grupo sustituyente γ en la presente invención es preferentemente el grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo trifluorometilo y un grupo ciano, más preferentemente el grupo que consiste en un átomo de cloro, un átomo de
- 35 bromo, un grupo trifluorometilo y un grupo ciano.

m en la presente invención es preferentemente 1 o 2.

En los compuestos de la presente invención, R² es preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

En los compuestos de la presente invención, R³ es preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo propoxycarbonilo, un grupo terc-butoxycarbonilo, un grupo carboxi,

un grupo fenilo o un grupo piridilo, más preferentemente un átomo de hidrógeno.

El compuesto de la presente invención es preferentemente uno seleccionado de los siguientes compuestos o sales farmacológicamente aceptables de los mismos:

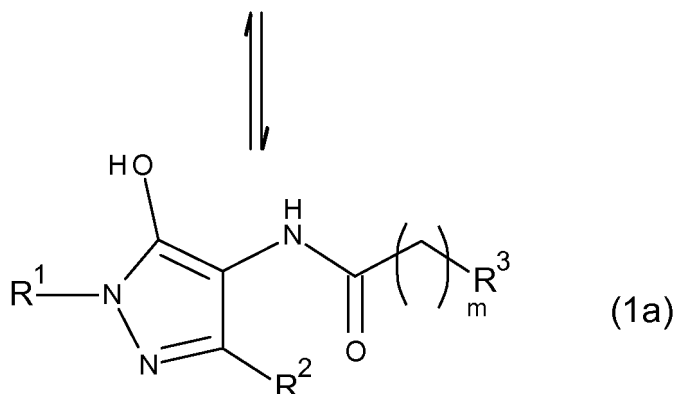
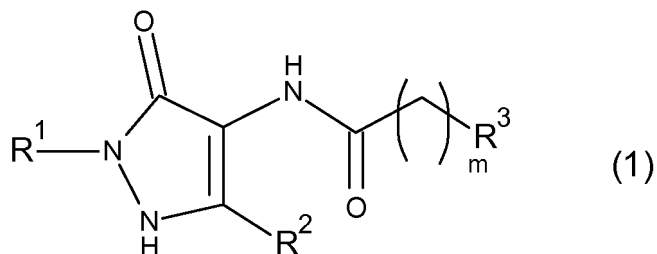
- 5 6-(4-acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(4-ciclohexilfenil)nicotinamida,
6-(4-acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(4-terc-butilfenil)nicotinamida,
6-(4-acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(3-terc-butilfenil)nicotinamida,
6-(4-acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]nicotinamida,
6-(4-acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(4-clorofenil)nicotinamida,
N-[2-(6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida,
10 N-[3-oxo-2-(6-piperidin-1-ilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida,
N-(2-{5-[(benciloxi)metil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il) acetamida,
N-(3-oxo-2-{6-[(2-feniletíl)amino]pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il) acetamida,
N-(2-{4-[(benciloxi)metil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il) acetamida,
6-(4-acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(bifenil-3-ilmetil)nicotinamida,
15 6-(4-acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-[(2'-cianobifenil-4-ilmetil)]nicotinamida,
N-[2-(5-[(2'-cianobifenil-4-il)metoxi]metil]piridin-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida,
N-(2-{5-[(bifenil-4-ilmetoxi)metil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetamida,
N-(2-{5-[(bifenil-3-ilmetoxi)metil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetamida,
6-(4-acetamido-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]nicotinamida,
20 6-(4-acetamido-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(4-clorofenil)nicotinamida,
6-(4-acetamido-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(4-bromofenil)nicotinamida,
6-(4-acetamido-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(4-terc-butilfenil)nicotinamida,
6-(4-acetamido-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(6-fenilpiridin-3-il)nicotinamida,
N-[2-(5-[(2'-cianobifenil-4-il)metoxi]metil]piridin-2-il)-5-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida,
25 4-[(5-metil-3-oxo-2-{5-[(6-fenilpiridil-3-il)carbamoil]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)amino]-4-oxobutanoato de
terc-butilo,
ácido 4-[(5-metil-3-oxo-2-{5-[(6-fenilpiridil-3-il)carbamoil]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)amino]-4-
oxobutanoico,
N-[5-metil-3-oxo-2-{5-[(4-(trifluorometil)bencil]oxi]metil]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida,
30 N-[5-metil-3-oxo-2-{5-[4-(trifluorometil)bencil]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida,
N-[5-metil-3-oxo-2-(5-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida y
N-[5-metil-3-oxo-2-(5-{(E)-2-[4-(trifluorometil)fenil]etenil]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida.

El compuesto de la presente invención es más preferentemente uno seleccionado de los siguientes compuestos o sales farmacológicamente aceptables de los mismos:

- 35 6-(4-acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(4-ciclohexilfenil)nicotinamida,
6-(4-acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(4-terc-butilfenil)nicotinamida,
6-(4-acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(3-terc-butilfenil)nicotinamida,
6-(4-acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]nicotinamida,
6-(4-acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(4-clorofenil)nicotinamida,
40 N-[2-(6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida,
N-[3-oxo-2-(6-piperidin-1-ilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida,
N-(2-{5-[(benciloxi)metil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il) acetamida,
N-(2-{4-[(benciloxi)metil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il) acetamida,
6-(4-acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(bifenil-3-ilmetil)nicotinamida,
45 N-[2-(5-[(2'-cianobifenil-4-il)metoxi]metil]piridin-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida,
N-(2-{5-[(bifenil-4-ilmetoxi)metil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetamida,
N-(2-{5-[(bifenil-3-ilmetoxi)metil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetamida,
6-(4-acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(4-terc-butilfenil)nicotinamida,
N-[2-(5-[(2'-cianobifenil-4-il)metoxi]metil]piridin-2-il)-5-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida,
50 N-[5-metil-3-oxo-2-{5-[(4-(trifluorometil)bencil]oxi]metil]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida,
N-[5-metil-3-oxo-2-{5-[4-(trifluorometil)bencil]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida y
N-[5-metil-3-oxo-2-(5-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida.

En los compuestos de la presente invención, pueden estar presentes isómeros o tautómeros geométricos dependiendo de los tipos de sustituyentes. El derivado de 3-pirazolona representado por la fórmula general (1) de la presente invención puede ser un derivado tautomérico de pirazol-3-ol (1a).

[Fórmula 4]



Además, en el caso en el que los compuestos de la presente invención tienen un átomo de carbono asimétrico, pueden estar presentes isómeros ópticos. Estos isómeros separados (por ejemplo, enantiómeros o diastereómeros) y mezclas de los mismos (por ejemplo, racematos o mezclas diastereoméricas) están incluidos en la presente invención. Además, los compuestos marcados, es decir, los compuestos en los que uno o más átomos de compuestos de la presente invención se han sustituido con un isótopo radiactivo o isótopo no radiactivo correspondiente en una relación arbitraria, también se incluyen en la presente invención.

En el caso en el que el compuesto de la presente invención tiene un grupo básico tal como un grupo amino, puede formarse, si se desea, una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable. Ejemplos de tales sales de adición de ácidos incluyen: sales de ácido hidroácido, tales como fluorohidratos, clorhidratos, bromhidratos y yodhidratos; sales de ácido inorgánico, tales como nitratos, percloratos, sulfatos y fosfatos; alcanosulfonatos inferiores, tales como metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos y etanosulfonatos; aril sulfonatos, tales como bencenosulfonatos y p-toluenosulfonatos; sales de ácido orgánico, tales como formiatos, acetatos, trifluoroacetatos, malatos, fumaratos, succinatos, citratos, tartratos, oxalatos y maleatos; y sales de aminoácido, tales como ornitinas, glutamatos y aspartatos, y se prefieren sales de ácido hidroácido y sales de ácido orgánico.

En el caso en el que el compuesto de la presente invención tiene un grupo ácido, tal como grupo carboxi, generalmente puede formarse una sal de adición de base farmacológicamente aceptable. Ejemplos de tales sales de adición de base incluyen: sales de metales alcalinos, tales como sales sódicas, sales potásicas y sales de litio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales cálcicas y sales de magnesio; sales inorgánicas, tales como sales de amonio; y sales de amina orgánica, tales como sales de dibencilamina, sales de morfina, sales de alquil ésteres de fenilglicina, sales de etilendiamina, sales de N-metilglucamina, sales de dietilamina, sales de trietilamina, sales de ciclohexilamina, sales de dicitlohexilamina, sales de N,N'-dibenciletilendiamina, sales de dietanolamina, sales de N-bencil-N-(2-feniletotox)amina, sales de piperazina, sales de tetrametilamonio y sales de tris(hidroximetil)aminometano.

Los compuestos de la presente invención también pueden estar presentes como un solvato o no solvato. Aunque no existen limitaciones particulares en el solvato siempre que sea farmacológicamente aceptable, los ejemplos específicos preferidos incluyen hidratos y etanolatos. Además, en el caso en el que un átomo de nitrógeno está presente en un compuesto representado por la fórmula general (1), puede estar en la forma de un N-óxido, y estos solvatos y formas de N-óxido también están incluidos dentro del ámbito del presente invención.

Aunque los compuestos de la presente invención pueden estar presentes en forma de diversos isómeros que incluyen isómeros geométricos tales como una forma cis o forma trans, tautómeros o isómeros ópticos tales como una forma d o una forma l dependiendo de los tipos de sustituyentes y combinaciones de los mismos, los compuestos de la presente invención también incluyen todos los isómeros y mezclas de los isómeros en cualquier proporción de los mismos, a menos que se limiten específicamente de otra manera.

Además, los compuestos de la presente invención pueden contener una relación no natural de isótopos en uno o más átomos que constituyen dichos compuestos. Ejemplos de los isótopos incluyen deuterio (^2H ; D), tritio (^3H ; T), yodo-125 (^{125}I) y carbono-14 (^{14}C). Además, los compuestos de la presente invención pueden ser radiomarcados con, por ejemplo, radioisótopos, tales como tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Un compuesto radiomarcado es útil como un agente terapéutico o profiláctico, un reactivo de investigación (por ejemplo, un reactivo de ensayo) y un agente de diagnóstico (por ejemplo, un agente de formación de imágenes de diagnóstico *in vivo*). Los compuestos de la presente invención que contienen todas las relaciones de isótopos radiactivos o no radioactivos están incluidos dentro del ámbito de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención también pueden producirse aplicando diversos procedimientos de síntesis conocidos dependiendo del esqueleto básico del mismo o de los tipos de sustituyentes. Al hacerlo, dependiendo de los tipos de grupos funcionales, es posible proteger este grupo funcional con un grupo protector adecuado en etapas de una materia prima a un intermedio, o reemplazarlo por un grupo que pueda convertirse fácilmente a este grupo funcional. Ejemplos de tales grupos funcionales incluyen un grupo amino, un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo. Ejemplos de sus grupos protectores incluyen los descritos en, por ejemplo, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª ed., Greene, T.W., Wuts, P.G.M., John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999, y estos grupos protectores pueden seleccionarse y usarse apropiadamente dependiendo de las condiciones de reacción de los mismos. De acuerdo con tales procedimientos, puede obtenerse un compuesto deseado introduciendo este grupo protector y llevando a cabo la reacción seguido de retirada del grupo protector según sea necesario, o convirtiéndolo en un grupo deseado. Los compuestos resultantes de la presente invención pueden identificarse, y se puede analizar su composición o pureza, mediante tecnologías analíticas estándar tales como análisis elemental, RMN, espectroscopía de masas o análisis de IR.

Las materias primas y los reactivos usados para producir los compuestos de la presente invención se pueden comprar a proveedores comerciales, o se pueden sintetizar de acuerdo con los procedimientos descritos en la bibliografía.

En la presente invención, ejemplos de anemia incluyen anemia nefrogénica, anemia de prematuridad, anemia incidental a enfermedades crónicas, anemia incidental a quimioterapia de cáncer, anemia cancerosa, anemia asociada a la inflamación y anemia incidental a la insuficiencia cardíaca congestiva. Los ejemplos de anemia incidental a enfermedades crónicas incluyen anemia incidental a enfermedades renales crónicas, y ejemplos de enfermedades renales crónicas incluyen insuficiencia renal crónica. Además, el paciente a quien se administra el compuesto de la presente invención puede ser un paciente que recibe o no diálisis.

Efectos de la invención

Los compuestos de la presente invención o las sales farmacológicamente aceptables de los mismos demuestran una actividad superior potenciadora de la producción de EPO en un sistema de ensayo que usa células Hep3B, y tienen una seguridad superior. Específicamente, La producción de EPO puede mejorarse administrando una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo a un mamífero (tal como un ser humano, vaca, caballo o cerdo) o un ave (como un pollo). Por lo tanto, una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable de la misma puede usarse para la profilaxis y/o el tratamiento de, por ejemplo, enfermedades causadas por la disminución de la EPO, o enfermedades o afecciones patológicas en las que se reduce la EPO, como la enfermedad cerebrovascular isquémica, o para la transfusión autóloga en pacientes programados para someterse a cirugía. Los ejemplos de enfermedades causadas por EPO disminuida incluyen anemia, y particularmente anemia nefrogénica (etapa de diálisis, etapa de conservación), anemia de prematuridad, anemia incidental a enfermedades crónicas, anemia incidental a quimioterapia de cáncer, anemia cancerosa, anemia asociada a la inflamación y anemia incidental a la insuficiencia cardíaca congestiva.

Descripción de las realizaciones

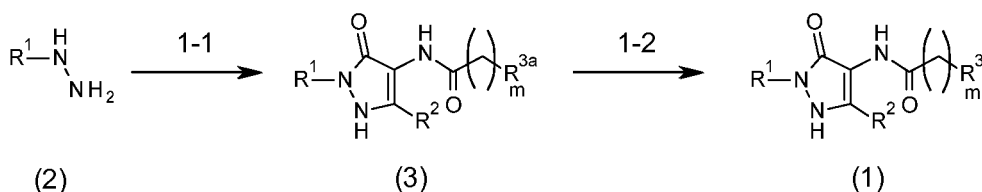
Lo siguiente proporciona ejemplos de procedimientos representativos para producir los compuestos de la presente invención. Además, los procedimientos de producción de la presente invención no se limitan a los ejemplos que se muestran a continuación.

(Etapa 1)

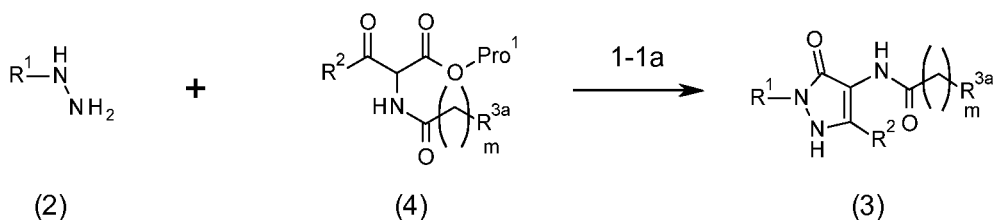
La etapa 1 es una etapa para producir un compuesto que tiene la fórmula general (1) a partir de un compuesto que tiene la fórmula general (2) para ser descrito posteriormente.

[Fórmula 5]

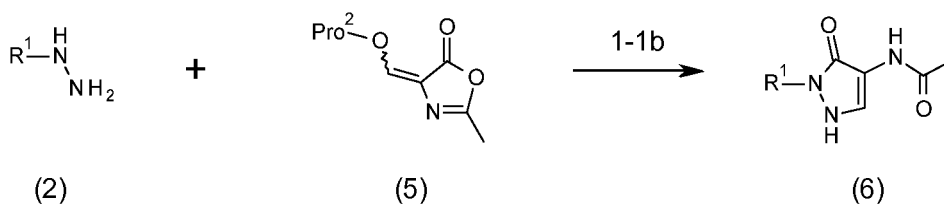
Etapa 1



Etapa 1-1a



Etapa 1-1b



En las fórmulas anteriores, R^1 a R^3 y m tienen los mismos significados como se ha definido previamente; R^{3a} representa el R^3 anteriormente mencionado o un grupo que puede convertirse a R^3 ; y Pro^1 y Pro^2 representan grupos protectores de los grupos funcionales respectivos seleccionados entre grupos protectores conocidos (por ejemplo, T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Tercera edición, John Wiley & Sons Inc., 1999). Aunque no existen limitaciones particulares en Pro^1 y Pro^2 , siempre que sean estables durante la reacción y no inhiban la reacción, preferentemente Pro^1 representa un grupo metilo o un grupo etilo y Pro^2 representa un grupo etilo.

Lo siguiente proporciona una descripción detallada de cada etapa.

(Etapa 1-1)

La etapa 1-1 es una etapa para producir un compuesto que tiene la fórmula general (3) a partir de un compuesto que tiene la fórmula general (2) para ser descrito posteriormente. Ejemplos de reacciones esenciales incluyen:

Etapa 1-1a: reacción de condensación con un compuesto que tiene la fórmula general (4) para ser descrito posteriormente; o

Etapa 1-1b: reacción de condensación con un compuesto que tiene la fórmula general (5).

Etapa 1-2: puede añadirse, según sea necesario, la reacción para convertir R^{3a} a R^3 .

(Etapa 1-1a)

Esta etapa implica la reacción de condensación del compuesto que tiene la fórmula general (2) para ser descrito posteriormente con el compuesto que tiene la fórmula general (4) para ser descrito posteriormente y se lleva a cabo en presencia de una base y en presencia o ausencia de un ácido en un disolvente inerte.

Aunque no existen limitaciones particulares sobre el disolvente usado, siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta cierto punto, los ejemplos preferidos incluyen: hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano y cloroformo; ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de propilo; éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; alcoholes, tales como metanol, etanol y terc-butanol; nitrilos, tales como acetonitrilo; amidas, tales

como formamida y N,N-dimetilformamida; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido; una mezcla de múltiples disolventes orgánicos en una relación arbitraria; y una mezcla de los mismos con agua en una relación arbitraria.

5 Aunque no existen limitaciones particulares en la base usada, siempre que se use como base en reacciones convencionales, los ejemplos preferidos incluyen: bases orgánicas, tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, lutidina y piridina; carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato sódico y carbonato potásico; carbonatos de metal alcalinotérreo, tales como carbonato cálcico; hidrogenocarbonatos de metal alcalino, tales como hidrogenocarbonato potásico; hidrogenocarbonatos de metal alcalinotérreo, tales como hidrogenocarbonato cálcico; hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido sódico; hidróxidos de metal alcalinotérreo, tales como hidróxido cálcico; y fosfatos de metal alcalino, tales como fosfato tripotásico.

10 Aunque no existen limitaciones particulares sobre el ácido usado siempre que se use como un ácido en reacciones convencionales, los ejemplos incluyen: ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico; ácidos de Lewis, tales como trifluoruro de boro, tricloruro de boro, tribromuro de boro y yodotrimetilsilano; y ácidos orgánicos, tales como ácido trifluoroacético y ácido acético.

15 Variando de acuerdo con los compuestos y reactivos de la materia prima, la temperatura de reacción está normalmente de -10 °C a 150 °C, preferentemente de 20 °C a 100 °C.

Variando de acuerdo con los compuestos y reactivos de la materia prima, el tiempo de reacción es normalmente de 5 minutos a 48 horas, preferentemente de 10 minutos a 12 horas.

20 Después de completar la reacción, el compuesto deseado de la presente reacción puede obtenerse como un sólido mediante, por ejemplo, concentrando la mezcla de reacción y añadiendo un disolvente orgánico, tal como diisopropil éter. Por otra parte, en el caso en el que no puede obtenerse un sólido, el compuesto deseado puede obtenerse extrayendo una sustancia orgánica con un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo, secando la capa orgánica con un procedimiento comúnmente usado y posteriormente concentrándola a presión reducida.

El compuesto resultante puede purificarse adicionalmente, si fuese necesario usando un procedimiento convencional, por ejemplo, recristalización, reprecipitación o cromatografía en columna sobre gel de sílice.

25 (Etapa 1-1b)

Esta etapa implica la reacción de condensación del compuesto que tiene la fórmula general (2) para ser descrito posteriormente con el compuesto que tiene la fórmula general (5) y se lleva a cabo en presencia de una base y en presencia o ausencia de un ácido en un disolvente inerte.

30 Aunque no existen limitaciones particulares sobre el disolvente usado, siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta cierto punto, los ejemplos preferidos incluyen: hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano y cloroformo; ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de propilo; éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; alcoholes, tales como metanol, etanol y terc-butanol; nitrilos, tales como acetonitrilo; amidas, tales como formamida y N,N-dimetilformamida; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido; una mezcla de múltiples disolventes orgánicos en una relación arbitraria; y una mezcla de los mismos con agua en una relación arbitraria.

35 Aunque no existen limitaciones particulares en la base usada, siempre que se use como base en reacciones convencionales, los ejemplos preferidos incluyen: bases orgánicas, tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, lutidina y piridina; carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato sódico y carbonato potásico; carbonatos de metal alcalinotérreo, tales como carbonato cálcico; hidrogenocarbonatos de metal alcalino, tales como hidrogenocarbonato potásico; hidrogenocarbonatos de metal alcalinotérreo, tales como hidrogenocarbonato cálcico; hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido sódico; hidróxidos de metal alcalinotérreo, tales como hidróxido cálcico; y fosfatos de metal alcalino, tales como fosfato tripotásico.

40 Aunque no existen limitaciones particulares sobre el ácido usado siempre que se use como un ácido en reacciones convencionales, los ejemplos incluyen: ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico; ácidos de Lewis, tales como trifluoruro de boro, tricloruro de boro, tribromuro de boro y yodotrimetilsilano; y ácidos orgánicos, tales como ácido trifluoroacético y ácido acético.

Variando de acuerdo con los compuestos y reactivos de la materia prima, la temperatura de reacción está normalmente de -10 °C a 150 °C, preferentemente de 20 °C a 100 °C.

50 Variando de acuerdo con los compuestos y reactivos de la materia prima, el tiempo de reacción es normalmente de 5 minutos a 48 horas, preferentemente de 10 minutos a 12 horas.

Después de completar la reacción, el compuesto deseado de la presente reacción puede obtenerse como un sólido mediante, por ejemplo, concentrando la mezcla de reacción y añadiendo un disolvente orgánico, tal como diisopropil éter. Por otra parte, en el caso en el que no puede obtenerse un sólido, el compuesto deseado puede obtenerse extrayendo una sustancia orgánica con un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo, secando la capa orgánica

con un procedimiento comúnmente usado y posteriormente concentrándola a presión reducida.

El compuesto resultante puede purificarse adicionalmente, si fuese necesario usando un procedimiento convencional, por ejemplo, recristalización, reprecipitación o cromatografía en columna sobre gel de sílice.

(Etapa 1-2)

- 5 Esta etapa implica una reacción para convertir R^{3a} a un grupo carboxi en el caso en el que R^{3a} es un grupo alcóxicarbonilo.

(Etapa 1-2a)

Esta etapa es un procedimiento para convertir R^{3a} a un grupo carboxi usando una base adecuada en un disolvente inerte.

- 10 Aunque no existen limitaciones particulares sobre el disolvente usado, siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta cierto punto, los ejemplos preferidos incluyen: hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano y cloroformo; éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; alcoholes, tales como metanol, etanol y terc-butanol; ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de propilo; nitrilos, tales como acetonitrilo; amidas, tales como formamida y N,N-dimetilformamida; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido; una mezcla de múltiples disolventes orgánicos en una relación arbitraria; y además, una mezcla de las mismas con agua en una relación arbitraria.
- 15

Aunque no existen limitaciones particulares en la base usada, siempre que se use como base en reacciones convencionales, los ejemplos incluyen: bases orgánicas, tales como trietilamina; carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato sódico y carbonato potásico; carbonatos de metal alcalinotérreo, tales como carbonato cálcico; hidrogenocarbonatos de metal alcalino, tales como hidrogenocarbonato potásico; hidrogenocarbonatos de metal alcalinotérreo, tales como hidrogenocarbonato cálcico; hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido sódico e hidróxido potásico; hidróxidos de metal alcalinotérreo, tales como hidróxido cálcico; y fosfatos de metal alcalino, tales como fosfato tripotásico.

20

- 25 Variando de acuerdo con los compuestos y reactivos de la materia prima, la temperatura de reacción está normalmente de -10 °C a 150 °C, preferentemente de 10 °C a 90 °C.

Variando de acuerdo con los compuestos y reactivos de la materia prima, el tiempo de reacción es normalmente de 1 minuto a 24 horas, preferentemente de 10 minutos a 6 horas.

- 30 Después de completar la reacción, el compuesto deseado puede obtenerse como un sólido retirando por destilación el disolvente orgánico, añadiendo agua y después añadiendo un ácido. Por otra parte, en el caso en el que un sólido no puede obtenerse añadiendo un ácido, el compuesto deseado puede obtenerse extrayendo una sustancia orgánica con un disolvente orgánico tal como acetato de etilo seguido de concentración de la capa orgánica después de haberla secado con un procedimiento comúnmente usado, o concentrándola a presión reducida después de haber añadido un ácido.

- 35 El compuesto resultante puede purificarse adicionalmente, si fuese necesario usando un procedimiento convencional, por ejemplo, recristalización, reprecipitación o cromatografía en columna sobre gel de sílice.

(Etapa 1-2b)

Esta etapa es una etapa para convertir R^{3a} a un grupo carboxi usando un ácido adecuado en un disolvente inerte.

- 40 Aunque no existen limitaciones particulares sobre el disolvente usado, siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta cierto punto, los ejemplos preferidos incluyen: hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano y cloroformo; ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de propilo; éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; alcoholes, tales como metanol y etanol; nitrilos, tales como acetonitrilo; amidas, tales como formamida y N,N-dimetilformamida; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido; una mezcla de múltiples disolventes orgánicos en una relación arbitraria; y además, una mezcla de las mismas con agua en una relación arbitraria.

- 45 Aunque no existen limitaciones particulares sobre el ácido usado siempre que se use como un ácido en reacciones convencionales, los ejemplos incluyen: ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico; ácidos de Lewis, tales como trifluoruro de boro, tricloruro de boro, tribromuro de boro y yodotrimetilsilano; y ácidos orgánicos, tales como ácido trifluoroacético.

- 50 Variando de acuerdo con los compuestos y reactivos de la materia prima, la temperatura de reacción está normalmente de -100 °C a 150 °C, preferentemente de -78 °C a 100 °C.

Variando de acuerdo con los compuestos y reactivos de la materia prima, el tiempo de reacción es normalmente de 5 minutos a 24 horas, preferentemente de 10 minutos a 12 horas.

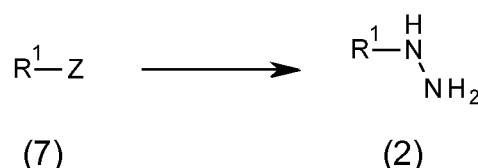
Después de completar la reacción, el compuesto deseado puede obtenerse como un sólido retirando por destilación el disolvente orgánico, añadiendo agua y después añadiendo una base. Por otra parte, en el caso en el que un sólido no puede obtenerse añadiendo una base, el compuesto deseado puede obtenerse extrayendo una sustancia orgánica con un disolvente orgánico tal como acetato de etilo seguido de concentración de la capa orgánica después de haberla secado con un procedimiento comúnmente usado, o concentrándola a presión reducida después de haber añadido una base.

El compuesto resultante puede purificarse adicionalmente, si fuese necesario usando un procedimiento convencional, por ejemplo, recristalización, reprecipitación o cromatografía en columna sobre gel de sílice.

(Etapa 2)

- 10 La etapa 2 es una etapa para producir el compuesto que tiene la fórmula general (2) para usar en la etapa 1.

[Fórmula 6]



En las fórmulas anteriores, R¹ tiene el mismo significado que se ha definido previamente; y Z representa un átomo de halógeno o un grupo saliente (-OW).

Aunque no existen limitaciones particulares sobre W en el grupo saliente (-OW), siempre que forme un grupo saliente conocido, los ejemplos preferidos incluyen grupos alquilsulfonilo sustituidos o no sustituidos y grupos arilsulfonilo, tal como grupo trifluorometanosulfonilo.

Lo siguiente proporciona una descripción detallada de cada etapa.

(Etapa 2)

La etapa 2 es una etapa para producir el compuesto mencionado anteriormente que tiene la fórmula general (2) a partir de un compuesto que tiene la fórmula general (7). Ejemplos de reacciones esenciales incluyen:

- 20 reacción de condensación del compuesto que tiene la fórmula general (7) con hidrato de hidrazina o una sal de hidrazina.

Esta etapa se realiza en presencia o ausencia de una base en un disolvente inerte.

Aunque no existen limitaciones particulares sobre el disolvente usado, siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta cierto punto, los ejemplos preferidos incluyen: hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano y cloroformo; ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de propilo; éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; alcoholes, tales como metanol, etanol y terc-butanol; nitrilos, tales como acetonitrilo; amidas, tales como formamida y N,N-dimetilformamida; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido; una mezcla de múltiples disolventes orgánicos en una relación arbitraria; y una mezcla de los mismos con agua en una relación arbitraria.

Aunque no existen limitaciones particulares en la base usada, siempre que se use como base en reacciones convencionales, los ejemplos preferidos incluyen: bases orgánicas, tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, lutidina y piridina; carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato sódico y carbonato potásico; carbonatos de metal alcalinotérreo, tales como carbonato cálcico; hidrogenocarbonatos de metal alcalino, tales como hidrogenocarbonato potásico; hidrogenocarbonatos de metal alcalinotérreo, tales como hidrogenocarbonato cálcico; hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido sódico; hidróxidos de metal alcalinotérreo, tales como hidróxido cálcico; y fosfatos de metal alcalino, tales como fosfato tripotásico.

Variando de acuerdo con los compuestos y reactivos de la materia prima, la temperatura de reacción está normalmente de -10 °C a 200 °C, preferentemente de 20 °C a 150 °C.

Variando de acuerdo con los compuestos y reactivos de la materia prima, el tiempo de reacción es normalmente de 5 minutos a 48 horas, preferentemente de 10 minutos a 12 horas.

Después de completar la reacción, el compuesto deseado de la presente reacción puede obtenerse como un sólido mediante, por ejemplo, concentrando la mezcla de reacción y añadiendo un disolvente orgánico, tal como diisopropil éter. Por otra parte, en el caso en el que no puede obtenerse un sólido, el compuesto deseado puede obtenerse

extrayendo una sustancia orgánica con un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo, secando la capa orgánica con un procedimiento comúnmente usado y posteriormente concentrándola a presión reducida.

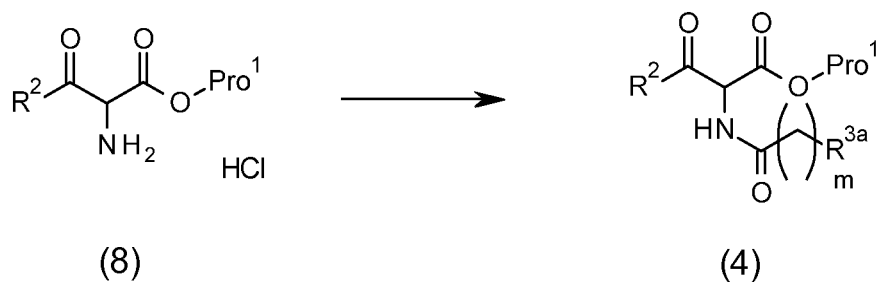
El compuesto resultante puede purificarse adicionalmente, si es necesario, usando un procedimiento convencional, por ejemplo, recristalización, reprecipitación o cromatografía en columna sobre gel de sílice.

5 (Etapa 3)

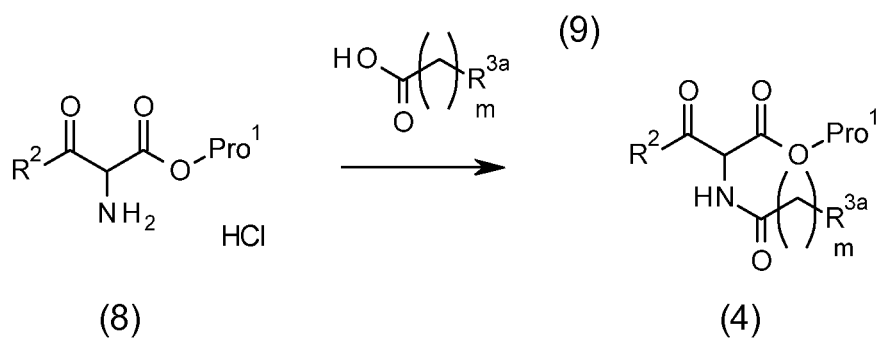
La etapa 3 es una etapa para producir el compuesto que tiene la fórmula general (4) para usar en la etapa 1.

[Fórmula 7]

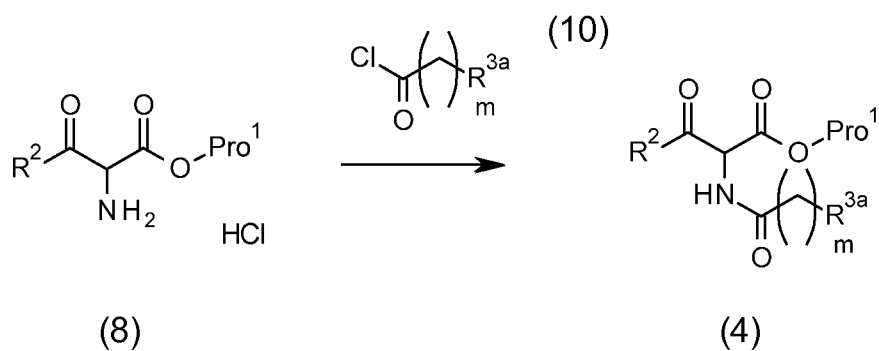
Etapa 3



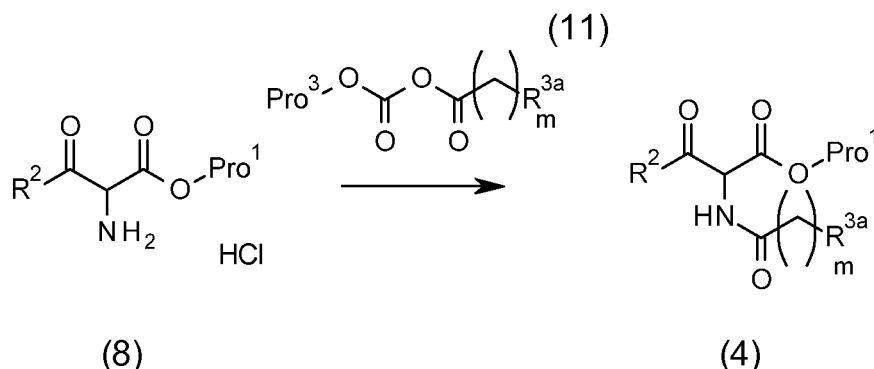
Etapa 3-a



Etapa 3-b



Etapa 3-c



En las fórmulas anteriores, R^2 y m tiene los mismos significados como se ha definido previamente; R^{3a} representa el R^3 anteriormente mencionado o un grupo que puede convertirse a R^3 ; y Pro^1 y Pro^3 representan grupos protectores de los grupos funcionales respectivos seleccionados entre grupos protectores conocidos (por ejemplo, T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Tercera edición, John Wiley & Sons Inc., 1999). Aunque no existen limitaciones particulares en Pro^1 y Pro^3 , siempre que sean estables durante la reacción y no inhiban la reacción, preferentemente Pro^1 representa un grupo metilo o un grupo etilo y Pro^3 representa un grupo isobutilo.

Lo siguiente proporciona una descripción detallada de cada etapa.

(Etapa 3)

- La etapa 3 es una etapa para producir el compuesto mencionado anteriormente que tiene la fórmula general (4) a partir de un compuesto que tiene la fórmula general (8). Ejemplos de reacciones esenciales incluyen:

Etapa 3-a: reacción de condensación del compuesto que tiene la fórmula general (8) con un ácido carboxílico que tiene la fórmula general (9);

- Etapa 3-b: reacción de acilación del compuesto que tiene la fórmula general (8) con un cloruro de ácido que tiene la fórmula general (10); o

Etapa 3-c: reacción de acilación del compuesto que tiene la fórmula general (8) con un éster activo que tiene la fórmula general (11).

(Etapa 3-a)

- Esta etapa es una etapa para condensar el compuesto que tiene la fórmula general (8) con un ácido carboxílico que tiene la fórmula general (9) y se lleva a cabo usando un agente de condensación en presencia o ausencia de una base en un disolvente inerte.

Aunque no existen limitaciones particulares sobre el disolvente usado, siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta cierto punto, los ejemplos preferidos incluyen: hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano y cloroformo; ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de propilo; éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; alcoholes, tales como metanol, etanol y terc-butanol; nitrilos, tales como acetonitrilo; amidas, tales como formamida y N,N-dimetilformamida; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido; una mezcla de múltiples disolventes orgánicos en una relación arbitraria; y una mezcla de los mismos con agua en una relación arbitraria.

Aunque no existen limitaciones particulares en la base usada, siempre que se use como base en reacciones convencionales, los ejemplos preferidos incluyen: bases orgánicas, tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, lutidina y piridina; carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato sódico y carbonato potásico; carbonatos de metal alcalinotérreo, tales como carbonato cálcico; hidrogenocarbonatos de metal alcalino, tales como hidrogenocarbonato potásico; hidrogenocarbonatos de metal alcalinotérreo, tales como hidrogenocarbonato cálcico; hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido sódico; hidróxidos de metal alcalinotérreo, tales como hidróxido cálcico; y fosfatos de metal alcalino, tales como fosfato tripotásico.

Aunque no existen limitaciones particulares sobre el agente de condensación usado, siempre que se use como agente de condensación que forma un enlace amida (por ejemplo, Shoichi Kusumoto y col., Experimental Science Course IV, Chemical Society of Japan, Maruzen Publishing, 1990; y Nobuo Izumiya y col., Peptide Synthesis Basics and Experimentation, Maruzen Publishing, 1985), los ejemplos preferidos incluyen hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), para-toluenosulfonato de 4-(2-((ciclohexilimino)metileno)amino)etil-4-metilmorfolin-4-io (CMC), dicitclohexilcarbodiimida (DCC), 1,1'-carbonilbis(1H-

imidazol) (CDI), hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi)(tripirrolidin-1-il)fosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de bromo(tripirrolidin-1-il)fosfonio (PyBrOP), cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (DMT). También puede añadirse un aditivo, tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) o N,N-dimetilaminopiridina.

- 5 Variando de acuerdo con los compuestos y reactivos de la materia prima, la temperatura de reacción está normalmente de -10 °C a 150 °C, preferentemente de 0 °C a 100 °C.

Variando de acuerdo con los compuestos y reactivos de la materia prima, el tiempo de reacción es normalmente de 5 minutos a 48 horas, preferentemente de 10 minutos a 24 horas.

- 10 Después de completar la reacción, el compuesto deseado de la presente reacción puede obtenerse mediante, por ejemplo, la concentración de la mezcla de reacción, añadiendo un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo y lavar con agua seguido de separar la capa orgánica que contiene el compuesto deseado, secando con sulfato sódico anhidro y retirando por destilación el disolvente.

El compuesto resultante puede purificarse adicionalmente, si fuese necesario usando un procedimiento convencional, por ejemplo, recristalización, reprecipitación o cromatografía en columna sobre gel de sílice.

- 15 (Etapa 3-b)

Esta etapa es una etapa para condensar el compuesto que tiene la fórmula general (8) con un cloruro de ácido que tiene la fórmula general (10) y se lleva a cabo en presencia o en ausencia de una base en un disolvente inerte.

- 20 Aunque no existen limitaciones particulares sobre el disolvente usado, siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta cierto punto, los ejemplos preferidos incluyen: hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano y cloroformo; ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de propilo; éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; nitrilos, tales como acetonitrilo; amidas, tales como formamida y N,N-dimetilformamida; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido; una mezcla de múltiples disolventes orgánicos en una relación arbitraria; y una mezcla de los mismos con agua en una relación arbitraria.

- 25 Aunque no existen limitaciones particulares en la base usada, siempre que se use como base en reacciones convencionales, los ejemplos preferidos incluyen: bases orgánicas, tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, lutidina y piridina; carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato sódico y carbonato potásico; carbonatos de metal alcalinotérreo, tales como carbonato cálcico; hidrogenocarbonatos de metal alcalino, tales como hidrogenocarbonato potásico; hidrogenocarbonatos de metal alcalinotérreo, tales como hidrogenocarbonato cálcico; hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido sódico; hidróxidos de metal alcalinotérreo, tales como hidróxido cálcico; y fosfatos de metal alcalino, tales como fosfato tripotásico.

- 30 Variando de acuerdo con los compuestos y reactivos de la materia prima, la temperatura de reacción está normalmente de -80 °C a 150 °C, preferentemente de 0 °C a 80 °C.

- 35 Variando de acuerdo con los compuestos y reactivos de la materia prima, el tiempo de reacción es normalmente de 5 minutos a 48 horas, preferentemente de 10 minutos a 24 horas.

Después de completar la reacción, el compuesto deseado de la presente reacción puede obtenerse mediante, por ejemplo, la concentración de la mezcla de reacción, añadiendo un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo y lavar con agua seguido de separar la capa orgánica que contiene el compuesto deseado, secando con sulfato sódico anhidro y similares, y retirando por destilación el disolvente.

- 40 El compuesto resultante puede purificarse adicionalmente, si fuese necesario usando un procedimiento convencional, por ejemplo, recristalización, reprecipitación o cromatografía en columna sobre gel de sílice.

(Etapa 3-c)

Esta etapa es una etapa para condensar el compuesto que tiene la fórmula general (8) con un éster activo que tiene la fórmula general (11) y se lleva a cabo en presencia o en ausencia de una base en un disolvente inerte.

- 45 Aunque no existen limitaciones particulares sobre el disolvente usado, siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta cierto punto, los ejemplos preferidos incluyen: hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano y cloroformo; ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de propilo; éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; nitrilos, tales como acetonitrilo; amidas, tales como formamida y N,N-dimetilformamida; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido; una mezcla de múltiples disolventes orgánicos en una relación arbitraria; y una mezcla de los mismos con agua en una relación arbitraria.

- 50 Aunque no existen limitaciones particulares en la base usada, siempre que se use como base en reacciones convencionales, los ejemplos preferidos incluyen: bases orgánicas, tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina,

N-metilmorfolina, lutidina y piridina; carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato sódico y carbonato potásico; carbonatos de metal alcalinotérreo, tales como carbonato cálcico; hidrogenocarbonatos de metal alcalino, tales como hidrogenocarbonato potásico; hidrogenocarbonatos de metal alcalinotérreo, tales como hidrogenocarbonato cálcico; hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido sódico; hidróxidos de metal alcalinotérreo, tales como hidróxido cálcico; y fosfatos de metal alcalino, tales como fosfato tripotásico.

Variando de acuerdo con los compuestos y reactivos de la materia prima, la temperatura de reacción está normalmente de -10 °C a 150 °C, preferentemente de 0 °C a 100 °C.

Variando de acuerdo con los compuestos y reactivos de la materia prima, el tiempo de reacción es normalmente de 5 minutos a 48 horas, preferentemente de 10 minutos a 24 horas.

Después de completar la reacción, el compuesto deseado de la presente reacción puede obtenerse mediante, por ejemplo, la concentración de la mezcla de reacción, añadiendo un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo y lavar con agua seguido de separar la capa orgánica que contiene el compuesto deseado, secando con sulfato sódico anhidro y similares, y retirando por destilación el disolvente.

El compuesto resultante puede purificarse adicionalmente, si fuese necesario usando un procedimiento convencional, por ejemplo, recristalización, reprecipitación o cromatografía en columna sobre gel de sílice.

Los productos de reacción obtenidos de acuerdo con cada una de las etapas mencionadas anteriormente se aíslan y se purifican como no solvatos, sales de los mismos o diversos tipos de solvatos tales como hidratos. Las sales de los mismos se pueden producir de acuerdo con un procedimiento convencional. El aislamiento o purificación se lleva a cabo aplicando procedimientos convencionales, tales como extracción, concentración, destilación, cristalización, filtración, recristalización o varios tipos de cromatografía.

Cada tipo de isómero se puede aislar de acuerdo con procedimientos convencionales utilizando diferencias en las propiedades fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, los isómeros ópticos pueden separarse mediante procedimientos comunes de resolución óptica (por ejemplo, cristalización fraccionada, cromatografía, etc.). Además, los isómeros ópticos también pueden producirse a partir de compuestos de materia prima ópticamente activos adecuados.

Se prepara una formulación que contiene un compuesto de la presente invención como principio activo usando aditivos, tales como un vehículo y un excipiente usado para formulaciones convencionales. La administración de un compuesto de la presente invención puede ser administración oral en forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos o líquidos, o administración parenteral en forma de inyecciones (por ejemplo, inyección intravenosa e inyección intramuscular), supositorios, agentes transcutáneos, agentes nasales o inhalantes. La dosificación y la frecuencia de administración de un compuesto de la presente invención se determinan adecuadamente de forma individual en consideración de factores tales como los síntomas y la edad o el sexo del receptor. La dosificación es normalmente de 0,001 a 100 mg/kg por administración para un adulto humano en el caso de administración oral, y en el caso de administración intravenosa, la dosificación es normalmente de 0,0001 a 10 mg/kg por administración para un adulto humano. La frecuencia de administración es normalmente de 1 a 6 veces al día, o una vez al día a una vez cada 7 días. También se prefiere que la administración a un paciente que recibe diálisis se lleve a cabo una vez antes o después de cada diálisis (preferentemente antes de la diálisis) que recibe el paciente.

Las formulaciones sólidas para administración oral de acuerdo con la presente invención pueden ser comprimidos, polvos o gránulos. Tales formulaciones se producen de acuerdo con un procedimiento convencional mezclando una o más sustancias activas con un excipiente inerte, lubricante, disgregante o auxiliar de la disolución. El excipiente puede ser, por ejemplo, lactosa, manitol o glucosa. El lubricante puede ser, por ejemplo, estearato de magnesio. El disgregante puede ser, por ejemplo, carboximetil almidón sódico. Los comprimidos o píldoras pueden estar provistas de un revestimiento de azúcar, o un recubrimiento gástrico o entérico según sea necesario.

Las formulaciones líquidas para administración oral pueden ser emulsiones, líquidos, suspensiones, jarabes o elixires farmacéuticamente aceptables. Tales formulaciones pueden contener disolventes inertes utilizados comúnmente (por ejemplo, agua purificada o etanol), y pueden contener solubilizantes adicionales, agentes humectantes, agentes de suspensión, edulcorantes, correctores, fragancias o conservantes.

Las inyecciones para administración parenteral pueden ser formulaciones, suspensiones o emulsiones líquidas acuosas o no acuosas estériles. Los disolventes acuosos para inyecciones pueden ser, por ejemplo, agua destilada o solución salina fisiológica. Los disolventes no acuosos para inyectables pueden ser, por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, alcoholes, tales como etanol o Polisorbato 80 (nombre de la farmacopea japonesa). Tales formulaciones pueden contener además, agentes isotónicos, conservantes, agentes humectantes, emulsionantes, dispersantes, estabilizadores o ayudas de disolución. Estas formulaciones pueden esterilizarse, por ejemplo, pasando a través de un filtro que retiene bacterias, la incorporación de un bactericida o la irradiación. Además, también es posible usar, como estas formulaciones, composiciones obtenidas disolviendo o suspendiendo una composición sólida estéril en agua estéril o un disolvente para inyección antes del uso.

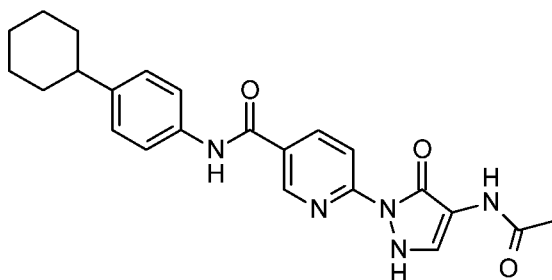
Ejemplos

Aunque lo que sigue proporciona ejemplos y ejemplos de prueba para explicar la presente invención con más detalle, el ámbito de la presente invención no se limita a esto.

(Ejemplo 1)

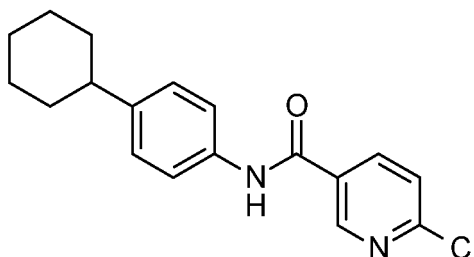
5 6-(4-Acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(4-ciclohexilfenil)nicotinamida

[Fórmula 8]



(1) 6-Cloro-N-(4-ciclohexilfenil)nicotinamida

[Fórmula 9]

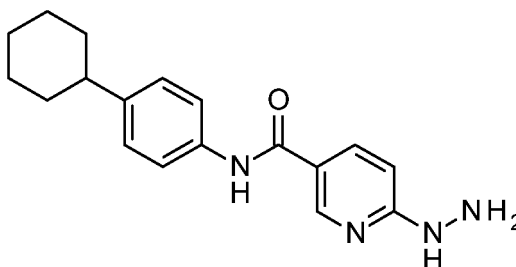


Se disolvió cloruro de 6-cloronicotinoílo (0,24 g) en tolueno (5 ml), y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió a la misma 4-ciclohexilanilina (0,47 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió a la misma, acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y agua y se secó sobre sulfato sódico. Después de la concentración a presión reducida, el sólido obtenido se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico. El sólido se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,40 g) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 95 %).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,85 (1H, d, J = 2 Hz), 8,17 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7,68 (1H, s a), 7,52 (2H, d, J = 9 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8 Hz), 7,24 (2H, d, J = 9 Hz), 2,56-2,46 (1H, m), 1,92-1,80 (4H, m), 1,80-1,71 (1H, m), 1,46-1,36 (4H, m), 1,33-1,20 (1H, m).

(2) N-(4-Ciclohexilfenil)-6-hidrazinonicotinamida

[Fórmula 10]



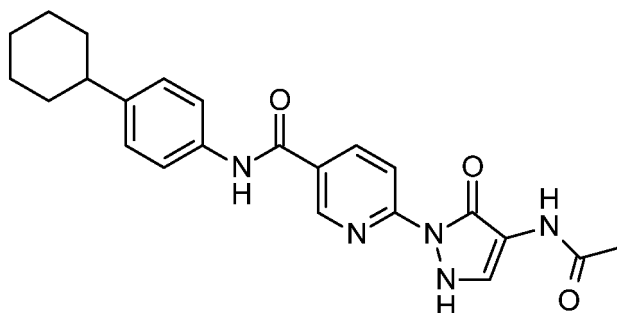
Se suspendieron 6-cloro-N-(4-ciclohexilfenil)nicotinamida (0,40 g) y monohidrato de hidrazina (3 ml) en etanol (6 ml) y la suspensión se calentó a reflujo durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y después, el sólido obtenido se recogió por filtración y se lavó con un disolvente mezcla de acetato de etilo-etanol. El sólido se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,39 g) en forma de un sólido de color blanco

(rendimiento: 99 %).

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,86 (1H, s), 8,62 (1H, d, J = 2 Hz), 8,13 (1H, s a), 8,00 (1H, dd, J = 9 Hz, 2 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8 Hz), 6,75 (2H, d, J = 9 Hz), 6,50 (2H, s a), 2,50-2,39 (1H, m), 1,84-1,74 (4H, m), 1,74-1,64 (1H, m), 1,43-1,30 (4H, m), 1,28-1,16 (1H, m).

5 (3) 6-(4-Acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(4-ciclohexilfenil)nicotinamida

[Fórmula 11]



Se disolvieron N-(4-ciclohexilfenil)-6-hidrazinonicotinamida (0,20 g) y 4-(etoximetileno)-2-metil-1,3-oxazol-5(4H)-ona (0,12 g) en etanol (30 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y se añadió diisopropil éter al residuo. El sólido depositado se recogió por filtración y se lavó con diisopropil éter. El sólido se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,015 g) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 5,5 %).

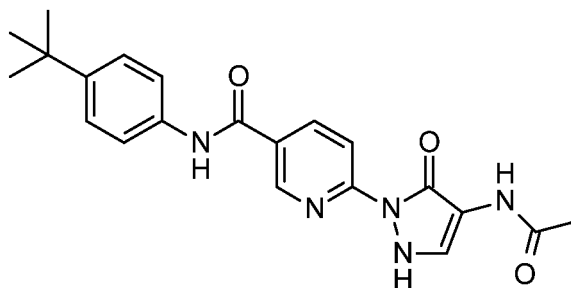
EM m/z: 420 (M+H) $^+$

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,44 (1H, s), 9,63 (1H, s), 9,01 (1H, s), 8,49 (1H, s a), 8,06 (1H, s a), 7,68 (2H, d, J = 8 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8 Hz), 2,50-2,39 (1H, m), 2,03 (3H, s), 1,83-1,75 (4H, m), 1,74-1,67 (1H, m), 1,43-1,32 (4H, m), 1,29-1,19 (1H, m).

15 (Ejemplo 2)

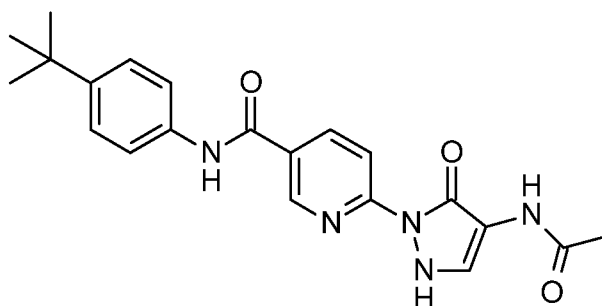
6-(4-Acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(4-terc-butilfenil)nicotinamida

[Fórmula 12]



(1) 6-(4-Acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(4-terc-butilfenil)nicotinamida

[Fórmula 13]



De acuerdo con los Ejemplos 1-(1), 1-(2) y 1-(3), pero usando 4-terc-butilanilina en lugar de 4-ciclohexilanilina, el compuesto del título (0,073 g) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 15 %).

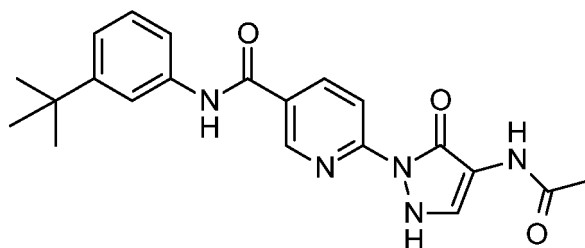
EM m/z: 394 (M+H)⁺

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,38 (1H, s a), 9,63 (1H, s a), 9,00 (1H, s), 8,63-8,44 (2H, m), 8,13 (1H, s a), 7,68 (2H, d, J = 9 Hz), 7,39 (2H, d, J = 9 Hz), 2,03 (3H, s), 1,29 (9H, s).

(Ejemplo 3)

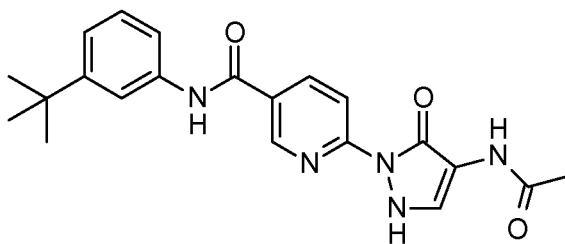
6-(4-Acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(3-terc-butilfenil)nicotinamida

[Fórmula 14]



(1) 6-(4-Acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(3-terc-butilfenil) nicotinamida

[Fórmula 15]



De acuerdo con los Ejemplos 1-(1), 1-(2) y 1-(3), pero usando 3-terc-butilanilina en lugar de 4-ciclohexilanilina, el compuesto del título (0,048 g) se obtuvo (rendimiento: 6,6 %).

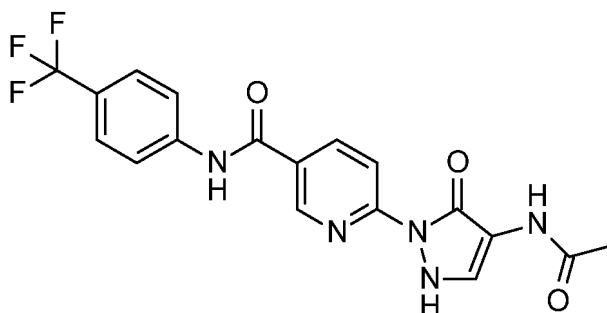
EM m/z: 394 (M+H)⁺

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,75 (1H, s a), 10,36 (1H, s), 9,61 (1H, s), 9,01 (1H, d, J = 2 Hz), 8,59 (1H, d, J = 8 Hz), 8,48 (1H, d, J = 8 Hz), 8,12 (1H, s), 7,77 (1H, t, J = 2 Hz), 7,66 (1H, d, J = 7 Hz), 7,30 (1H, t, J = 8 Hz), 7,17 (1H, d, J = 8 Hz), 2,03 (3H, s), 1,30 (9H, s).

(Ejemplo 4)

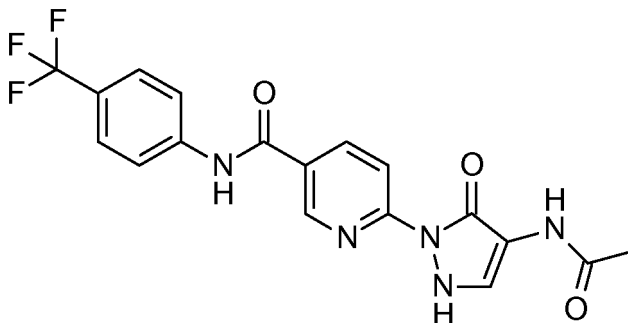
6-(4-Acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]nicotinamida

[Fórmula 16]



(1) 6-(4-Acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]nicotinamida

[Fórmula 17]



De acuerdo con los Ejemplos 1-(1), 1-(2) y 1-(3), pero usando 4-(trifluorometil)anilina en lugar de 4-ciclohexilanilina, el compuesto del título (0,096 g) se obtuvo (rendimiento: 4,3 %).

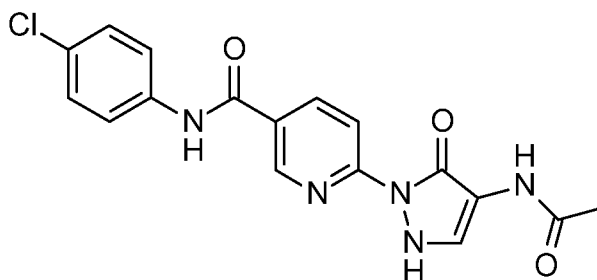
EM m/z: 406 (M+H)⁺

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,75 (1H, s a), 10,76 (1H, s), 9,61 (1H, s), 9,03-9,02 (1H, m), 8,59 (1H, s a), 8,50 (1H, dd, J = 9 Hz, 2 Hz), 8,11 (1H, s a), 8,02 (2H, d, J = 9 Hz), 7,76 (2H, d, J = 9 Hz), 2,03 (3H, s).

(Ejemplo 5)

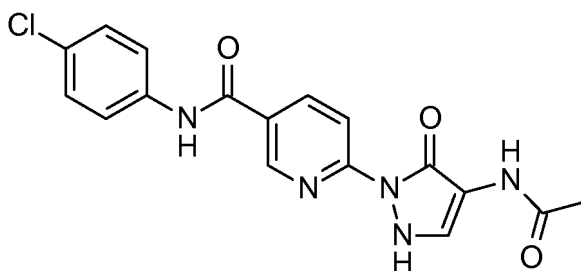
6-(4-Acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(4-clorofenil)nicotinamida

[Fórmula 18]



(1) 6-(4-Acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(4-clorofenil)nicotinamida

[Fórmula 19]

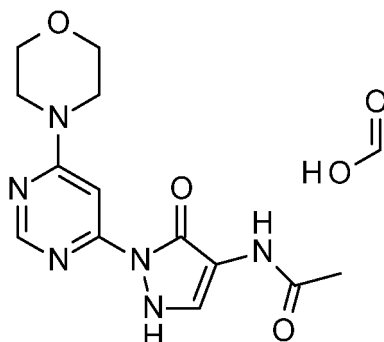


- 10 De acuerdo con los Ejemplos 1-(1), 1-(2) y 1-(3), pero usando 4-cloroanilina en lugar de 4-ciclohexilanilina, el compuesto del título (0,047 g) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento: 8,2 %).
EM m/z: 372 (M+H)⁺
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,75 (2H, s a), 10,55 (1H, s), 9,52 (1H, s), 9,00 (1H, d, J = 2 Hz), 8,59 (1H, d, J = 9 Hz), 8,47 (1H, d, J = 9 Hz), 8,13 (1H, s), 7,81 (2H, d, J = 9 Hz), 7,45 (2H, d, J = 9 Hz), 2,03 (3H, s).

15 (Ejemplo 6)

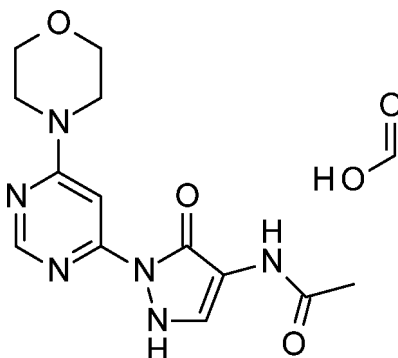
Formiato de N-[2-(6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida

[Fórmula 20]



(1) Formiato de N-[2-(6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida

[Fórmula 21]



De acuerdo con el Ejemplo 1-(3), pero usando 4-(6-hidrazinopirimidin-4-il)morfolina en lugar de N-(4-ciclohexilfenil)-6-hidrazinonicotinamida, el compuesto del título (0,11 g) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (rendimiento: 35 %).

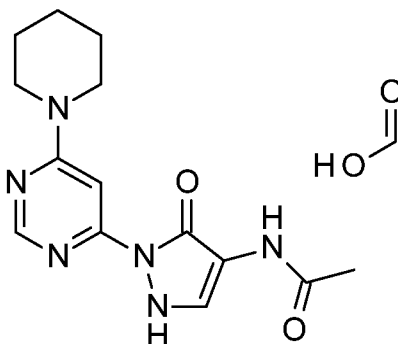
EM m/z: 305 (M+H)⁺

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,61 (1H, a), 9,48 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,05 (1H, a), 7,74 (1H, a), 3,80 - 3,44 (8H, m), 2,01 (3H, s).

(Ejemplo 7)

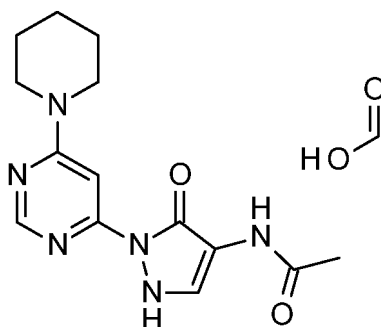
Formiato de N-[3-oxo-2-(6-piperidin-1-ilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida

[Fórmula 22]



(1) Formiato de N-[3-oxo-2-(6-piperidin-1-ilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida

[Fórmula 23]



De acuerdo con el Ejemplo 1-(3), pero usando 4-hidrazin-6-piperidin-1-ilpirimidina en lugar de N-(4-ciclohexilfenil)-6-hidrazinonicotinamida, el compuesto del título (0,085 g) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (rendimiento: 24 %).

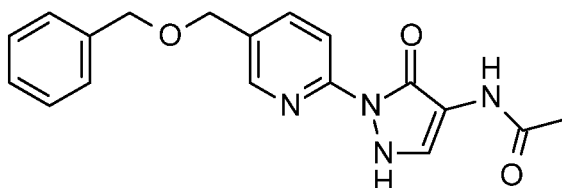
5 EM m/z: 303 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,61 (1H, a), 9,44 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,03 (1H, a), 7,75 (1H, a), 3,64 (4H, a), 2,00 (3H, s), 1,75 - 1,45 (6H, m).

(Ejemplo 8)

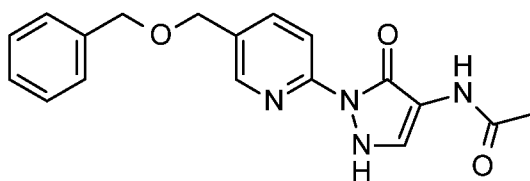
N-(2-{5-[(Benciloxi)metil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il) acetamida

[Fórmula 24]



10 (1) N-(2-{5-[(Benciloxi)metil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il) acetamida

[Fórmula 25]



De acuerdo con el Ejemplo 1-(3), pero usando 5-[(benciloxi)metil]-2-hidrazinopiridina en lugar de N-(4-ciclohexilfenil)-6-hidrazinonicotinamida, el compuesto del título (0,12 g) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 36 %).

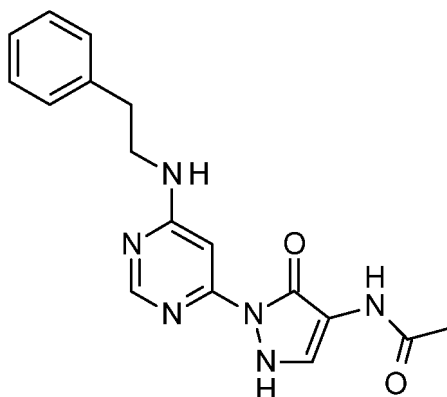
EM m/z: 339 (M+H)⁺

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,77 (1H, a), 9,57 - 9,46 (1H, m), 8,43 (1H, s), 8,33 (1H, a), 7,95 (2H, a), 7,41 - 7,27 (5H, m), 4,57 (2H, s), 4,56 (2H, s), 2,00 (3H, s).

(Ejemplo 9)

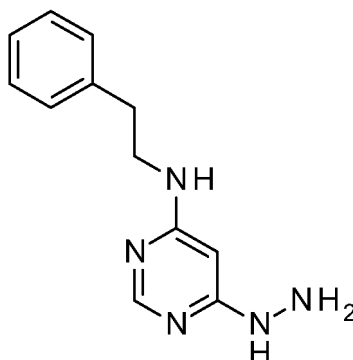
N-(3-Oxo-2-{6-[(2-feniletil)amino]pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il) acetamida

[Fórmula 26]



(1) 6-Hidrazin-N-(2-feniletil)pirimidin-4-amina

[Fórmula 27]

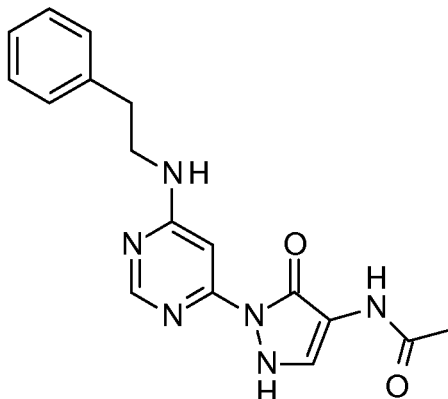


De acuerdo con el Ejemplo 1-(2), pero usando 6-cloro-N-(2-feniletil)pirimidin-4-amina (1,0 g) en lugar de 6-cloro-N-(4-ciclohexilfenil)nicotinamida, el compuesto del título (0,40 g) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco amarillento pálido (rendimiento: 41 %).

5 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,08 (1H, s), 7,36-7,29 (2H, m), 7,28-7,20 (3H, m), 6,07 (1H, s a), 5,69 (1H, s), 4,88 (1H, s a), 3,52 (2H, c, J = 7 Hz), 2,93 (2H, t, J = 7 Hz).

(2) N-(3-Oxo-2-{6-[(2-feniletil)amino]pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il) acetamida

[Fórmula 28]



10

De acuerdo con el Ejemplo 1-(3), pero usando 6-hidrazin-N-(2-feniletil)pirimidin-4-amina (0,18 g) en lugar de N-(4-ciclohexilfenil)-6-hidrazinonicotinamida, el compuesto del título (0,12 g) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 39 %).

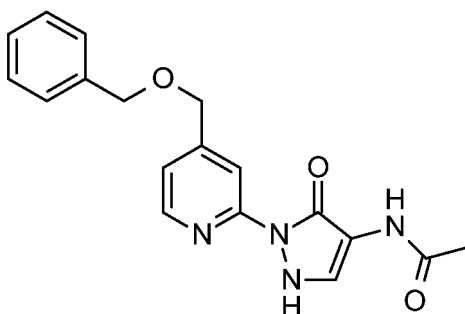
EM m/z: 339 (M+H)⁺

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,54 (1H, s a), 9,53 (1H, s a), 8,13-7,78 (2H, m), 7,51 (1H, s a), 7,36-7,11 (5H, m), 3,66-3,48 (2H, m), 2,92-2,78 (2H, m), 2,00 (3H, s).

(Ejemplo 10)

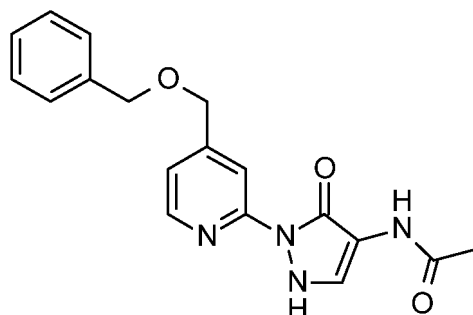
N-(2-{4-[(Benciloxi)metil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il) acetamida

[Fórmula 29]



5 (1) N-(2-{4-[(Benciloxi)metil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il) acetamida

[Fórmula 30]



De acuerdo con el Ejemplo 1-(3), pero usando 4-[(benciloxi)metil]-2-hidrazinopiridina en lugar de N-(4-ciclohexilfenil)-6-hidrazinonicotinamida, el compuesto del título (0,093 g) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 28 %).

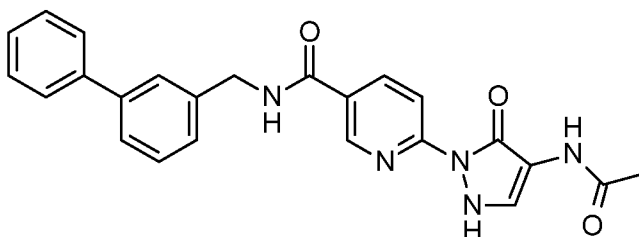
EM m/z: 339 (M+H)⁺

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,59 (1H, a), 9,61 - 9,52 (1H, m), 8,53 (1H, s), 8,41 (2H, d, J = 6 Hz), 8,05 (1H, a), 7,45 - 7,22 (5H, m), 4,68 (2H, s), 4,61 (2H, s), 2,02 (3H, s).

(Ejemplo 11)

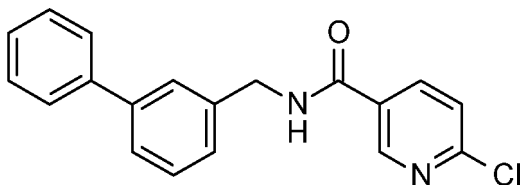
6-(4-Acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(bifenil-3-ilmetil)nicotinamida

[Fórmula 31]



(1) N-(Bifenil-3-ilmetil)-6-cloronicotinamida

[Fórmula 32]



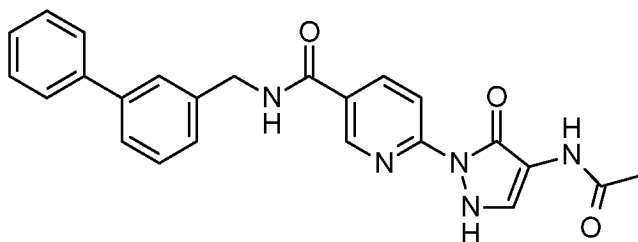
Se disolvieron ácido 6-cloronicotínico (0,29 g) y 1,1'-carbonilbis(1H-imidazol) (0,34 g) en N,N-dimetilformamida (5 ml), y la solución se calentó con agitación a 100 °C durante 45 minutos. La solución de reacción se llevó de nuevo a temperatura ambiente. Se añadieron a la misma 1-bifenil-3-ilmetanamina (0,37 g) y trietilamina (0,51 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas. Se añadió a la misma acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico. Después de la concentración a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Moritex Corporation, disolvente de elución: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (0,48 g) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 81 %).

EM m/z: 323 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,77 (1H, d, J = 2 Hz), 8,11 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7,60-7,54 (4H, m), 7,49-7,40 (4H, m), 7,39-7,33 (2H, m), 6,42 (1H, t, J = 5 Hz), 4,72 (2H, d, J = 5 Hz).

(2) 6-(4-Acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(bifenil-3-ilmetil)nicotinamida

[Fórmula 33]



De acuerdo con los Ejemplos 1-(2) y 1-(3), pero usando N-(bifenil-3-ilmetil)-6-cloronicotinamida en lugar de 6-cloro-N-(4-ciclohexilfenil)nicotinamida, el compuesto del título (0,11 g) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (rendimiento: 18 %).

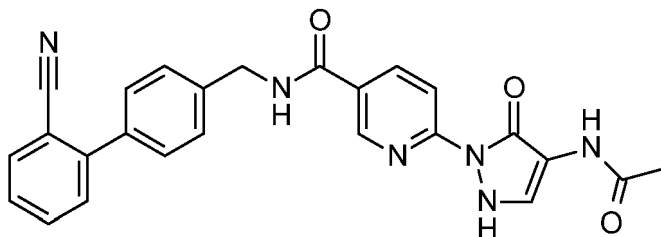
EM m/z: 428 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,72 (1H, s a), 9,60 (1H, s), 9,28 (1H, t, J = 5 Hz), 8,96 (1H, d, J = 2 Hz), 8,54 (1H, d, J = 9 Hz), 8,44 (1H, d, J = 9 Hz), 8,10 (1H, s), 7,68-7,60 (3H, m), 7,56 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7,51-7,41 (3H, m), 7,40-7,33 (2H, m), 4,60 (2H, d, J = 5 Hz), 2,02 (3H, s).

(Ejemplo 12)

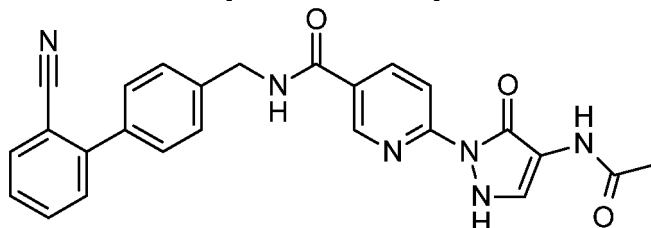
6-(4-Acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-[(2'-cianobifenil-4-ilmetil)]nicotinamida

[Fórmula 34]



(1) 6-(4-Acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-[(2'-cianobifenil-4-ilmetil)]nicotinamida

[Fórmula 35]



De acuerdo con los Ejemplos 11-(1) y 11-(2), pero usando 4'-(aminometil)bifenil-2-carbonitrilo en lugar de 1-bifenil-3-ilmetanamina, el compuesto del título (0,17 g) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (rendimiento: 34 %).

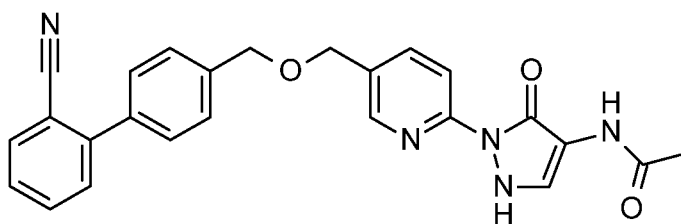
EM m/z: 453 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,75 (1H, s a), 9,62 (1H, s), 9,34 (1H, t, J = 5 Hz), 8,98 (1H, d, J = 2 Hz), 8,58-8,52 (1H, m), 8,47-8,42 (1H, m), 8,11 (1H, s a), 7,96 (1H, dd, J = 8 Hz, 1 Hz), 7,80 (1H, dt, J = 8 Hz, 1 Hz), 7,65-7,49 (6H, m), 4,61 (2H, d, J = 5 Hz), 2,02 (3H, s).

(Ejemplo 13)

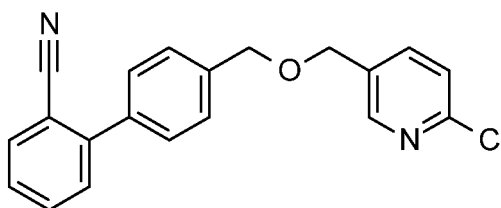
N-[2-(5-((2'-Cianobifenil-4-il)metoxi)metil)piridin-2-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida

[Fórmula 36]



(1) 4'-[[[(6-Cloropiridin-3-il)metoxi]metil]bifenil-2-carbonitrilo

[Fórmula 37]

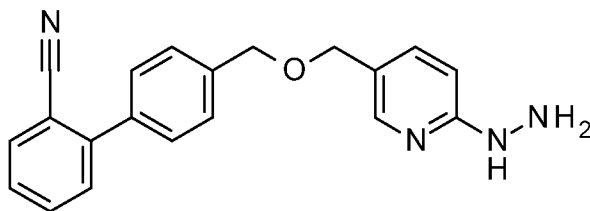


Se disolvió (6-cloropiridin-3-il)metanol (4,3 g) en tetrahidrofurano (150 ml), y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió a la misma hidruro sódico (63 %, 1,4 g) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Posteriormente, se añadió a la misma 4'-(bromometil)bifenil-2-carbonitrilo (9,0 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a 50 °C durante 19 horas. La solución de reacción se llevó de nuevo a temperatura ambiente, y se añadió a la misma una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Moritex Corporation, disolvente de elución: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (6,2 g) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 62 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,39 (1H, d, J = 2 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7,66 (1H, dt, J = 8 Hz, 2 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8 Hz), 7,45 (1H, dt, J = 8 Hz, 2 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8 Hz), 4,66 (2H, s), 4,60 (2H, s).

(2) 4'-[[[(6-Hidrazinopiridin-3-il)metoxi]metil]bifenil-2-carbonitrilo

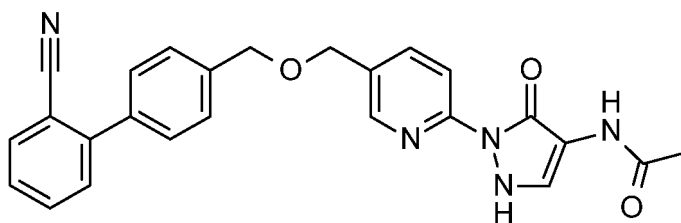
[Fórmula 38]



Se suspendieron 4'-[[6-cloropiridin-3-il]metoxi]metil]bifenil-2-carbonitrilo (1,7 g) y monohidrato de hidrazina (3 ml) en etanol (8 ml), y la suspensión se hizo reaccionar a 150 °C durante 2 horas usando un aparato de reacción de microondas (Biotage Ltd.). La solución de reacción se concentró a presión reducida, y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice-NH (Moritex Corporation, disolvente de elución: acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (0,90 g) en forma de un aceite de color amarillo (rendimiento: 56 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,13 (1H, d, J = 2 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8 Hz), 7,65 (1H, t, J = 9 Hz), 7,58-7,41 (7H, m), 6,73 (1H, d, J = 9 Hz), 4,60 (2H, s), 4,49 (2H, s).

(3) N-[2-(5-[(2'-Cianobifenil-4-il)metoxi]metil]piridin-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida

[Fórmula 39]



De acuerdo con el Ejemplo 1-(3), pero usando 4'-[[6-hidrazinopiridin-3-il]metoxi]metil]bifenil-2-carbonitrilo en lugar de N-(4-ciclohexilfenil)-6-hidrazinonicotinamida, el compuesto del título (0,11 g) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 5,5 %).

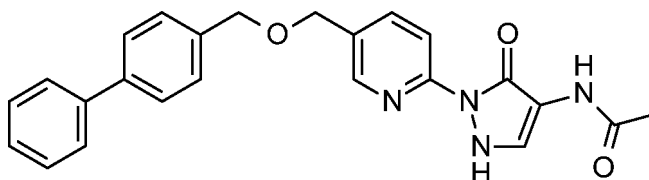
EM m/z: 440 (M+H)⁺

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,63 (1H, s), 9,59 (1H, s), 8,48 (1H, s a), 8,10-7,93 (2H, m), 7,80 (1H, t, J = 8 Hz), 7,66-7,50 (8H, m), 4,67 (2H, s), 4,65 (2H, s), 2,02 (3H, s).

(Ejemplo 14)

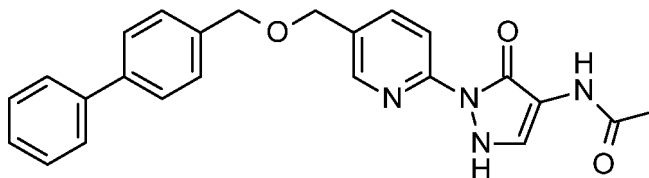
N-(2-{5-[(Bifenil-4-ilmetoxi)metil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il) acetamida

[Fórmula 40]



(1) N-(2-{5-[(Bifenil-4-ilmetoxi)metil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il) acetamida

[Fórmula 41]



De acuerdo con los Ejemplos 13-(1), 13-(2) y 13-(3), pero usando 4-(bromometil)bifenilo en lugar de 4'-(bromometil)bifenil-2-carbonitrilo, el compuesto del título (0,053 g) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (rendimiento: 37 %).

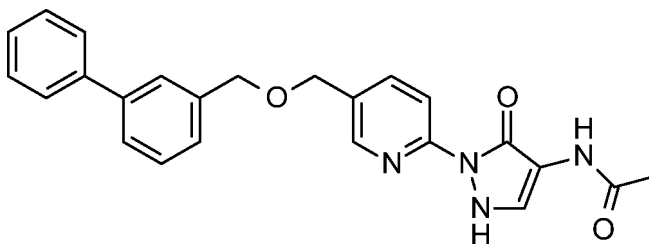
5 EM m/z: 415 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,62 (1H, s), 8,52 - 8,45 (2H, m), 8,10 - 7,96 (2H, m), 7,74 - 7,66 (4H, m), 7,53 - 7,45 (4H, m), 7,36 (1H, t, J = 8 Hz), 4,61 (4H, s), 2,01 (3H, s).

(Ejemplo 15)

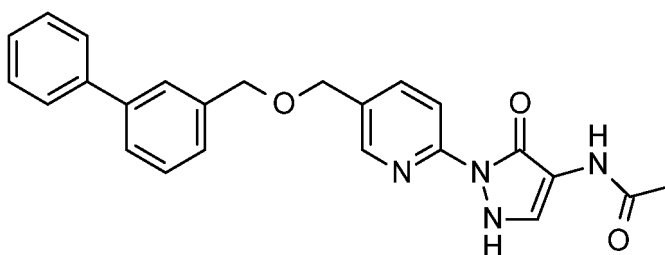
N-(2-{5-[(Bifenil-3-ilmetoxi)metil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il) acetamida

[Fórmula 42]



10 (1) N-(2-{5-[(Bifenil-3-ilmetoxi)metil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetamida

[Fórmula 43]



De acuerdo con los Ejemplos 13-(1), 13-(2) y 13-(3), pero usando 3-(bromometil)bifenilo en lugar de 4'-(bromometil)bifenil-2-carbonitrilo, el compuesto del título (0,14 g) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (rendimiento: 19 %).

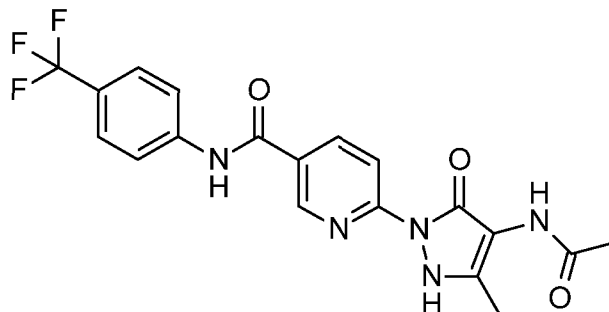
EM m/z: 415 (M+H)⁺

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,58 (1H, s), 8,47-8,45 (2H, m), 8,09-7,95 (2H, m), 7,69-7,58 (5H, m), 7,50-7,45 (3H, m), 7,40-7,35 (2H, m), 4,65 (2H, s), 4,63 (2H, s), 2,01 (3H, s).

(Ejemplo 16)

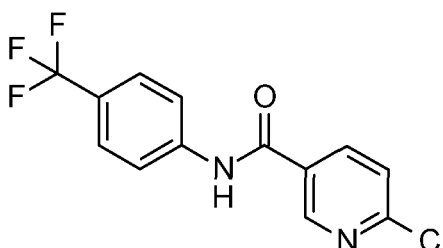
6-(4-Acetamido-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]nicotinamida

[Fórmula 44]



(1) 6-Cloro-N-[4-(trifluorometil)fenil]nicotinamida

[Fórmula 45]



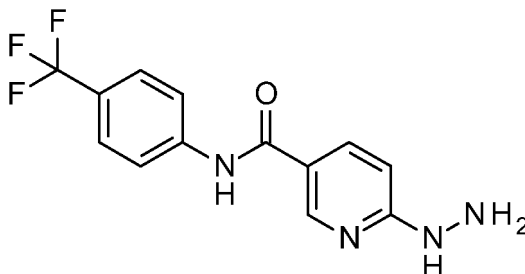
Se disolvió cloruro de 6-cloronicotinoilo (0,83 g) en tolueno (15 ml), y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió a la misma 4-(trifluorometil)anilina (1,6 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. Se añadió a la misma, acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y agua y se secó sobre sulfato sódico. Después de la concentración a presión reducida, el sólido obtenido se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico. El sólido se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,88 g) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 29 %).

EM m/z: 301 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,88 (1H, d, J = 2 Hz), 8,20 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7,86 (1H, s a), 7,78 (2H, d, J = 9 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8 Hz), 7,51 (2H, d, J = 9 Hz).

(2) 6-Hidrazin-N-[4-(trifluorometil)fenil]nicotinamida

[Fórmula 46]



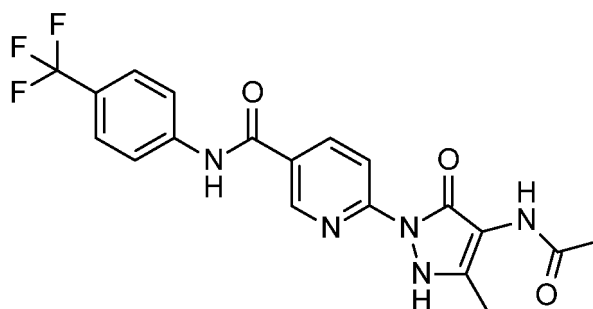
Se suspendieron 6-cloro-N-[4-(trifluorometil)fenil]nicotinamida (0,49 g) y monohidrato de hidrazina (4 ml) en etanol (8 ml) y la suspensión se calentó a reflujo durante 15 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y después, el sólido obtenido se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo. El sólido se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,31 g) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 64 %).

EM m/z: 297 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,26 (1H, s), 8,66 (1H, d, J = 2 Hz), 8,26 (1H, s a), 8,02 (1H, dd, J = 9 Hz, 2 Hz), 7,98 (2H, d, J = 8 Hz), 7,70 (2H, d, J = 8 Hz), 6,76 (1H, d, J = 9 Hz), 4,38 (2H, s a).

(3) 6-(4-Acetamido-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]nicotinamida

[Fórmula 47]



Se suspendieron 6-hidrazin-N-[4-(trifluorometil)fenil]nicotinamida (0,31 g) y 2-acetamido-3-oxobutanoato de etilo (0,24 g) en etanol (25 ml) y la suspensión se calentó a reflujo durante 23 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el sólido obtenido se recogió por filtración y se lavó con etanol. El sólido se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,20 g) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 46 %).

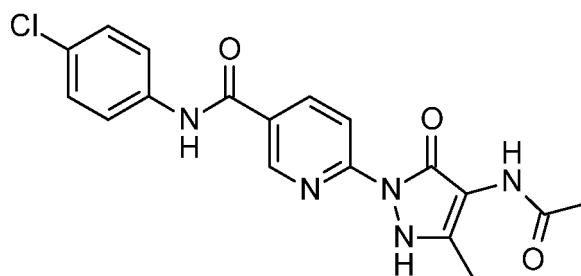
5 EM m/z: 420 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,13 (1H, s a), 10,74 (1H, s), 8,99 (2H, m), 8,59-8,42 (2H, m), 8,00 (2H, d, J = 8 Hz), 7,76 (2H, d, J = 8 Hz), 2,09 (3H, s), 1,90 (3H, s).

(Ejemplo 17)

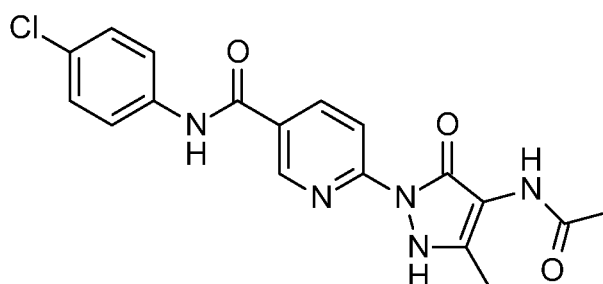
6-(4-Acetamido-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(4-clorofenil)nicotinamida

[Fórmula 48]



10 (1) 6-(4-Acetamido-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(4-clorofenil)nicotinamida

[Fórmula 49]



De acuerdo con los Ejemplos 16-(1), 16-(2) y 16-(3), pero usando 4-cloroanilina en lugar de 4-(trifluorometil)anilina, el compuesto del título (0,21 g) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 17 %).

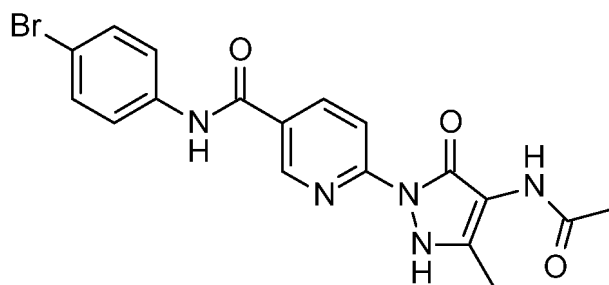
EM m/z: 386 (M+H)⁺

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,12 (1H, s a), 10,53 (1H, s), 8,95 (2H, m), 8,54 (1H, d, J = 9 Hz), 8,43 (1H, d, J = 8 Hz), 7,80 (2H, d, J = 8 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8 Hz), 2,09 (3H, s), 1,98 (3H, s).

(Ejemplo 18)

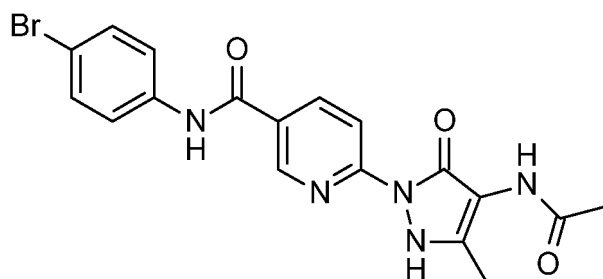
6-(4-Acetamido-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(4-bromofenil)nicotinamida

[Fórmula 50]



(1) 6-(4-Acetamido-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(4-bromofenil)nicotinamida

[Fórmula 51]



De acuerdo con los Ejemplos 16-(1), 16-(2) y 16-(3), pero usando 4-bromoanilina en lugar de 4-(trifluorometil)anilina, el compuesto del título (0,24 g) se obtuvo en forma de un sólido de color rojo pálido (rendimiento: 31 %).

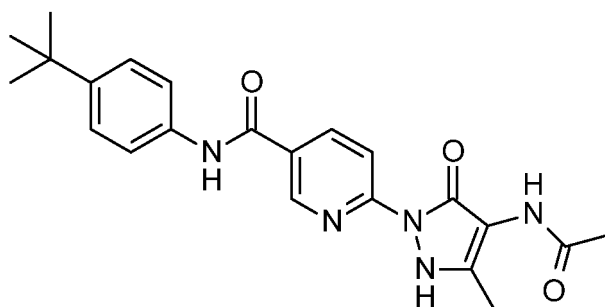
EM m/z: 430 (M+H)⁺

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,12 (1H, s a), 10,53 (1H, s), 8,97 (2H, m), 8,54 (1H, d, J = 9 Hz), 8,43 (1H, d, J = 8 Hz), 7,75 (2H, d, J = 8 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8 Hz), 2,09 (3H, s), 1,98 (3H, s).

(Ejemplo 19)

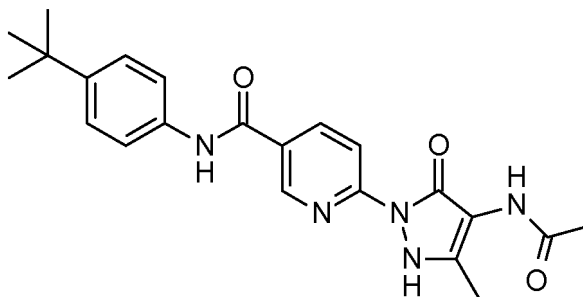
6-(4-Acetamido-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(4-terc-butilfenil)nicotinamida

[Fórmula 52]



(1) 6-(4-Acetamido-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(4-terc-butilfenil)nicotinamida

[Fórmula 53]



De acuerdo con los Ejemplos 16-(1), 16-(2) y 16-(3), pero usando 4-terc-butilanilina en lugar de 4-(trifluorometil)anilina, el compuesto del título (0,57 g) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 29 %).

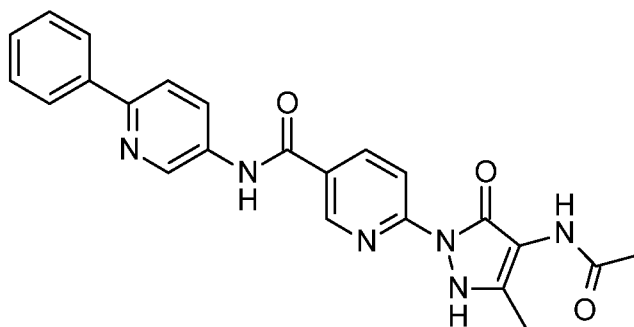
5 EM m/z: 408 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,11 (1H, s a), 10,35 (1H, s), 8,96 (2H, m), 8,53 (1H, d, J = 9 Hz), 8,44 (1H, d, J = 8 Hz), 7,67 (2H, d, J = 8 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8 Hz), 2,09 (3H, s), 1,98 (3H, s), 1,29 (9H, s).

(Ejemplo 20)

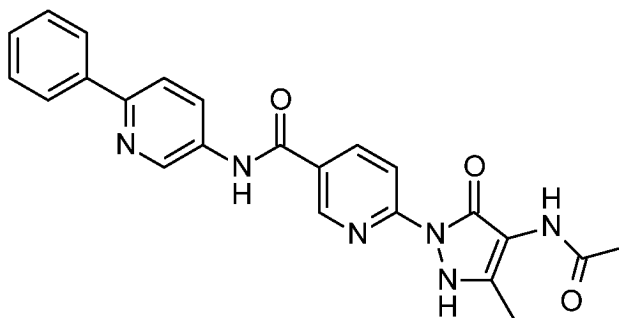
6-(4-Acetamido-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(6-fenilpiridin-3-il)nicotinamida

[Fórmula 54]



10 (1) 6-(4-Acetamido-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(6-fenilpiridin-3-il)nicotinamida

[Fórmula 55]



De acuerdo con los Ejemplos 16-(1), 16-(2) y 16-(3), pero usando 6-fenilpiridin-3-amina en lugar de 4-(trifluorometil)anilina, el compuesto del título (0,24 g) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 37 %).

EM m/z: 429 (M+H)⁺

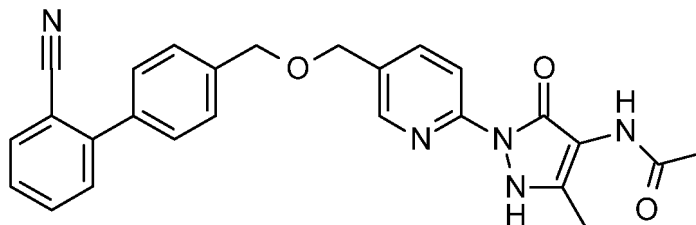
15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,14 (1H, s a), 10,72 (1H, s), 9,05-8,96 (3H, m), 8,56 (1H, d, J = 9 Hz), 8,49 (1H, d, J = 8 Hz), 8,29 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 8,09 (2H, d, J = 7 Hz), 8,03 (1H, d, J = 9 Hz), 7,50 (2H, t, J = 7 Hz), 7,42

(1H, t, J = 7 Hz), 2,10 (3H, s), 1,98 (3H, s).

(Ejemplo 21)

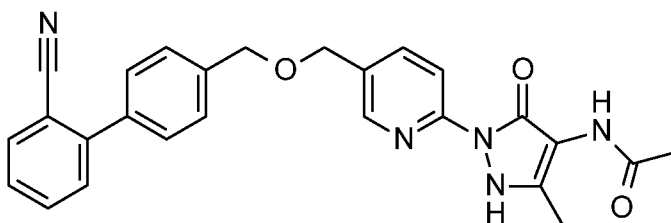
N-[2-(5-[[2'-(Cianobifenil-4-il)metoxi]metil]piridin-2-il)-5-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida

[Fórmula 56]



(1) N-[2-(5-[[2'-(Cianobifenil-4-il)metoxi]metil]piridin-2-il)-5-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida

[Fórmula 57]



- 5 De acuerdo con el Ejemplo 16-(3), pero usando 4'-[[6-hidrazinopiridin-3-il)metoxi]metil]bifenil-2-carbonitrilo en lugar de 6-hidrazin-N-[4-(trifluorometil)fenil]nicotinamida, el compuesto del título (0,91 g) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 74 %).

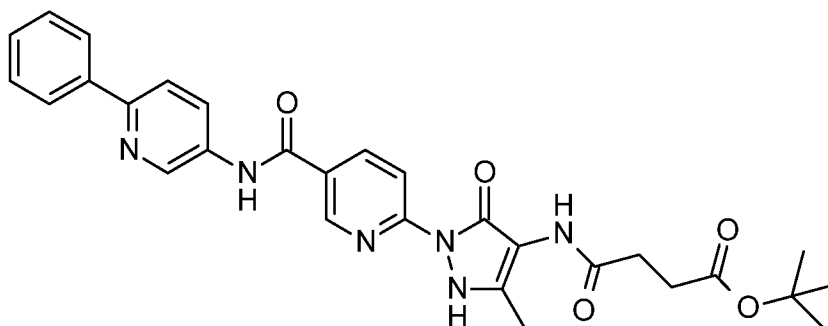
EM m/z: 454 (M+H)⁺

- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,95 (1H, s), 8,94 (1H, s), 8,45 (1H, d, J = 2 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 6 Hz, 2 Hz), 7,80 (1H, dt, J = 6 Hz, 2 Hz), 7,66-7,50 (8H, m), 4,67 (2H, s), 4,65 (2H, s), 2,06 (3H, s), 1,97 (3H, s).

(Ejemplo 22)

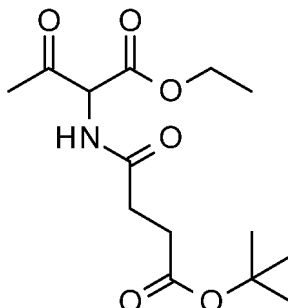
4-[(5-Metil-3-oxo-2-{5-[(6-fenilpiridil-3-il)carbamoil]piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)amino]-4-oxobutanoato de terc-butilo

[Fórmula 58]



(1) 2-[(4-terc-Butoxi-4-oxobutanoil)amino]-3-oxobutanoato de etilo

[Fórmula 59]



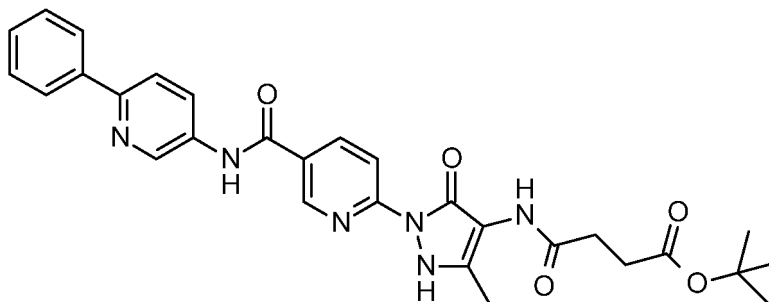
Se disolvieron ácido 4-terc-butoxi-4-oxobutanoico (1,7 g) y N-metilmorfolina (1,1 ml) en tetrahidrofurano (60 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió a la misma cloroformato de isobutilo (1,3 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Una solución de clorhidrato de 2-amino-3-oxobutanoato de etilo (1,8 g) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se añadió a la misma y la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos. Después, se añadió a la misma N-metilmorfolina (1,1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió a la solución de reacción acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Moritex Corporation, disolvente de elución: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (2,2 g) en forma de un aceite de color amarillo (rendimiento: 72 %).

EM m/z: 300 (M-H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,79 (1H, d, J = 6 Hz), 5,23 (1H, d, J = 6 Hz), 4,27 (2H, c, J = 7 Hz), 2,62-2,50 (4H, m), 2,38 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,31 (3H, t, J = 7 Hz).

(2) 4-[(5-Metil-3-oxo-2-{5-[(6-fenilpiridil-3-il)carbamoil]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)amino]-4-oxobutanoato de terc-butilo

[Fórmula 60]



De acuerdo con los Ejemplos 16-(1), 16-(2) y 16-(3), pero usando 6-fenilpiridin-3-amina en lugar de 4-(trifluorometil)anilina y 2-[(4-terc-butoxi-4-oxobutanoil)amino]-3-oxobutanoato de etilo en lugar de 2-acetamido-3-oxobutanoato de etilo, el compuesto del título (0,24 g) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 30 %).

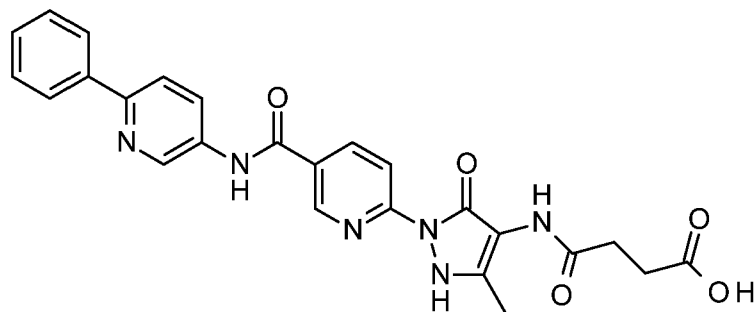
EM m/z: 543 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,14 (1H, s a), 10,72 (1H, s), 9,05-8,99 (3H, m), 8,57 (1H, d, J = 9 Hz), 8,48 (1H, d, J = 8 Hz), 8,29 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 8,09 (2H, d, J = 7 Hz), 8,02 (1H, d, J = 9 Hz), 7,49 (2H, t, J = 7 Hz), 7,42 (1H, t, J = 7 Hz), 2,54-2,46 (4H, m), 2,08 (3H, s), 1,40 (9H, s).

(Ejemplo 23)

Ácido 4-[(5-metil-3-oxo-2-{5-[(6-fenilpiridil-3-il)carbamoil]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)amino]-4-oxobutanoico

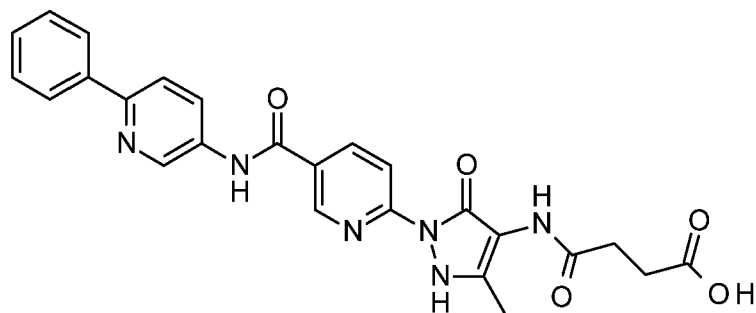
[Fórmula 61]



(1) Ácido
oxobutanoico

4-[(5-metil-3-oxo-2-{5-[(6-fenilpiridil-3-il)carbamoil]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)amino]-4-

[Fórmula 62]



Se disolvió 4-[(5-metil-3-oxo-2-{5-[(6-fenilpiridil-3-il)carbamoil]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)amino]-4-oxobutanoato de terc-butilo (0,054 g) en diclorometano (10 ml). A la solución, se le añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 20 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el pH del residuo se ajustó a pH 6 mediante la adición de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. El sólido obtenido se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,047 g) en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento: 97 %).

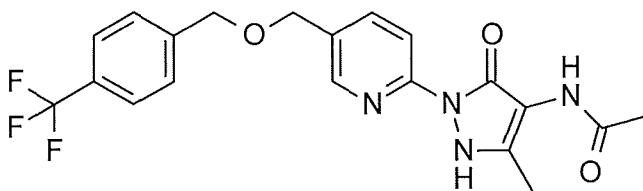
EM m/z: 487 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,73 (1H, s), 9,05-8,99 (3H, m), 8,57-8,44 (2H, m), 8,29 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 8,09 (2H, d, J = 7 Hz), 8,02 (1H, d, J = 9 Hz), 7,49 (2H, t, J = 7 Hz), 7,43 (1H, t, J = 7 Hz), 2,51 (4H, s), 2,07 (3H, s).

(Ejemplo 24)

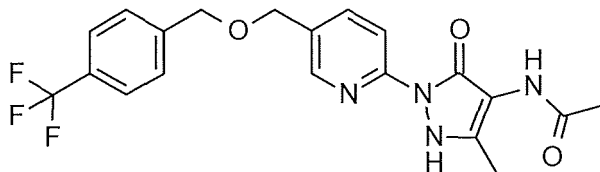
N-{5-Metil-3-oxo-2-[5-({ 4-(trifluorometil)bencil}oxi)metil]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il}acetamida

[Fórmula 63]



(1) N-{5-Metil-3-oxo-2-[5-({ 4-(trifluorometil)bencil}oxi)metil]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il}acetamida

[Fórmula 64]



De acuerdo con los Ejemplos 13-(1), 13-(2) y 16-(3), pero usando 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno en lugar de 4'-(bromometil)bifenil-2-carbonitrilo, el compuesto del título (0,11 g) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 19 %).

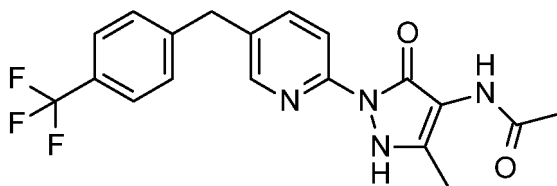
5 EM m/z: 421 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,97 (1H, s), 8,96 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 8 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8 Hz), 4,68 (2H, s), 4,61 (2H, s), 2,06 (3H, s), 1,97 (3H, s).

(Ejemplo 25)

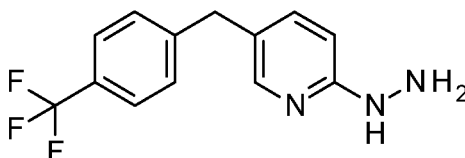
N-(5-Metil-3-oxo-2-[5-[4-(trifluorometil)bencil]piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetamida

[Fórmula 65]



10 (1) 2-Hidrazinil-5-[4-(trifluorometil)bencil]piridina

[Fórmula 66]

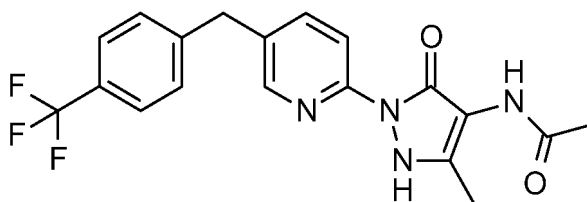


De acuerdo con el Ejemplo 13-(2), pero usando 2-cloro-5-[4-(trifluorometil)bencil]piridina en lugar de 4'-{[(6-cloropiridin-3-il)metoxi]metil}bifenil-2-carbonitrilo, el compuesto del título (0,41 g) se obtuvo (rendimiento: 47 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,01 (1H, s), 7,54 (1H, d, J = 8 Hz), 7,31-7,24 (5H, m), 6,68 (1H, d, J = 8 Hz), 5,73 (1H, s a), 3,91 (2H, s), 3,82 (2H, s a).

15 (2) N-(5-Metil-3-oxo-2-[5-[4-(trifluorometil)bencil]piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetamida

[Fórmula 67]



De acuerdo con el Ejemplo 16-(3), pero usando 2-hidrazinil-5-[4-(trifluorometil)bencil]piridina en lugar de 6-hidrazin-N-[4-(trifluorometil)fenil]nicotinamida, el compuesto del título (0,057 g) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 9,5 %).

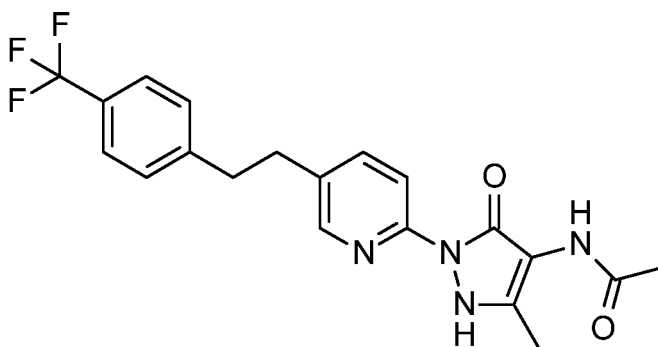
EM m/z: 391 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,91 (1H, s), 8,94 (1H, s), 8,40 (1H, s), 8,34 (1H, m), 7,80 (1H, m), 7,68 (2H, d, J = 8 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8 Hz), 4,10 (2H, s), 2,05 (3H, s), 1,96 (3H, s).

(Ejemplo 26)

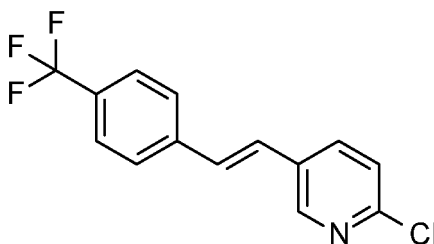
5 N-[5-Metil-3-oxo-2-(5-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida

[Fórmula 68]



(1) 2-Cloro-5-((E)-2-[4-(trifluorometil)fenil]etenil}piridina

[Fórmula 69]

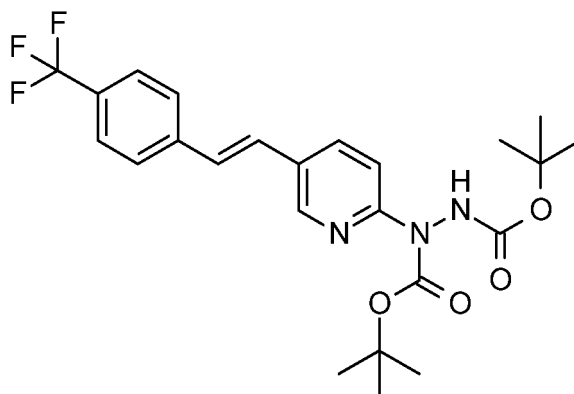


Se disolvieron bromuro de trifenil[4-(trifluorometil)bencil]fosfonio (6,4 g) y 6-cloropiridin-3-carboxaldehído (1,8 g) en etanol (120 ml). A la solución, se le añadió terc-butóxido sódico (1,2 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y se añadió acetato de etilo al residuo. La
10 capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Yamazen Corporation, disolvente de elución: hexano/acetato de etilo). El sólido obtenido se lavó con hexano para obtener el compuesto del título (0,89 g) (rendimiento: 25 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,51 (1H, d, J = 2 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7,67-7,59 (4H, m), 7,35 (1H, d, J = 8 Hz), 7,15 (1H, s), 7,14 (1H, s).

(2) 1-((E)-2-[4-(Trifluorometil)fenil]etenil}piridin-2-il)hidrazin-1,2-dicarbonato de di-terc-butilo

[Fórmula 70]



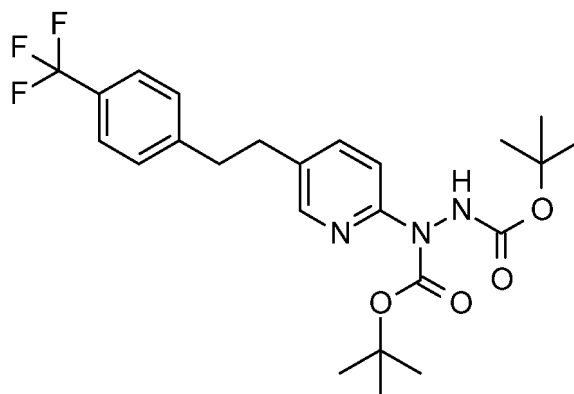
Se disolvió 2-cloro-5-((E)-2-[4-(trifluorometil)fenil]etenil]piridina (0,77 g) en tolueno (15 ml). A la solución, se añadieron hidrazin-1,2-dicarbonato de di-terc-butilo (0,63 g), complejo tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,20 g), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,18 g) y carbonato de cesio (2,7 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 100 °C durante 24 horas. Se retiró por filtración materia insoluble a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Moritex Corporation, disolvente de elución: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (0,72 g) (rendimiento: 55 %).

EM m/z: 480 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,48 (1H, d, J = 2 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8 Hz), 7,61 (4H, s), 7,12 (1H, s), 7,11 (1H, s), 7,00 (1H, s a), 1,54 (9H, s), 1,48 (9H, s).

(3) 1-(5-{2-[4-(Trifluorometil)fenil]etil}piridin-2-il)hidrazin-1,2-dicarbonato de di-terc-butilo

[Fórmula 71]

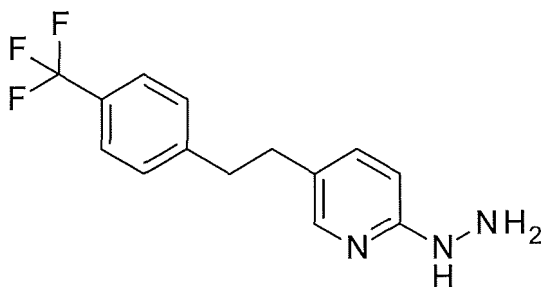


Se disolvió 1-(5-((E)-2-[4-(trifluorometil)fenil]etenil]piridin-2-il)hidrazin-1,2-dicarbonato de di-terc-butilo (0,40 g) en acetato de etilo (20 ml). A la solución, se le añadió paladio-carbono, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se retiró por filtración materia insoluble a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Yamazen Corporation, disolvente de elución: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (0,32 g) (rendimiento: 81 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,15 (1H, d, J = 2 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8 Hz), 7,53 (2H, d, J = 10 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7,25 (2H, d, J = 10 Hz), 6,99 (1H, s a), 3,00-2,86 (4H, m), 1,52 (9H, s), 1,47 (9H, s).

(4) 2-Hidrazinil-5-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}piridina

[Fórmula 72]



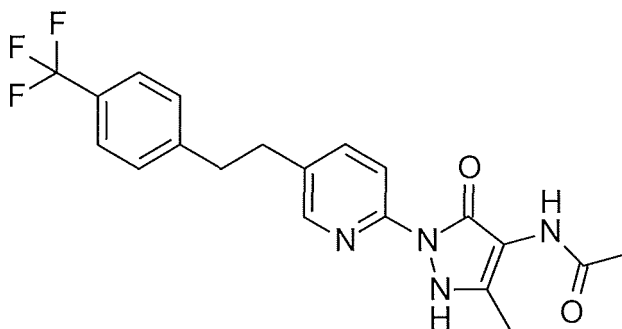
Se disolvió 1-(5-(2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piridin-2-il)hidrazin-1,2-dicarbonato de di-terc-butilo (0,44 g) en una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 N, 10 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice-NH (Moritex Corporation, disolvente de elución: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (0,26 g) (rendimiento: 74 %).

EM m/z: 282 (M+H)⁺

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,90 (1H, d, J = 2 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8 Hz), 7,29-7,22 (3H, m), 6,65 (1H, d, J = 9 Hz), 5,71 (1H, s a), 3,78 (2H, s a), 2,95-2,90 (2H, m), 2,85-2,80 (2H, m).

(5) N-[5-Metil-3-oxo-2-(5-(2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida

[Fórmula 73]



De acuerdo con el Ejemplo 16-(3), pero usando 2-hidrazinil-5-(2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piridina en lugar de 1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)hidrazin-1,2-dicarbonato de di-terc-butilo, el compuesto del título (0,15 g) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 56 %).

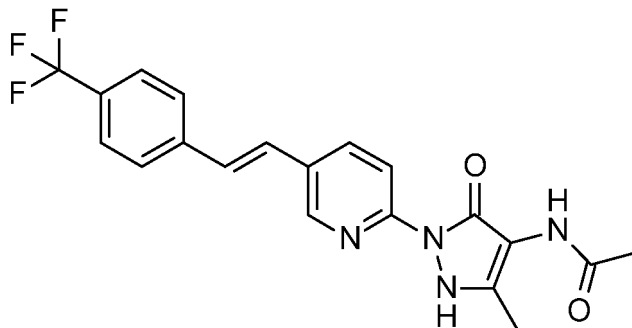
EM m/z: 405 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,88 (1H, s a), 8,92 (1H, s), 8,32 (1H, d, J = 7 Hz), 8,20 (1H, d, J = 2 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 7 Hz, 2 Hz), 7,64 (2H, d, J = 9 Hz), 7,44 (2H, d, J = 9 Hz), 3,05-2,92 (4H, m), 2,04 (3H, s), 1,96 (3H, s).

(Ejemplo 27)

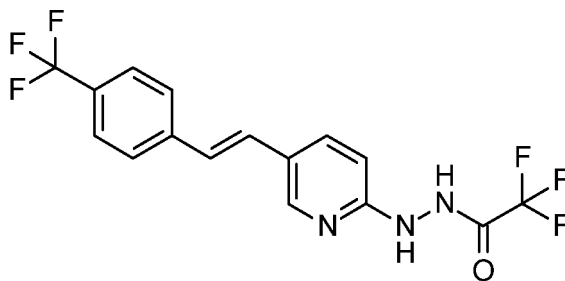
N-[5-Metil-3-oxo-2-(5-((E)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etenil)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida

[Fórmula 74]



(1) 2,2,2-Trifluoro-N-(5-((E)-2-[4-(trifluorometil)fenil]etenil)piridin-2-il)acetohidrazida

[Fórmula 75]



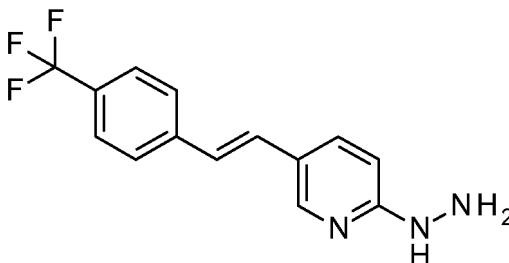
Se disolvió 1-(5-((E)-2-[4-(trifluorometil)fenil]etenil)piridin-2-il)hidrazin-1,2-dicarbonato de di-terc-butilo (0,32 g) en diclorometano (10 ml). A la solución, se le añadió ácido trifluoroacético (3 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 17 horas. Después de la concentración a presión reducida, se añadió al residuo una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. El sólido obtenido se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,18 g) (rendimiento: 71 %).

EM m/z: 376 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,54 (1H, s a), 9,15 (1H, s a), 8,22 (1H, s), 7,94 (1H, d, J = 9 Hz), 7,79-7,68 (4H, m), 7,34 (1H, d, J = 17 Hz), 7,17 (1H, d, J = 17 Hz), 6,78 (1H, d, J = 9 Hz).

(2) 2-Hidrazinil-5-((E)-2-[4-(trifluorometil)fenil]etenil)piridina

[Fórmula 76]



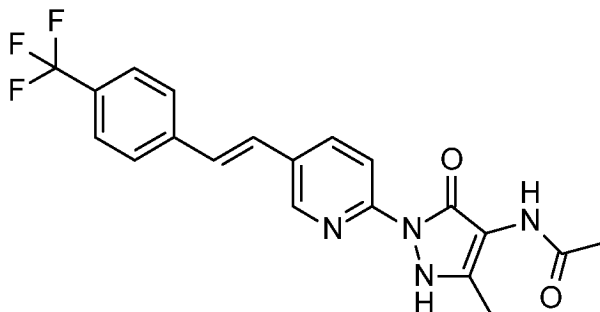
Se disolvió 2,2,2-trifluoro-N-(5-((E)-2-[4-(trifluorometil)fenil]etenil)piridin-2-il)acetohidrazida (0,17 g) en etanol (5 ml). A la solución, se le añadió ácido clorhídrico concentrado (1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice-NH (Moritex Corporation, disolvente de elución: acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (0,079 g) (rendimiento: 63 %).

EM m/z: 280 (M+H)⁺

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,23 (1H, d, J = 2 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 9 Hz, 2 Hz), 7,61-7,54 (4H, m), 7,09 (1H, d, J = 16 Hz), 6,95 (1H, d, J = 16 Hz), 6,76 (1H, d, J = 9 Hz), 5,91 (1H, s a), 3,88 (2H, s a).

(3) N-[5-Metil-3-oxo-2-(5-((E)-2-[4-(trifluorometil)fenil]etenil)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida

[Fórmula 77]



De acuerdo con el Ejemplo 16-(3), pero usando 2-hidrazinil-5-((E)-2-[4-(trifluorometil)fenil]etenil)piridina en lugar de 6-hidrazin-N-[4-(trifluorometil)fenil]nicotinamida, el compuesto del título (0,054 g) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 47 %).

5 EM m/z: 403 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,01 (1H, s a), 8,95 (1H, s a), 8,65 (1H, s), 8,45 (1H, d, J = 8 Hz), 8,27 (1H, d, J = 8 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8 Hz), 7,76 (2H, d, J = 8 Hz), 7,55-7,40 (2H, m), 2,07 (3H, s), 1,98 (3H, s).

(Ejemplos de formulación)

Ejemplo de formulación 1 (Inyección)

10 El 1,5 % en peso de un compuesto de los Ejemplos, se agita en un 10 % en volumen de propilenglicol, después se ajusta a un volumen fijo con agua para inyección y posteriormente se esteriliza para obtener una inyección.

Ejemplo de formulación 2 (Cápsula dura)

15 Se mezclan 100 mg de un compuesto en polvo de los Ejemplos, 128,7 mg de lactosa, 70 mg de celulosa y 1,3 mg de estearato de magnesio, y se pasan a través de un tamiz de malla 60, y posteriormente los polvos resultantes se ponen en 250 mg de la cápsula de gelatina n.º 3 para obtener cápsulas.

Ejemplo de formulación 3 (Comprimido)

Se mezclan 100 mg de un compuesto en polvo de los Ejemplos, 124 mg de lactosa, 25 mg de celulosa y 1 mg de estearato de magnesio, y se comprimen con una máquina de fabricación de comprimidos para obtener comprimidos que tienen cada uno 250 mg. Esta tableta puede recubrirse con azúcar según sea necesario.

20 (Ejemplo de ensayo)

La utilidad (actividad farmacológica) de los compuestos de la presente invención se confirmó mediante la prueba indicada a continuación.

25 La actividad de inducción de eritropoyetina (EPO) *in vitro* de los compuestos de ensayo, se evaluó usando la línea celular Hep3B derivada de cáncer de hígado humano (ATCC, Manassas, VA). Las células Hep3B se cultivaron durante la noche a 37 °C en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) en presencia de suero bovino fetal al 10 % (FBS) (placa de 24 pocillos, 1,0 x 10⁵ células/pocillo). Después de reemplazar con DMEM fresco (+ 10% de FBS) que contiene un compuesto de prueba disuelto en dimetilsulfóxido al 0,5 % (DMSO) (preparado a una concentración de 12,5 mM) o un control de disolvente (DMSO al 0,5 %), las células se cultivaron durante 32 horas a 37 °C. Después de recuperar el sobrenadante del cultivo, se cuantificó la concentración de EPO en el sobrenadante del cultivo usando kits ELISA de EPO humana (StemCell Technologies). La concentración de EPO obtenida usando cada compuesto de ensayo se expresó como un múltiplo de la concentración de EPO obtenida usando el control.

30 Los resultados se muestran en la Tabla 1. Los compuestos de la presente invención o sales farmacológicamente aceptables de los mismos demostraron una capacidad superior para producir EPO, y son útiles como medicamentos para el tratamiento o la profilaxis de la anemia.

35

[Tabla 1]

Compuestos de ensayo	Concentración de EPO (múltiple)
Control (DMSO al 0,5 %)	1
Ejemplo 1	37
Ejemplo 2	36

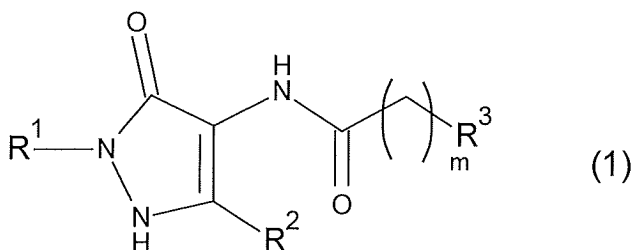
Ejemplo 3	17
Ejemplo 4	17
Ejemplo 5	12
Ejemplo 6	13
Ejemplo 7	29
Ejemplo 8	26
Ejemplo 9	6,1
Ejemplo 10	23
Ejemplo 11	41
Ejemplo 12	2,8
Ejemplo 13	29
Ejemplo 14	22
Ejemplo 15	24
Ejemplo 16	3,4
Ejemplo 17	4,3
Ejemplo 18	3,3
Ejemplo 19	13
Ejemplo 20	3,7
Ejemplo 21	20
Ejemplo 22	1,9
Ejemplo 23	2,7
Ejemplo 24	22
Ejemplo 25	16
Ejemplo 26	22
Ejemplo 27	2,7

Aplicabilidad industrial

Los compuestos de la presente invención o sales farmacológicamente aceptables de los mismos tienen una actividad mejoradora de la producción de EPO superior, y son útiles para enfermedades o similares causados por la disminución de EPO. Específicamente, , los compuestos de la presente invención o sus sales farmacológicamente aceptables son útiles como medicamentos para la profilaxis y/o el tratamiento de anemia, preferentemente anemia nefrogénica, anemia de prematuridad, anemia incidental a enfermedades crónicas, anemia incidental a quimioterapia de cáncer, anemia cancerosa, anemia asociada a la inflamación, o anemia incidental a la insuficiencia cardíaca congestiva, más preferentemente anemia incidental a la enfermedad renal crónica, y también se puede usar como medicamentos para la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad cerebrovascular isquémica o similares.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1):



o una sal farmacológicamente aceptable del mismo,
en la que

R^1 representa un grupo representado por $-Q^1$, $-Q^1-X-Q^2$, o $-Q^1-X-Q^2-Y-Q^3$;

Q^1 representa un grupo heterocíclico aromático, monocíclico o bicíclico que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo sustituyente α ;

el grupo sustituyente α representa el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_6 , un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_7 y un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros;

Q^2 representa un grupo de anillo de hidrocarburo aromático que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente β , o un grupo heterocíclico aromático monocíclico que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente β ;

el grupo sustituyente β representa el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_6 , un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_7 y un grupo ciano;

Q^3 representa un grupo de anillo de hidrocarburo aromático que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente γ , o un grupo heterocíclico aromático monocíclico que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente γ ;

el grupo sustituyente γ representa el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_6 , un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_7 y un grupo ciano;

X representa un enlace sencillo, $-(CH_2)_n-$, $-CH=CH-$, $-CONH-$, $-NHCO-$, $-CONHCH_2-$, $-NHCOCH_2-$, $-CH_2NHCO-$, $-CH_2CONH-$, $-SO_2NH-$, $-CH_2OCH_2-$ o $-NHCH_2CH_2-$;

Y representa un enlace sencillo, $-O-$, $-(CH_2)_n-$ u $-O-(CH_2)_n-$;

m y n cada uno representan independientemente un número entero de 1 a 3;

R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 ; y

R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcóxicarbonilo C_1-C_6 , un grupo carboxi, un grupo de anillo de hidrocarburo aromático o un grupo heterocíclico aromático monocíclico, con la condición de que, cuando m es 1 y R^2 y R^3 ambos son H, entonces R^1 no es un grupo pirid-2-ilo, 6-cloropiridazin-3-ilo o 6-fenilpiridazin-3-ilo.

2. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

3. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R^3 es un átomo de hidrógeno, un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propoxicarbonilo, un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo carboxi, un grupo fenilo o un grupo piridilo.

4. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R^3 es un átomo de hidrógeno, un grupo terc-butoxicarbonilo o un grupo carboxi.

5. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R^3 es un átomo de hidrógeno.

6. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que m es 1 o 2.

7. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que

R^1 es un grupo representado por $-Q^1$, y

Q^1 es un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo piridazinilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo o un grupo quinazolinilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo sustituyente α .

8. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que

R¹ es un grupo representado por -Q¹, y

Q¹ es un grupo piridilo o un grupo pirimidinilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo sustituyente α.

- 5 9. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en el que el grupo sustituyente α es el grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo morfolinilo y un grupo piperidinilo.
- 10 10. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en el que el grupo sustituyente α es el grupo que consiste en un grupo morfolinilo y un grupo piperidinilo.
- 10 11. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que
R¹ es un grupo representado por -Q¹-X-Q² o -Q¹-X-Q²-Y-Q³, y
Q¹ es un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo piridazinilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo o un grupo quinazolinilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo sustituyente α.
- 15 12. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que
R¹ es un grupo representado por -Q¹-X-Q² o -Q¹-X-Q²-Y-Q³, y
Q¹ es un grupo piridilo o un grupo pirimidinilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo sustituyente α.
- 20 13. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, en el que el grupo sustituyente α es el grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo y un grupo metoxi.
- 25 14. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en el que Q² es un grupo fenilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo o un grupo piridazinilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente β.
- 15 15. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en el que Q² es un grupo fenilo o un grupo piridilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente β.
- 30 16. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 14 o 15, en el que el grupo sustituyente β es el grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo trifluorometilo, un grupo ciclohexilo y un grupo ciano.
- 35 17. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 14 o 15, en el que el grupo sustituyente β es el grupo que consiste en un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo terc-butilo, un grupo trifluorometilo y un grupo ciclohexilo.
18. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 17, en el que X es -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -CONH-, -CONHCH₂-, -CH₂OCH₂- o -NHCH₂CH₂-.
- 40 19. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 17, en el que X es -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CONH-, -CONHCH₂- o -CH₂OCH₂-.
20. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 19, en el que
R¹ es un grupo representado por -Q¹-X-Q²-Y-Q³, y
- 45 Q³ es un grupo fenilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo o un grupo piridazinilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente γ.
21. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 19, en el que
R¹ es un grupo representado por -Q¹-X-Q²-Y-Q³, y
- 50 Q³ es un grupo fenilo o un grupo piridilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente γ.
22. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 20 o 21, en el que el grupo sustituyente γ es el grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo trifluorometilo y un grupo ciano.

23. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 20 o 21, en el que el grupo sustituyente Y es el grupo que consiste en un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo trifluorometilo y un grupo ciano.

5 24. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 23, en el que Y es un enlace sencillo u -O-.

25. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre los siguientes:

10 6-(4-acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(4-ciclohexilfenil)nicotinamida,
6-(4-acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(4-terc-butilfenil)nicotinamida,
6-(4-acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(3-terc-butilfenil)nicotinamida,
6-(4-acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]nicotinamida,
6-(4-acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(4-clorofenil)nicotinamida,
N-[2-(6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida,
15 N-[3-oxo-2-(6-piperidin-1-ilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida,
N-(2-{5-[(benciloxi)metil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetamida,
N-(3-oxo-2-{6-[(2-feniletil)amino]pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetamida,
N-(2-{4-[(benciloxi)metil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetamida,
6-(4-acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(bifenil-3-ilmetil)nicotinamida,
6-(4-acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-[(2'-cianobifenil-4-ilmetil)]nicotinamida,
20 N-[2-{5-[(2'-cianobifenil-4-il)metoxi]metil}piridin-2-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida,
N-(2-{5-[(bifenil-4-ilmetoxi)metil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetamida,
N-(2-{5-[(bifenil-3-ilmetoxi)metil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetamida,
6-(4-acetamido-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]nicotinamida,
6-(4-acetamido-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(4-clorofenil)nicotinamida,
25 6-(4-acetamido-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(4-bromofenil)nicotinamida,
6-(4-acetamido-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(4-terc-butilfenil)nicotinamida,
6-(4-acetamido-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(6-fenilpiridin-3-il)nicotinamida,
N-[2-{5-[(2'-cianobifenil-4-il)metoxi]metil}piridin-2-il]-5-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida,
4-[(5-metil-3-oxo-2-{5-[(6-fenilpiridil-3-il)carbamoil]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)amino]-4-oxobutanoato de
30 terc-butilo,
ácido 4-[(5-metil-3-oxo-2-{5-[(6-fenilpiridil-3-il)carbamoil]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)amino]-4-oxobutanoico,
N-(5-metil-3-oxo-2-{5-[(4-(trifluorometil)bencil]oxi]metil}piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida,
N-(5-metil-3-oxo-2-{5-[4-(trifluorometil)bencil]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetamida,
35 N-(5-metil-3-oxo-2-{5-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetamida y
N-(5-metil-3-oxo-2-{5-[(E)-2-[4-(trifluorometil)fenil]etenil]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetamida.

26. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre los siguientes:

40 6-(4-acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(4-ciclohexilfenil)nicotinamida,
6-(4-acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(4-terc-butilfenil)nicotinamida,
6-(4-acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(3-terc-butilfenil)nicotinamida,
6-(4-acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]nicotinamida,
6-(4-acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(4-clorofenil)nicotinamida,
N-[2-(6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida,
45 N-[3-oxo-2-(6-piperidin-1-ilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida,
N-(2-{5-[(benciloxi)metil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetamida,
N-(2-{4-[(benciloxi)metil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetamida,
6-(4-acetamido-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(bifenil-3-ilmetil)nicotinamida,
N-[2-{5-[(2'-cianobifenil-4-il)metoxi]metil}piridin-2-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida,
50 N-(2-{5-[(bifenil-4-ilmetoxi)metil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetamida,
N-(2-{5-[(bifenil-3-ilmetoxi)metil]piridin-2-il}-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetamida,
6-(4-acetamido-3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-(4-terc-butilfenil)nicotinamida,
N-[2-{5-[(2'-cianobifenil-4-il)metoxi]metil}piridin-2-il]-5-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida,
N-(5-metil-3-oxo-2-{5-[(4-(trifluorometil)bencil]oxi]metil}piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il]acetamida,
55 N-(5-metil-3-oxo-2-{5-[4-(trifluorometil)bencil]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetamida y
N-(5-metil-3-oxo-2-{5-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetamida.

27. Una composición farmacéutica que contiene como un principio activo un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26.

60 28. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27, para su uso en un

procedimiento para la profilaxis y/o tratamiento de una enfermedad.

29. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 28, en el que la enfermedad es anemia.

- 5 30. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27, para producir eritropoyetina.