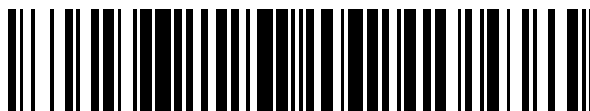


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 777 123**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**A61K 31/4155** (2006.01)  
**C07D 401/04** (2006.01)  
**C07D 403/14** (2006.01)  
**C07D 409/14** (2006.01)  
**C07D 417/14** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**C07D 487/10** (2006.01)  
**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.11.2014 PCT/JP2014/080005**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.05.2015 WO15068856**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.11.2014 E 14805371 (3)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2020 EP 3066094**

54 Título: **Pirazol para el tratamiento de trastornos autoinmunes**

30 Prioridad:

**08.11.2013 JP 2013232571**  
**23.06.2014 JP 2014128562**

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

**03.08.2020**

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**  
**(100.0%)**  
**1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku**  
**Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**YOSHIDA, MASATO;**  
**TAKAMI, KAZUAKI;**  
**TOMINARI, YUSUKE;**  
**SHIOKAWA, ZENYU;**  
**SHIBUYA, AKITO;**  
**SASAKI, YUSUKE;**  
**GIBSON, TONY y**  
**TAKAGI, TERUFUMI**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 777 123 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

Pirazol para el tratamiento de trastornos autoinmunes

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico que tiene una acción inhibitoria sobre la quinasa 4 asociada con el receptor de interleuquina 1 (IRAK-4, de sus siglas en inglés), que es útil para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades osteoarticulares degenerativas, enfermedades neoplásicas, y similares, y a un medicamento que lo contiene.

**Antecedentes de la invención**

10 La IRAK-4 es un miembro de la familia IRAK que es una proteína quinasa, y se encuentra en la etapa final de todos los receptores de tipo Toll (TLRs, de sus siglas en inglés) con la excepción de TLR3 y de los receptores de interleuquina-1, -18 y -33 (IL-1R, IL-18R, IL-33R) (Documento 1 No Patente). La IRAK-4 se activa por medio de una molécula adaptadora que recibe el nombre de factor 88 de diferenciación mieloide (MyD88), y transmite señales intermedias. La señalización a través de MyD88 activa moléculas intermedias que incluyen NF-κB y MAPK, y produce citoquinas, quimioquinas, y similares, que intervienen en la respuesta inflamatoria (Documento 2 No Patente).

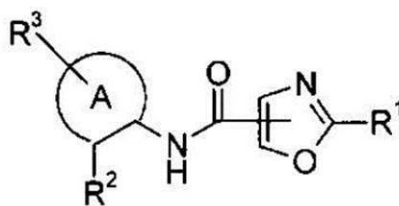
15 Por consiguiente, se considera que IRAK-4 y MyD88 contribuyen a reacciones fisiológicas, tales como la protección contra agentes patógenos, la inflamación, el control de la inmunidad natural y/o de la inmunidad adquirida, y a la supervivencia y/o desarrollo de las células, mediante el control de la producción de un mediador inflamatorio. Además, intervienen en las enfermedades inflamatorias agudas y crónicas, y en las enfermedades autoinmunes, tales como la artritis reumatoide (Documento 3 No Patente), lupus eritematoso sistémico (Documento 4 No Patente), esclerosis múltiple (Documento 5 No Patente), y similares (Documento 6 No Patente).

20 Además, dado que la señalización a través de IRAK-4 y MyD88 interviene en NF-κB y MAPK, también está íntimamente relacionada con el crecimiento celular. Por ejemplo, es evidente que el efecto terapéutico de la vinblastina sobre el melanoma maligno aumenta debido a la inhibición de IRAK-4 y de IRAK-1 (Documento 7 No Patente).

De lo anterior se deduce que el inhibidor de IRAK-4 tiene la capacidad potencial de mostrar una elevada eficacia para el tratamiento de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas, enfermedades autoinmunes, y cáncer.

Ejemplos del compuesto que tienen una estructura similar a la del compuesto descrito en la presente memoria descriptiva, incluyen los siguientes compuestos.

30 (1) Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



en donde

el anillo A es heteroarilo monocíclico;

R<sup>1</sup> es heteroarilo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido;

35 R<sup>2</sup> es -CONH<sub>2</sub>, -CONH-R<sup>0</sup>, -CONH-R<sup>00</sup>-OH, fenilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, o similares;

R<sup>3</sup> es H, heterocicloalquilo (opcionalmente sustituido por R<sup>0</sup>, halógeno, y similares), o similares;

R<sup>0</sup> es alquilo inferior; y

R<sup>00</sup> es alquilenos inferior,

40 que es inhibidor de IRAK-4 y de utilidad para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmune, y similares (Documento 1 de Patente). Además, el Documento 2 de Patente describe derivados de 2-heteroarildiazol-4-carboxamida. Ejemplos de compuestos incluyen derivados de pirazol como ácido 2-peridina-4-ol-tiazol-4-carboxílico (3-carbomol-1-metil-1H-pirazol-4-ol)-amida. Sin embargo, no se describen compuestos que tienen una amida cíclica en posición 3 del anillo de pirazol.

**Documento de Patente**

[Documento 1 de Patente] WO 2011/043371

[Documento 2 de Patente] EP 2 070 924

**Documento No patente**

5 [Documento 1 No Patente] Biochemical Pharmacology, 2010, 80, 1981–1991

[Documento 2 No Patente] Nature Medicine, 2007, 13, 552–559

[Documento 3 No Patente] Arthritis & Rheumatism, 2009, 60(6), 1661–1671

[Documento 4 No Patente] Joint Bone Spine, 2011, 78, 124–130

[Documento 5 No Patente] Journal of Neuroimmunology, 2011, 239, 1–12

10 [Documento 6 No Patente] The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2010, 42, 506–518

[Documento 7 No Patente] Cancer Research, 2012, 72(23), 6209–6216

**Compendio de la invención**

**Problemas a resolver por la invención**

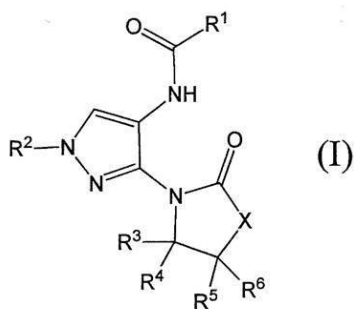
15 Un objeto de la presente invención es el de proporcionar un compuesto heterocíclico que tenga una acción inhibitoria sobre IRAK-4, que sea útil para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades osteoarticulares degenerativas, enfermedades neoplásicas, y similares, y un medicamento que contiene al mismo.

**Medios para resolver los problemas**

20 Los inventores de la presente han llevado a cabo estudios intensivos en una tentativa de resolver el problema mencionado anteriormente y descubrieron que el compuesto representado por la siguiente fórmula (I) tiene una acción inhibitoria superior sobre IRAK-4, lo que dio como resultado la finalización de la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención proporciona lo siguiente.

[1] Un compuesto representado por la fórmula (I):



25 en donde

R<sup>1</sup> es un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros, un grupo heterocíclico aromático policíclico fusionado de 8 a 14 miembros (por ejemplo, oxazol, tiazol, tienil, pirazolil, piridil, imidazopiridil (por ejemplo, imidazo[1,5-a]piridil), imidazopiridazinil(por ejemplo, imidazo[1,2-b]piridazinil), pirazolopirimidil (por ejemplo, pirazolo[1,5-a]pirimidinil)), o un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(2) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

35 (ii) un grupo hidroxilo,

- (3) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un grupo flúor),
- 5 (4) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros, o un grupo heterocíclico aromático policíclico fusionado de 8 a 14 miembros (por ejemplo, piridilo, tienilo, pirimidilo, imidazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, benzimidazolilo (por ejemplo, 1H-benzimidazolilo), tiazolilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (i) un grupo amino mono- o di-sustituido opcionalmente por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor), y
- 10 (b) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo),
- (ii) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro)
- (iii) un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxilo).
- (iv) un grupo ciano,
- (v) un grupo alquilo de C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 15 (a) un grupo azida,
- (b) un grupo amino mono- o di-sustituido opcionalmente por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo),
- (c) un grupo hidroxilo, y
- 20 (d) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (vi) un grupo formilo,
- (vii) un grupo carboxilo,
- (viii) un grupo carbamoílo,
- (ix) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo), y
- 25 (x) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, dioxolanilo (por ejemplo, 1,3-diox-olanilo)),
- (5) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros, un grupo heterocíclico no aromático policíclico fusionado de 9 a 14 miembros, un grupo heterocíclico espiro de 7 a 14 miembros (por ejemplo, morfolinilo, dihidropiranilo (por ejemplo, 3,6-dihidro-2H-piranilo), tetrahidropiranilo, dihidropiridilo (por ejemplo, 1,2-dihidropiridilo), dihidrobenzofuranilo (por ejemplo, 2,3-dihidrobenzofuranilo), imidazolidinilo, pirrolidinilo, dihidroisoxazolilo (por ejemplo, 4,5-dihidroisoxazolilo), dihidropirrolpirazolilo (por ejemplo, 5,6-dihidropirrol[3,4]pirazolilo, piperazinilo, triazaespiro[4.4]nonilo (por ejemplo, 1,3,7-triazaespiro[4.4]nonilo), tiadiazaspiro[4.4]nonilo (por ejemplo, 7-tia-1,3-diazaespiro[4.4]nonilo), dioxidotiadiazaspiro[4.4]nonilo (por ejemplo, 7,7-dioxido-7-tia-1,3-diazaespiro[4.4]nonilo)), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 30 (i) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de
- (a) un grupo hidroxilo,
- (b) un grupo amino mono- o di-sustituido opcionalmente por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo),
- 40 (c) un grupo ciano, y
- (d) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo),
- (ii) un grupo oxo,
- (iii) un grupo hidroxilo,
- (iv) un grupo carbamoílo, y

- (v) un grupo tioxo,
- (6) un grupo cicloalquilsulfonilo de C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopentilsulfonilo),
- (7) un grupo carbonilo de C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, acetilo),
- (8) un grupo heterocicilsulfonilo aromático monocíclico de 5- a 6- miembros (por ejemplo, tiazolilsulfonilo), y
- 5 (9) un grupo tio halogenado (por ejemplo, pentafluorotio);
- R<sup>2</sup> es
- (1) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de
- (i) un grupo alcoxi-carbonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxicarbonilo),
- 10 (ii) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo),
- (iii) un grupo carbamoilo,
- (iv) un grupo ciano,
- (v) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, oxetanilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos oxo, y
- 15 (vi) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopentilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos hidroxilo, o
- (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxetanilo);
- R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente
- (1) un átomo de hidrógeno, o
- 20 (2) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo amino mono- o di-sustituido opcionalmente por un grupo o grupos alquilo de C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo);
- R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son independientemente
- (1) un átomo de hidrógeno, o
- (2) un grupo hidroxilo,
- 25 (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (i) un grupo hidroxilo,
- (ii) un grupo amino mono- o di-sustituido opcionalmente por un sustituyente o sustituyentes de
- a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- 30 b) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- c) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxetanilo),
- d) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo),
- e) un grupo alquil-carbonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, acetilo), y
- 35 f) un grupo cicloalquil-carbonilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo),
- (iii) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (iv) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo),
- (v) un grupo alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfinilo), y
- (vi) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo),

- (1) un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxilo),  
 (2) un grupo amino mono o di-sustituido opcionalmente por un sustituyente o los sustituyentes seleccionados de  
 (i) un grupo alquilo de C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo),  
 (ii) un grupo alquil-carbonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, acetilo), y  
 5 (iii) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo),  
 (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, morfolinilo),  
 (4) un grupo carboxilo, o  
 (5) un grupo carbamoilo mono o di-sustituido opcionalmente por uno o más grupos alquilo de C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo), o  
 10 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> en combinación opcionalmente forman  
 (1) un heterociclo no aromático monocíclico de 3- a 8- miembros (por ejemplo, tetrahidrofurano), o  
 (2) un cicloalcano C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopentano);  
 X es CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>, O o S; y  
 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente  
 15 (1) un átomo de hidrógeno  
 (2) un grupo ciano,  
 (3) un grupo alquilo de C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos hidroxilo, o  
 (4) un grupo hidroxilo, o  
 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> forman opcionalmente en combinación  
 20 (1) un cicloalcano C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclohexano) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de  
 (i) un grupo oxo, y  
 (ii) un grupo hidroxilo, o  
 (2) un heterociclo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidina, piperidina)  
 25 opcionalmente sustituido por grupos aralquilo C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, benzilo); y  
 R<sup>9</sup> es  
 (1) un átomo de hidrógeno, o  
 (2) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de  
 30 (i) un grupo hidroxilo,  
 (ii) un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo metoxilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo), y  
 (iii) un grupo amino mono o di-sustituido opcionalmente por grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo),  
 (3) un grupo alqueno C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, alilo), o  
 35 (4) un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, benzilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alcoxilo de C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxilo),  
 o una sal del mismo (aquí en lo sucesivo a veces referido como “compuesto (I)”).  
 [2] El compuesto o la sal de [1], en donde  
 X es CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> o NR<sup>9</sup>; y

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos átomos de hidrógeno.

[3] N-(3-(3-(2-Hidroxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida o una sal del mismo.

5 [4] N-(1-Metil-3-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida o una sal del mismo.

[5] N-(1-Metil-3-((3S)-3-metil-2-oxopirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida o una sal del mismo.

[6] Un medicamento que comprende el compuesto o la sal de cualquiera de [1]-[5].

[7] El medicamento de [6], que es un inhibidor de quinasa 4 asociado con el receptor de interleuquina 1.

10 [8] El medicamento de [6], que es un agente para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad autoinmune y/o enfermedad inflamatoria.

[9] El medicamento de [6], que es un agente para la profilaxis o el tratamiento de la esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, gota o fiebre del heno.

15 [10] El compuesto o la sal de cualquiera de [1]-[5] para usar en la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad autoinmune y/o una enfermedad inflamatoria.

[11] El compuesto o la sal de cualquiera de [1]-[5] para usar en la profilaxis o el tratamiento de la esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, gota o fiebre del heno.

### Efecto de la invención

20 El compuesto (I) tiene una acción inhibidora superior de la IRAK-4, que es útil como un agente para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmune, enfermedad degenerativa osteoarticular, enfermedad neoplásica, y similares.

### Descripción detallada de la invención

La presente invención se explica con detalle más abajo.

25 La definición de cada sustituyente empleado en la presente memoria se describe en detalle a continuación. A menos que se especifique de otra manera, cada sustituyente tiene la siguiente definición.

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

En la presente memoria, los ejemplos del "grupo alquilo C<sub>1-6</sub>" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo y 2-etilbutilo.

30 En la presente memoria, los ejemplos del "grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que opcionalmente tiene de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 5 átomos de halógeno. Ejemplos específicos de los mismos incluyen metilo, clorometilo, difluorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, etilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, tetrafluoroetilo, pentafluoroetilo, propilo, 2,2-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, isopropilo, butilo, 4,4,4-trifluorobutilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 5,5,5-trifluoropentilo, hexilo y 6,6,6-trifluorohexilo.

En la presente memoria, ejemplos del "grupo alqueno C<sub>2-6</sub>" incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo y 5-hexenilo.

40 En la presente memoria, ejemplos del "grupo alquino C<sub>2-6</sub>" incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo y 4-metil-2-pentinilo.

En la presente memoria, ejemplos del "grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2,2,1]heptilo, biciclo[2,2,2]octilo, biciclo[3,2,1]octilo y adamantilo.

45 En la presente memoria, ejemplos del "grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente halogenado" incluyen un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> que opcionalmente tiene de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 5 átomos de halógeno. Ejemplos específicos de los mismos incluyen ciclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 2,3-difluorociclopropilo, ciclobutilo, difluorociclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

En la presente memoria, ejemplos del "grupo cicloalqueno C<sub>3-10</sub>" incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo,

ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo.

En la presente memoria, ejemplos del “grupo arilo C<sub>6-14</sub>” incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antrilo, 2-antrilo y 9-antrilo.

- 5 En la presente memoria, ejemplos del “grupo aralquilo C<sub>7-16</sub>” incluyen bencilo, fenetilo, naftilmetilo y fenilpropilo.  
En la presente memoria, ejemplos del “grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub>” incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

- 10 En la presente memoria, ejemplos del “grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado” incluyen un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> que opcionalmente tiene 1 a 7, preferiblemente de 1 a 5 átomos de halógeno. Ejemplos específicos de los mismos incluyen metoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, etoxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, 4,4,4-trifluorobutoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo, pentiloxilo y hexiloxilo.

En la presente memoria, ejemplos del “grupo cicloalquiloxilo C<sub>3-10</sub>” incluyen ciclopropiloxilo, ciclobutiloxilo, ciclopentiloxilo, ciclohexiloxilo, cicloheptiloxilo y ciclooctiloxilo.

En la presente memoria, ejemplos del “grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>” incluyen metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, sec-butiltio, tert-butiltio, pentiltio y hexiltio.

- 15 En la presente memoria, ejemplos del “grupo alquiltio C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado” incluyen un grupo alquiltio C<sub>1-6</sub> que opcionalmente tiene de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 5 átomos de halógeno. Ejemplos específicos de los mismos incluyen metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluorobutiltio, pentiltio y hexiltio.

- 20 En la presente memoria, ejemplos del “grupo alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>” incluyen acetilo, propanoílo, butanoílo, 2-metilpropanoílo, pentanoílo, 3-metilbutanoílo, 2-metilbutanoílo, 2,2-dimetilpropanoílo, hexanoílo y heptanoílo.

En la presente memoria, ejemplos del “grupo alquil-carbonilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado” incluyen un grupo alquil-carbonilo C<sub>1-6</sub> que opcionalmente tiene de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 5 átomos de halógeno. Ejemplos específicos de los mismos incluyen acetilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, propanoílo, butanoílo, pentanoílo y hexanoílo.

- 25 En la presente memoria, ejemplos del “grupo alcoxi-carbonilo C<sub>1-6</sub>” incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo y hexiloxicarbonilo.

En la presente memoria, ejemplos del “grupo aril-carbonilo C<sub>6-14</sub>” incluyen benzoílo, 1-naftoílo y 2-naftoílo.

En la presente memoria, ejemplos del “grupo aralquil-carbonilo C<sub>7-16</sub>” incluyen fenilacetilo y fenilpropionilo.

- 30 En la presente memoria, ejemplos del “grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros” incluyen nicotinoílo, isonicotinoílo, tenoílo y furoílo.

En la presente memoria, ejemplos del “grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros” incluyen morfolinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo y pirrolidinilcarbonilo.

- 35 En la presente memoria, ejemplos del “grupo mono- o di-alquil-carbamoílo C<sub>1-6</sub>” incluyen metilcarbamoílo, etilcarbamoílo, dimetilcarbamoílo, dietilcarbamoílo y N-etil-N-metilcarbamoílo.

En la presente memoria ejemplos del “grupo mono- o di-aralquil-carbamoílo C<sub>7-16</sub>” incluyen bencilcarbamoílo y fenilcarbamoílo.

En la presente memoria, ejemplos del “grupo alquil-sulfonilo C<sub>1-6</sub>” incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, sec-butilsulfonilo y tert-butilsulfonilo.

- 40 En la presente memoria, ejemplos del “grupo alquil-sulfonilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado” incluyen un grupo alquil-sulfonilo C<sub>1-6</sub> que opcionalmente tiene de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 5 átomos de halógeno. Ejemplos específicos de los mismos incluyen metilsulfonilo, difluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, 4,4,4-trifluorobutilsulfonilo, pentilsulfonilo y hexilsulfonilo.

- 45 En la presente memoria, ejemplos del “grupo arilsulfonilo C<sub>6-14</sub>” incluyen fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo y 2-naftilsulfonilo.

- 50 En la presente memoria, ejemplos del “sustituyente” incluyen un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo carbamoílo opcionalmente sustituido, un grupo tiocarbamoílo opcionalmente sustituido, un grupo sulfamoílo opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo sulfanilo (SH) opcionalmente sustituido y un grupo sililo opcionalmente



sustituido.

En la presente memoria, ejemplos del "grupo hidrocarbonado" (que incluye "grupo hidrocarbonado" del "grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido") incluyen un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alquenilo C<sub>2-6</sub>, un grupo alquinilo C<sub>2-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, un grupo cicloalquenilo C<sub>3-10</sub>, un grupo arilo C<sub>6-14</sub> y un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub>.

En la presente memoria, ejemplos del "grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido" incluyen un grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo Sustituyente A.

[Grupo Sustituyente A]

- 10 (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo nitro,
- (3) un grupo ciano,
- (4) un grupo oxo,
- (5) un grupo hidroxilo,
- 15 (6) un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado,
- (7) un grupo ariloxilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenoxilo, naftoxilo),
- (8) un grupo aralquioxilo C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, benciloxilo),
- (9) un grupo heterocicliloxilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiloxilo),
- (10) un grupo heterocicliloxilo no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfoliniloxilo, piperidiniloxilo),
- 20 (11) un grupo alquil-carboniloxilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, acetoxilo, propanoiloxilo),
- (12) un grupo aril-carboniloxilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, benzoiloxilo, 1-naftoiloxilo, 2-naftoiloxilo),
- (13) un grupo alcoxi-carboniloxilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxicarboniloxilo, etoxicarboniloxilo, propoxicarboniloxilo, butoxicarboniloxilo),
- (14) un grupo mono- o di-alquil-carbamoiloxilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilcarbamoiloxilo, etilcarbamoiloxilo, dimetilcarbamoiloxilo, dietilcarbamoiloxilo),
- 25 (15) un grupo aril-carbamoiloxilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilcarbamoiloxilo, naftilcarbamoiloxilo),
- (16) un grupo heterociclilcarboniloxilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoiloxilo),
- (17) un grupo heterociclilcarboniloxilo no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfolinilcarboniloxilo, piperidinilcarboniloxilo),
- 30 (18) un grupo alquilsulfoniloxilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilsulfoniloxilo, trifluorometilsulfoniloxilo),
- (19) un grupo arilsulfoniloxilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, fenilsulfoniloxilo, toluenosulfoniloxilo),
- (20) un grupo alquiltio C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado,
- 35 (21) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros,
- (22) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros,
- (23) un grupo formilo,
- (24) un grupo carboxilo,
- (25) un grupo alquil-carbonilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado,
- 40 (26) un grupo aril-carbonilo C<sub>6-14</sub>,
- (27) un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros,

- (28) un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros,
- (29) un grupo alcoxi-carbonilo C<sub>1-6</sub>,
- (30) un grupo ariloxi-carbonilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, feniloxicarbonilo, 1-naftiloxicarbonilo, 2-naftiloxicarbonilo),
- (31) un grupo aralquiloxi-carbonilo C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo),
- 5 (32) un grupo carbamoilo,
- (33) un grupo tiocarbamoilo,
- (34) un grupo mono- o di-alquil-carbamoilo C<sub>1-6</sub>,
- (35) un grupo aril-carbamoilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilcarbamoilo),
- (36) un heterociclicarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoilo, tienilcarbamoilo),
- 10 (37) un grupo heterociclicarbamoilo no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfolinilcarbamoilo, piperidinilcarbamoilo),
- (38) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado,
- (39) un grupo arilsulfonilo C<sub>6-14</sub>,
- (40) un grupo heterociclicilsulfonilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfonilo, tienilsulfonilo),
- 15 (41) un grupo alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado,
- (42) un grupo arilsulfinilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilsulfinilo, 1-naftilsulfinilo, 2-naftilsulfinilo),
- (43) un grupo heterociclicilsulfinilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfinilo, tienilsulfinilo),
- (44) un grupo amino,
- (45) un grupo mono- o di-alquilamino C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, N-etil-N-metilamino),
- 20 (46) un grupo mono- o di-arilamino C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilamino),
- (47) un grupo heterociclicilamino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilamino),
- (48) un grupo aralquilamino C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, bencilamino),
- (49) un grupo formilamino,
- 25 (50) un grupo alquil-carbonilamino C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, acetilamino, propanoilamino, butanoilamino),
- (51) un grupo (alquil C<sub>1-6</sub>)(alquil-carbonil C<sub>1-6</sub>)amino (por ejemplo, N-acetil-N-metilamino),
- (52) un grupo aril-carbonilamino C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilcarbonilamino, naftilcarbonilamino),
- (53) un grupo alcoxi-carbonilamino C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino, tert-butoxicarbonilamino),
- 30 (54) un grupo aralquiloxi-carbonilamino C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, benciloxicarbonilamino),
- (55) un grupo alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino),
- (56) un grupo arilsulfonilamino C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, fenilsulfonilamino, toluenosulfonilamino),
- (57) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado,
- 35 (58) un grupo alquenilo C<sub>2-6</sub>,
- (59) un grupo alquinilo C<sub>2-6</sub>,
- (60) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>,
- (61) un grupo cicloalquenilo C<sub>3-10</sub> y

(62) un grupo arilo C<sub>6-14</sub>.

La cantidad de los sustituyentes mencionados anteriormente en el "grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido" es, por ejemplo, de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3. Cuando la cantidad de los sustituyentes es de dos o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

5 En la presente memoria, ejemplos del "grupo heterocíclico" (que incluye "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido") incluyen (i) un grupo heterocíclico aromático, (ii) un grupo heterocíclico no aromático y (iii) un grupo heterocíclico fusionado de 7 a 10 miembros, donde cada uno contiene, como un átomo constituyente del anillo, además de átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

10 En la presente memoria ejemplos del "grupo heterocíclico aromático" (que incluye "grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros") incluyen un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (preferiblemente de 5 a 10 miembros) que contiene, como un átomo constituyente del anillo además de átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

15 Ejemplos preferibles del "grupo heterocíclico aromático" incluyen grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5 o 6 miembros, tales como tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, y similares; y

20 grupos heterocíclicos aromáticos policíclicos fusionados de 8 a 14 miembros (preferiblemente bi- o tricíclicos), tales como benzotiofenilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzotriazolilo, imidazopiridinilo, tienopiridinilo, furopiridinilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, imidazopirazinilo, imidazopirimidinilo, tienopirimidinilo, furopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, oxazolopirimidinilo, tiazolopirimidinilo, pirazolotriazinilo, nafto[2,3-b]tienilo, fenoxatiinilo, indolilo, isoindolilo, 1H-indazolilo, purinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, carbazolilo, β-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, y similares.

25 En la presente memoria, ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático" (que incluye "grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros") incluyen un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (preferiblemente de 4 a 10 miembros) que contiene, como un átomo constituyente del anillo además de átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

30 Ejemplos preferibles del "grupo heterocíclico no aromático" incluyen grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos de 3 a 8 miembros, tales como aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrofuranilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tetrahidroisotiazolilo, tetrahidrooxazolilo, tetrahidroisooxazolilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropiridinilo, dihidrotiopiranilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidropiridazinilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, diazepanilo, azepinilo, oxepanilo, azocanilo, diazocanilo, y similares; y

35 grupos heterocíclicos no aromáticos policíclicos fusionados de 9 a 14 miembros (preferiblemente bi- o tricíclicos) tales como dihidrobenzofuranilo, dihidrobencimidazolilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrobenzotiazolilo, dihidrobenzisotiazolilo, dihidronafto[2,3-b]tienilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo, 4H-quinolizino, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidrotieno[2,3-c]piridinilo, tetrahidrobenzazepinilo, tetrahidroquinoxalinilo, tetrahidrofenantridinilo, hexahidrofenotiazinilo, hexahidrofenoxazinilo, tetrahidroftalazinilo, tetrahidronaftiridinilo, tetrahidroquinazolinilo, tetrahidrocinnolinilo, tetrahidrocarbazolilo, tetrahidro-β-carbolinilo, tetrahidroacridinilo, tetrahidrofenazinilo, tetrahidrotioxantenilo, octahidroisoquinolilo, y similares.

40 En la presente memoria, ejemplos preferibles del "grupo heterocíclico fusionados de 7 a 10 miembros" incluyen quinuclidinilo y 7-azabicyclo[2,2,1]heptanilo.

En la presente memoria, ejemplos del "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno" incluyen un "grupo heterocíclico" que contiene al menos un átomo de nitrógeno como un átomo constituyente del anillo.

45 En la presente memoria, ejemplos del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" incluyen un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A mencionado anteriormente.

La cantidad de los sustituyentes en el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" es, por ejemplo, de 1 a 3. Cuando la cantidad de los sustituyentes es de dos o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

55 En la presente memoria, ejemplos del "grupo acilo" incluyen un grupo formilo, un grupo carboxilo, un grupo

carbamoilo, un grupo tiocarbamoilo, un grupo sulfino, un grupo sulfo, un grupo sulfamoilo y un grupo fosfono, cada uno de los cuales tiene opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alqueno C<sub>2-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, un grupo cicloalqueno C<sub>3-10</sub>, un grupo arilo C<sub>6-14</sub>, un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub>, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros y un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros, cada de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino y un grupo carbamoilo".

Ejemplos del "grupo acilo" también incluyen un grupo hidrocarbano-sulfonilo, un grupo heterocicilsulfonilo, un grupo hidrocarbano-sulfinilo y un grupo heterocicilsulfinilo.

Aquí, el grupo hidrocarbano-sulfonilo significa un grupo sulfonilo unido a un grupo hidrocarbonado, el grupo heterocicilsulfonilo significa un grupo sulfonilo unido a un grupo heterocíclico, el grupo hidrocarbano-sulfinilo significa un grupo sulfinilo unido a grupo hidrocarbonado y el grupo heterocicilsulfinilo significa un grupo sulfinilo unido a grupo heterocíclico.

Ejemplos preferibles del "grupo acilo" incluyen un grupo formilo, un grupo carboxilo, un grupo alquil-carbonilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alqueno-carbonilo C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, crotonoilo), un grupo cicloalquil-carbonilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclobutanocarbonilo, ciclopentanocarbonilo, ciclohexanocarbonilo, cicloheptanocarbonilo), un grupo cicloalqueno-carbonilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, 2-ciclohexenocarbonilo), un grupo aril-carbonilo C<sub>6-14</sub>, un grupo aralquil-carbonilo C<sub>7-16</sub>, un grupo heterocicilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterocicilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi-carbonilo C<sub>1-6</sub>, un grupo ariloxi-carbonilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, feniloxicarbonilo, naftiloxicarbonilo), un grupo aralquiloxi-carbonilo C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenililoxicarbonilo), un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil-carbamoilo C<sub>1-6</sub>, un grupo mono- o di-alqueno-carbamoilo C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, dialilcarbamoilo), un grupo mono- o di-cicloalquil-carbamoilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilcarbamoilo), un grupo mono- o di-aril-carbamoilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilcarbamoilo), un mono- o di-aralquil-carbamoilo C<sub>7-16</sub>, un heterocicilcarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoilo), un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono- o di-alquil-tiocarbamoilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metiltiocarbamoilo, N-etil-N-metiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-alqueno-tiocarbamoilo C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, dialiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-cicloalquil-tiocarbamoilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropiltiocarbamoilo, ciclohexiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-aril-tiocarbamoilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, feniltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-aralquil-tiocarbamoilo C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, benciltocioarbamoilo, feniltiocarbamoilo), un grupo heterociciltiocarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiltiocarbamoilo), un grupo sulfino, un grupo alquil-sulfinilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo), un grupo sulfo, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, un grupo arilsulfonilo C<sub>6-14</sub>, un grupo fosfono y un grupo mono- o di-alquilfosfono C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, dimetilfosfono, dietilfosfono, diisopropilfosfono, dibutilfosfono).

En la presente memoria, ejemplos del "grupo amino opcionalmente sustituido" incluyen un grupo amino que opcionalmente tiene "1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alqueno C<sub>2-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, un grupo arilo C<sub>6-14</sub>, un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub>, un grupo alquil-carbonilo C<sub>1-6</sub>, un grupo aril-carbonilo C<sub>6-14</sub>, un grupo aralquil-carbonilo C<sub>7-16</sub>, un grupo heterocicilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterocicilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi-carbonilo C<sub>1-6</sub>, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil-carbamoilo C<sub>1-6</sub>, un grupo mono- o di-aralquil-carbamoilo C<sub>7-16</sub>, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> y un grupo arilsulfonilo C<sub>6-14</sub>, cada de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente A".

Ejemplos preferibles del grupo amino opcionalmente sustituido incluyen un grupo amino, un grupo mono- o di-(alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado)amino (por ejemplo, metilamino, trifluorometilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, propilamino, dibutilamino), un grupo mono- o di-alquenoilamino C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, dialilamino), un grupo mono- o di-cicloalquilamino C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilamino, ciclohexilamino), un grupo mono- o di-arilamino C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilamino), un grupo mono- o di-aralquilamino C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, bencilamino, dibencilamino), un grupo mono- o di-(alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado)-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, propionilamino), un grupo mono- o di-aril-carbonilamino C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, benzoilamino), un grupo mono- o di-aralquil-carbonilamino C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, bencilcarbonilamino), un grupo mono- o di-heterocicilcarbonilamino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoilamino, isonicotinoilamino), un grupo mono- o di-heterocicilcarbonilamino no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, piperidinilcarbonilamino), un grupo mono- o di-alcoxi-carbonilamino C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, tert-butoxicarbonilamino), un grupo heterocicilamino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilamino), un grupo carbamoilamino, un grupo (mono- o di-alquil-carbamoil C<sub>1-6</sub>)amino (por ejemplo, metilcarbamoilamino), un grupo (mono- o di-aralquil-carbamoil C<sub>7-16</sub>)amino (por ejemplo, bencilcarbamoilamino), un grupo alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino), un grupo arilsulfonilamino C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilsulfonilamino), un grupo (alquil C<sub>1-6</sub>)(alquil-carbonil C<sub>1-6</sub>)amino (por ejemplo, N-acetil-N-metilamino) y un grupo (alquil C<sub>1-6</sub>)(aril-carbonil C<sub>6-14</sub>)amino (por ejemplo, N-benzoil-N-metilamino).

En la presente memoria ejemplos del "grupo carbamoilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo carbamoilo que tiene opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alqueno C<sub>2-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, un grupo arilo C<sub>6-14</sub>, un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub>, un grupo alquil-carbonilo C<sub>1-6</sub>, un grupo

5 aril-carbonilo C<sub>6-14</sub>, un grupo aralquil-carbonilo C<sub>7-16</sub>, un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi-carbonilo C<sub>1-6</sub>, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil-carbamoilo C<sub>1-6</sub> y un mono- o di-aralquil-carbamoilo C<sub>7-16</sub>, cada de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente A”.

10 Ejemplos preferibles del grupo carbamoilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil-carbamoilo C<sub>1-6</sub>, un grupo mono- o di-alquenil-carbamoilo C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, dialilcarbamoilo), un grupo mono- o di-cicloalquil-carbamoilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilcarbamoilo, ciclohexilcarbamoilo), un grupo mono- o di-aril-carbamoilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilcarbamoilo), un mono- o di-aralquil-carbamoilo C<sub>7-16</sub>, un grupo mono- o di-alquil-carbonil-carbamoilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, acetilcarbamoilo, propionilcarbamoilo), un grupo mono- o di-aril-carbonil-carbamoilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, benzoilcarbamoilo) y un grupo heterociclicarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoilo).

15 En la presente memoria ejemplos del “grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido” incluyen un grupo tiocarbamoilo que tiene opcionalmente “1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alquenilo C<sub>2-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, un grupo arilo C<sub>6-14</sub>, un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub>, un grupo alquil-carbonilo, C<sub>1-6</sub>, un grupo aril-carbonilo C<sub>6-14</sub>, un grupo aralquil-carbonilo C<sub>7-16</sub>, un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi-carbonilo C<sub>1-6</sub>, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil-carbamoilo C<sub>1-6</sub> y un grupo mono- o di-aralquil-carbamoilo C<sub>7-16</sub>, cada de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente A”.

25 Ejemplos preferibles del grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono- o di-alquil-tiocarbamoilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metiltiocarbamoilo, etiltiocarbamoilo, dimiltiocarbamoilo, dietiltiocarbamoilo, N-etil-N-metiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-alquenil-tiocarbamoilo C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, dialiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-cicloalquil-tiocarbamoilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropiltiocarbamoilo, ciclohexiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-aril-tiocarbamoilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, feniltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-aralquil-tiocarbamoilo C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, benciltiocarbamoilo, fenetiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-alquil-carbonil-tiocarbamoilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, acetiltiocarbamoilo, propioniltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-aril-carbonil-tiocarbamoilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, benzoiltiocarbamoilo) y un grupo heterocicli-tiocarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiltiocarbamoilo).

30 En la presente memoria, ejemplos del “grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido” incluyen un grupo sulfamoilo que tiene opcionalmente “1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alquenilo C<sub>2-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, un grupo arilo C<sub>6-14</sub>, un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub>, un grupo alquil-carbonilo C<sub>1-6</sub>, un grupo aril-carbonilo C<sub>6-14</sub>, un grupo aralquil-carbonilo C<sub>7-16</sub>, un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi-carbonilo C<sub>1-6</sub>, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil-carbamoilo C<sub>1-6</sub> y un mono- o di-aralquil-carbamoilo C<sub>7-16</sub>, cada de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente A”.

40 Ejemplos preferibles del grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o di-alquil-sulfamoilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, dimetilsulfamoilo, dietilsulfamoilo, N-etil-N-metilsulfamoilo), un grupo mono- o di-alquenil-sulfamoilo C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, dialilsulfamoilo), un grupo mono- o di-cicloalquil-sulfamoilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilsulfamoilo, ciclohexilsulfamoilo), un grupo mono- o di-aril-sulfamoilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilsulfamoilo), un grupo mono- o di-aralquil-sulfamoilo C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, bencilsulfamoilo, fenetilsulfamoilo), un grupo mono- o di-alquil-carbonil-sulfamoilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, acetilsulfamoilo, propionilsulfamoilo), un grupo mono- o di-aril-carbonil-sulfamoilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, benzoilsulfamoilo) y un grupo heterocicli-sulfamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfamoilo).

50 En la presente memoria, ejemplos del “grupo hidroxilo opcionalmente sustituido” incluyen un grupo hidroxilo que tiene opcionalmente “un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alquenilo C<sub>2-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, un grupo arilo C<sub>6-14</sub>, un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub>, un grupo alquil-carbonilo C<sub>1-6</sub>, un grupo aril-carbonilo C<sub>6-14</sub>, un grupo aralquil-carbonilo C<sub>7-16</sub>, un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi-carbonilo C<sub>1-6</sub>, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil-carbamoilo C<sub>1-6</sub>, un grupo mono- o di-aralquil-carbamoilo C<sub>7-16</sub>, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> y un grupo arilsulfonilo C<sub>6-14</sub>, cada de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente A”.

55 Los ejemplos preferibles del grupo hidroxilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alqueniloxilo C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, aliloxilo, 2-buteniloxilo, 2-penteniloxilo, 3-hexeniloxilo), un grupo cicloalquiloxilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclohexiloxilo), un grupo ariloxilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, feniloxilo, naftiloxilo), un grupo aralquiloxilo C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, benciloxilo, fenetiloxilo), un grupo alquil-carboniloxilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, acetiloxilo, propioniloxilo, butiriloxilo, isobutiriloxilo, pivaloiloxilo), un grupo aril-carboniloxilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, benzoiloxilo), un grupo aralquil-carboniloxilo C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, bencilcarboniloxilo), un grupo heterociclicarboniloxilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoiloxilo), un grupo

5 heterociclicarboniloxilo no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, piperidinilcarboniloxilo), un grupo alcoxi-carboniloxilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, tert-butoxicarboniloxilo), un grupo heterociclicarboniloxilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiloxilo), un grupo carbamoiloxilo, un grupo alquil-carbamoiloxilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilcarbamoiloxilo), un grupo aralquil-carbamoiloxilo C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, bencilcarbamoiloxilo), un grupo alquil-sulfoniloxilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfoniloxilo, etilsulfoniloxilo) y un grupo arilsulfoniloxilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilsulfoniloxilo).

10 En la presente memoria, ejemplos del "grupo sulfanilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo sulfanilo que opcionalmente tiene "un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alqueno C<sub>2-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, un grupo arilo C<sub>6-14</sub>, un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub>, un grupo alquil-carbonilo C<sub>1-6</sub>, un grupo aril-carbonilo C<sub>6-14</sub> y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, cada de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente A" y un grupo sulfanilo halogenado.

15 Ejemplos preferibles del grupo sulfanilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo sulfanilo (-SH), un grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>, un grupo alqueniltio C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, aliltio, 2-buteniltio, 2-penteniltio, 3-hexeniltio), un grupo cicloalquiltio C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclohexiltio), un grupo ariltio C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, feniltio, naftiltio), un grupo aralquiltio C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, benciltio, feniltio), un grupo alquil-carboniltio C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, acetiltio, propioniltio, butiriltio, isobutiriltio, pivaloiltio), un grupo aril-carboniltio C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, benzoiltio), un grupo heterociclicarboniltio aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiltio) y un grupo tio halogenado (por ejemplo, pentafluorotio).

20 En la presente memoria, ejemplos del "grupo sililo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo sililo que tiene opcionalmente "de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alqueno C<sub>2-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, un grupo arilo C<sub>6-14</sub> y un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub>, cada de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente A".

Ejemplos preferibles del grupo sililo opcionalmente sustituido incluyen un grupo tri-alquilsililo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, trimetilsililo, tert-butil(dimetil)sililo).

25 En la presente memoria, ejemplos del "grupo alquileo C<sub>1-6</sub>" incluyen -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-, -CH(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)-, -CH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-, -(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- y -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

30 En la presente memoria, ejemplos del "grupo alquilenilo C<sub>2-6</sub>" incluyen -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH=CH-, -CH=CH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH-.

En la presente memoria, ejemplos del "grupo alquilenilo C<sub>2-6</sub>" incluyen -C≡C-, -CH<sub>2</sub>-C≡C-, -C≡C-CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C≡C-, -C≡C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C≡C-, -C≡C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -C≡C-C≡C-, -C≡C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C≡C-.

35 En la presente memoria ejemplos del "anillo hidrocarbonado" incluyen un anillo hidrocarbonado aromático C<sub>6-14</sub>, cicloalcano C<sub>3-10</sub> y cicloalqueno C<sub>3-10</sub>.

En la presente memoria, ejemplos del "anillo hidrocarbonado aromático C<sub>6-14</sub>" incluyen benceno y naftaleno.

En la presente memoria, ejemplos del "cicloalcano C<sub>3-10</sub>" incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano y ciclooctano.

40 En la presente memoria, ejemplos del "cicloalqueno C<sub>3-10</sub>" incluyen ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno y cicloocteno.

En la presente memoria, ejemplos del "heterociclo" incluyen un heterociclo aromático y un heterociclo no aromático, donde cada uno contiene, como un átomo constituyente del anillo además de átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

45 En la presente memoria, ejemplos del "heterociclo aromático" incluyen un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (preferiblemente de 5 a 10 miembros) que contiene, como un átomo constituyente del anillo además de átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno. Ejemplos preferibles del "heterociclo aromático" incluyen heterociclos aromáticos monocíclicos de 5 o 6 miembros, tales como tiofeno, furano, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, triazol, tetrazol, triazina, y similares; y

heterociclos aromáticos policíclicos fusionados de 8 a 14 miembros (preferiblemente bi- o tricíclicos), tales como benzotiofeno, benzofurano, bencimidazol, benzoxazol, benzisoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, benzotriazol, imidazopiridina, tienopiridina, furopiridina, pirrolopiridina, pirazolopiridina, oxazolopiridina, tiazolopiridina,

imidazopirazina, imidazopirimidina, tienopirimidina, furopirimidina, pirrolopirimidina, pirazolopirimidina, oxazolopirimidina, tiazolopirimidina, pirazolopirimidina, pirazolotriazina, nafto[2,3-b]tiofeno, fenoxatiína, indol, isoindol, 1H-indazol, purina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, carbazol,  $\beta$ -carbolina, fenantridina, acridina, fenazina, fenotiazina, fenoxatiína, y similares.

- 5 En la presente memoria, ejemplos del "heterociclo no aromático" incluyen un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros (preferiblemente de 4 a 10 miembros) que contiene, como un átomo constituyente del anillo además de átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno. Ejemplos preferibles del "heterociclo no aromático" incluyen heterociclos no aromáticos monocíclicos de 3 a 8 miembros, tales como aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano,
- 10 tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, oxazolina, oxazolidina, pirazolina, pirazolidina, tiazolina, tiazolidina, tetrahidroisotiazol, tetrahidrooxazol, tetrahidroisoxazol, piperidina, piperazina, tetrahidropiridina, dihidropiridina, dihidropirano, tetrahidropirimidina, tetrahidropiridazina, dihidropirano, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, morfolina, tiomorfolina, azepanina, diazepano, azepina, azocano, diazocano, oxepano, y similares; y heterociclos no aromáticos policíclicos fusionados de 9 a 14
- 15 miembros (preferiblemente bi- o tríclicos), tales como dihidrobenzofurano, dihidrobencimidazol, dihidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, dihidrobenzisotiazol, dihidronafto[2,3-b]tiofeno, tetrahidroisoquinolina, tetrahidroquinolina, 4H-quinolizina, indolina, isoindolina, tetrahidrotieno[2,3-c]piridina, tetrahidrobenzazepina, tetrahidroquinoxalina, tetrahidrofenantridina, hexahidrofenotiazina, hexahidrofenoxazina, tetrahidroftalazina, tetrahidronaftiridina, tetrahidroquinazolina, tetrahidrocinnolina, tetrahidrocarbazol, tetrahidro- $\beta$ -carbolina,
- 20 tetrahidroacridina, tetrahidrofenazina, tetrahidrotioxanteno, octahidroisoquinolina, y similares. En la presente memoria, ejemplos del "heterociclo que contiene nitrógeno" incluyen un "heterociclo" que contiene al menos un átomo de nitrógeno como un átomo constituyente del anillo.

- En una realización, ejemplos preferibles del "grupo heterocíclico no aromático" incluyen un grupo heterocíclico espiro de 7 a 14 miembros, tales como triazaespiro[4,4]nonilo (por ejemplo, 1,3,7-10 triazaespiro[4,4]nonilo),
- 25 tiadiazaspiro[4,4]nonilo (por ejemplo, 7-tia-1,3-diazaspiro[4,4]nonilo), dioxidotiadiazaspiro[4,4]nonilo (por ejemplo, 7,7-dioxido-7-tia-1,3-diazaspiro[4,4]nonilo), y similares, además del "grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros" y "grupo heterocíclico no aromático policíclico fusionado de 9 a 14 miembros (preferiblemente bi- o tríclico)" mencionados anteriormente.

Cada símbolo en la fórmula (I) se explica a continuación.

- 30 R<sup>1</sup> es un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros, un grupo heterocíclico aromático policíclico fusionado de 8 a 14 miembros (por ejemplo, oxazolilo, tiazolilo, tienilo, pirazolilo, piridilo, imidazopiridilo (por ejemplo, imidazo[1,5-a]piridilo), imidazopiridazinilo (por ejemplo, imidazo[1,2-b]piridazinilo), pirazolopirimidinilo (por ejemplo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo)), o un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 35 (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (2) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo) sustituido opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y
- (ii) un grupo hidroxilo,
- 40 (3) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (4) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros, o un grupo heterocíclico aromático policíclico fusionado de 8 a 14 miembros (por ejemplo, piridilo, tienilo, pirimidinilo, imidazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, benzimidazolilo (por ejemplo, 1H-benzimidazolilo), tiazolilo), cada uno de los cuales está
- 45 opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (i) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y
- (b) Un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo),
- 50 (ii) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro),
- (iii) un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxilo),
- (iv) un grupo ciano,

- (v) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un grupo azido,
- 5 (b) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo),
- (c) un grupo hidroxilo, y
- (d) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (vi) un grupo formilo,
- 10 (vii) un grupo carboxilo,
- (viii) un grupo carbamoílo,
- (ix) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo), y
- (x) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, dioxolanilo (por ejemplo, 1,3-dioxolanilo)),
- 15 (5) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros, un grupo heterocíclico no aromático policíclico fusionado de 9 a 14 miembros, o un grupo heterocíclico espiro de 7 a 14 miembros (por ejemplo, morfolinilo, dihidropiranilo (por ejemplo, 3,6-dihidro-2H-piranilo), tetrahidropiranilo, dihidropiridilo (por ejemplo, 1,2-dihidropiridilo), dihidrobenzofuranilo (por ejemplo, 2,3-dihidrobenzofuranilo), imidazolidinilo, pirrolidinilo, dihidroisoxazolilo (por ejemplo, 4,5-dihidroisoxazolilo), dihidropirrolopirazolilo (por ejemplo, 5,6-
- 20 dihidropirrolo[3,4-c]pirazolilo), piperazinilo, triazaespiro[4,4]nonilo (por ejemplo, 1,3,7-triazaespiro[4,4]nonilo, tiadiazaspiro[4,4]nonilo (por ejemplo, 7-tia-1,3-diazaespiro[4,4]nonilo), dioxidotiadiazaspiro[4,4]nonilo (por ejemplo, 7,7-dioxido-7-tia-1,3-diazaespiro[4,4]nonilo)), cada uno de los cuáles está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (i) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) sustituido opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 25 (a) un grupo hidroxilo,
- (b) un grupo amino mono- o di-sustituido opcionalmente por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo)
- (c) un grupo ciano y
- (d) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo),
- 30 (ii) un grupo oxo,
- (iii) un grupo hidroxilo,
- (iv) un grupo carbamoílo, y
- (v) un grupo tioxo,
- (6) un grupo cicloalquilsulfonilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopentilsulfonilo),
- 35 (7) un grupo alquil-carbonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, acetilo),
- (8) un grupo heterociclilsulfonilo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, tiazolilsulfonilo), y
- (9) un grupo tio halogenado (por ejemplo, pentafluorotio).
- R<sup>1</sup> es preferiblemente
- 40 (1) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros, o un grupo heterocíclico aromático policíclico fusionado de 8 a 14 miembros) (por ejemplo, oxazolilo, tiazolilo, tienilo, pirazolilo, piridilo, imidazopiridilo (por ejemplo, imidazo[1,5-a]piridilo), imidazopiridazinilo (por ejemplo, imidazo[1,2-b]piridazinilo), pirazolopirimidinilo (por ejemplo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo)), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (i) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 45



- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y
- (b) un grupo hidroxilo,
- (ii) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- 5 (iii) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridilo, tienilo, pirimidilo, pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un grupo amino opcionalmente mono- o di-sustituido por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (I) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, y
- 10 (II) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo),
- (b) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (c) un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxilo),
- (d) un grupo ciano,
- (e) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 15 (I) un grupo azido,
- (II) un grupo amino opcionalmente sustituido mono- o di-sustituido por uno o más grupos C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo),
- 20 (III) un grupo hidroxilo, y
- (IV) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (f) un grupo formilo,
- (g) un grupo carboxilo,
- (h) un grupo carbamoilo,
- 25 (i) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo), y
- (j) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, dioxolanilo (por ejemplo, 1,3-dioxolanilo)),
- (iv) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros, un grupo heterocíclico no aromático policíclico fusionado de 9 a 14 miembros, o un grupo heterocíclico espiro de 7 a 14 miembros (por ejemplo, morfolinilo, dihidropiranilo (por ejemplo, 3,6-dihidro-2H-piranilo), tetrahidropiranilo, dihidropiridilo (por ejemplo, 1,2-dihidropiridilo), dihidrobenzofuranilo (por ejemplo, 2,3-dihidrobenzofuranilo), imidazolidinilo, pirrolidinilo, dihidroisoxazolilo (por ejemplo, 4,5-dihidroisoxazolilo), dihidropirrolpirazolilo (por ejemplo, 5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazolilo), piperazinilo, triazaespiro[4,4]nonilo (por ejemplo, 1,3,7-triazaespiro[4,4]nonilo, tiadizaespiro[4,4]nonilo (por ejemplo, 7-tia-1,3-diazaespiro[4,4]nonilo), dioxidotiadizaespiro[4,4]nonilo (por ejemplo, 7,7-dioxido-7-tia-1,3-diazaespiro[4,4]nonilo)), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 30 (a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (I) un grupo hidroxilo,
- 40 (II) un grupo amino opcionalmente mono o di-sustituido por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo),
- (III) un grupo ciano, y
- (IV) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo),
- (b) un grupo oxo,
- (c) un grupo hidroxilo,

- (d) un grupo carbamoilo, y
- (e) un grupo tioxo,
- (v) un grupo cicloalquilsulfonilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopentilsulfonilo),
- (vi) un grupo alquil-carbonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, acetilo), o
- 5 (2) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de Flúor)
- (ii) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo),
- (iii) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros, un grupo heterocíclico aromático policíclico fusionado de 8 a 14 miembros (por ejemplo, imidazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, bencimidazolilo (por ejemplo, 1H-benzimidazolilo)),
- 10 (iv) un grupo cicloalquilsulfonilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopentilsulfonilo),
- (v) un grupo heterociclilsulfonilo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, tiazolilsulfonilo),
- (vi) un grupo tio halogenado (pentafluorotio), y
- (vii) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros, o un grupo heterocíclico espiro de 7 a 14 miembros (por ejemplo, imidazolidinilo, triazaespirononilo (por ejemplo, 1,3,7-triazaespiro[4,4]nonilo)), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 15 (a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos amino, y
- (b) un grupo oxo.
- R<sup>1</sup> es más preferiblemente
- 20 (1) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, oxazolilo, piridilo, pirazolilo), opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (i) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (ii) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridilo, pirazolilo)
- 25 opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un grupo amino opcionalmente mono o di-sustituido por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (I) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y
- (II) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo), y
- 30 (b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos amino, y
- (iii) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros, o un grupo heterocíclico espiro de 7 a 14 miembros (por ejemplo, imidazolidinilo, triazaespirononilo (por ejemplo, 1,3,7-triazaespiro[4,4]nonilo)), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos amino, y
- 35 (b) un grupo oxo, o
- (2) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo).
- R<sup>1</sup> es aún más preferiblemente un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, oxazolilo) opcionalmente sustituido por uno o más grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridilo) opcionalmente sustituido por uno o más grupos amino opcionalmente mono- o disustituido por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 40

(1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(2) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo).

5 R<sup>1</sup> es en particular, más preferiblemente, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, oxazolilo) opcionalmente sustituido por uno o más grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridilo) opcionalmente sustituido por uno o más grupos amino opcionalmente mono o di-sustituidos por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituidos por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

R<sup>2</sup> es

10 (1) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo alcoxi-carbonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxicarbonilo),

(ii) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo),

(iii) un grupo carbamoilo,

(iv) un grupo ciano,

15 (v) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, oxetanilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos oxo, y

(vi) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(2) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopentilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos hidroxilo, o

(3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxetanilo).

20 R<sup>2</sup> es preferiblemente un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo).

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente

(1) un átomo de hidrógeno, o

(2) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo amino opcionalmente mono o di-sustituido por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo).

25 Preferiblemente, uno de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno, y el otro es

(1) un átomo de hidrógeno, o

(2) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo amino opcionalmente mono- o di-sustituido por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo).

30 Más preferiblemente, uno de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno, y el otro es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo).

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son, en particular, preferiblemente ambos átomos de hidrógeno.

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son, independientemente

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo hidroxilo,

35 (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo hidroxilo,

(ii) un grupo amino opcionalmente mono- o di-sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

40 (b) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor)

- (c) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxetanio),
  - (d) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo),
  - (e) un grupo alquil-carbonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, acetilo), y
  - (f) un grupo cicloalquil-carbonilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo),
- 5 (iii) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor)
- (iv) un grupo alquilsulfanilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfanilo)
  - (v) un grupo alquilsulfinilo (por ejemplo, metilsulfinilo), y
  - (vi) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo),
- (4) un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxilo),
- 10 (5) un grupo amino opcionalmente mono- o di-sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de
- (i) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo),
  - (ii) un grupo alquil-carbonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, acetilo), y
  - (iii) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo),
- (6) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, morfolinilo),
- 15 (7) un grupo carboxilo, o
- (8) un grupo carbamoilo opcionalmente mono- o di-sustituido por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo), o
- R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> forman opcionalmente en combinación
- (1) un heterociclo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tetradidrofurano), o
- 20 (2) un cicloalcano C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopentano).
- Preferiblemente, uno de R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) y el otro es
- (1) un átomo de hidrógeno,
  - (2) un grupo hidroxilo,
- 25 (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (i) un grupo hidroxilo,
  - (ii) un grupo amino opcionalmente mono- o di-sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de
- (a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- 30 (b) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (c) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxetanio),
  - (d) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo),
  - (e) un grupo alquil-carbonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, acetilo), y
- 35 (f) un grupo cicloalquil-carbonilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo),
- (iii) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
  - (iv) un grupo alquilsulfanilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfanilo),
  - (v) un grupo alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfinilo), y

- (vi) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo),  
 (4) un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxilo),  
 (5) un grupo amino opcionalmente mono- o di-sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de
- 5 (i) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo),  
 (ii) un grupo alquil-carbonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, acetilo), y  
 (iii) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo),  
 (6) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, morfolinilo),  
 (7) un grupo carboxilo, o
- 10 (8) un grupo carbamoilo opcionalmente mono- o di-sustituido por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo), o  
 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> forman opcionalmente en combinación
- (1) un heterociclo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tetrahidrofurano), o  
 (2) un cicloalcano C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopentano).
- Más preferiblemente, uno de R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno, y el otro es
- 15 (1) un átomo de hidrógeno,  
 (2) un grupo hidroxilo,  
 (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (i) un grupo amino opcionalmente mono- o di-sustituido por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo), y  
 20 (ii) un grupo hidroxilo, o
- (4) un grupo amino opcionalmente mono o di-sustituido por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo).
- Aún más preferiblemente, uno de R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno, y el otro es,
- (1) un átomo de hidrógeno,  
 (2) un grupo hidroxilo,
- 25 (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido por uno o más grupos amino mono- o disustituido opcionalmente por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo), o  
 (4) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo).
- En particular, preferiblemente, uno de R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno, y el otro es
- (1) un átomo de hidrógeno,  
 30 (2) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido por uno o más grupos amino opcionalmente mono- o disustituido por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo), o (3) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo).
- En especial, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son, con preferencia particular, ambos átomos de hidrógeno.
- X es CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>, O o S.
- 35 X es preferiblemente CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup> u O.  
 X es más preferiblemente CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> o NR<sup>9</sup>.  
 En una realización, X es aún más preferiblemente CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>.  
 En otra realización, X es aún más preferiblemente NR<sup>9</sup>.  
 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente

- (1) un átomo de hidrógeno,  
 (2) un grupo ciano,  
 (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos hidroxilo, o  
 (4) un grupo hidroxilo, o
- 5 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> forman opcionalmente en combinación
- (1) un cicloalcano C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclohexano) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (i) un grupo oxo, y  
 (ii) un grupo hidroxilo, o
- 10 (2) un heterociclo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidina, piperidina) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos aralquilo C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, bencilo).
- R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son preferiblemente, de modo independiente,
- (1) un átomo de hidrógeno o  
 (2) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo).
- 15 R<sup>9</sup> es
- (1) un átomo de hidrógeno o,  
 (2) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (i) un grupo hidroxilo,  
 (ii) un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> ((por ejemplo, metoxilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo), y  
 (iii) un grupo amino opcionalmente mono o di-sustituido por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo),  
 (3) un grupo alqueno C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, alilo), o
- 20 (4) un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, bencilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alcoxilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxilo).
- 25 R<sup>9</sup> es preferiblemente
- (1) un átomo de hidrógeno, o  
 (2) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, preferiblemente metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos hidroxilo.
- 30 [Compuesto B-3]  
 Compuesto (I), en donde
- R<sup>1</sup> es un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros, o un grupo heterocíclico aromático policíclico fusionado de 8 a 14 miembros (por ejemplo, oxazolilo, tiazolilo, tienilo, pirazolilo, piridilo, imidazopiridilo (por ejemplo, imidazo[1,5-a]piridilo), imidazopiridazinilo (por ejemplo, imidazo[1,2-b]piridazinilo), pirazolopirimidinilo (por ejemplo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo)) o un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 35 (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),  
 (2) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 40 (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y  
 (ii) un grupo hidroxilo,

- (3) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (4) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros, o un grupo heterocíclico aromático policíclico fusionado de 8 a 14 miembros) (por ejemplo, piridilo, tienilo, pirimidinilo, imidazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, bencimidazolilo (por ejemplo, 1H-bencimidazolilo), tiazolilo) cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 5 (i) un grupo amino opcionalmente mono- o di-sustituido por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y
- 10 (b) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo),
- (ii) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro),
- (iii) un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxilo),
- (iv) un grupo ciano,
- 15 (v) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un grupo azido,
- (b) un grupo amino opcionalmente mono- o di-sustituido por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo),
- 20 (c) un grupo hidroxilo, y
- (d) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (vi) un grupo formilo,
- (vii) un grupo carboxilo,
- (viii) un grupo carbamoilo,
- 25 (ix) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo) y
- (x) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, dioxolanilo (por ejemplo, 1,3-dioxolanilo)),
- (5) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros, un grupo heterocíclico no aromático policíclico fusionado de 9 a 14 miembros, o un grupo heterocíclico espiro de 7 a 14 miembros) (por ejemplo, morfolinilo, dihidropiranilo (por ejemplo, 3,6-dihidro-2H-piranilo), tetrahidropiranilo, dihidropiridilo (por ejemplo, 1,2-dihidropiridilo), dihidrobenzofuranilo (por ejemplo, 2,3-dihidrobenzofuranilo), imidazolidinilo, pirrolidinilo, dihidroisoxazolilo (por ejemplo, 4,5-dihidroisoxazolilo), dihidropirrolpirazolilo (por ejemplo, 5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazolilo), piperazinilo, triazaespiro[4,4]nonilo (por ejemplo, 1,3,7-triazaespiro[4,4]nonilo), tiadiazaspiro[4,4]nonilo (por ejemplo, 7-tia-1,3-diazaespiro[4,4]nonilo), dioxidotiadiazaspiro[4,4]nonilo (por ejemplo, 7,7-dioxido-7-tia-1,3-diazaespiro[4,4]nonilo)), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 30 (i) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un grupo hidroxilo,
- 40 (b) un grupo amino opcionalmente mono- o di-sustituido por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo),
- (c) un grupo ciano, y
- (d) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo),
- (ii) un grupo oxo,
- (iii) un grupo hidroxilo,
- 45 (iv) un grupo carbamoilo y

- (v) un grupo tioxo,
- (6) un grupo cicloalquilsulfonilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopentilsulfonilo),
- (7) un grupo alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, acetilo),
- (8) un grupo heterociclilsulfonilo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros) (por ejemplo, tiazolilsulfonilo) y
- 5 (9) un grupo tio halogenado (por ejemplo, pentafluorotio);
- R<sup>2</sup> es
- (1) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (i) un grupo alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxicarbonilo),
- 10 (ii) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo),
- (iii) un grupo carbamoilo,
- (iv) un grupo ciano,
- (v) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, oxetanilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos oxo, y
- 15 (vi) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopentilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos hidroxilo, o
- (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxetanilo);
- R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente
- (1) un átomo de hidrógeno, o
- 20 (2) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo amino opcionalmente mono- o di-sustituido por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo);
- R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son independientemente
- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo hidroxilo,
- 25 (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (i) un grupo hidroxilo,
- (ii) un grupo amino opcionalmente mono- o di-sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de
- (a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- 30 (b) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (c) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros) (por ejemplo, oxetanilo),
- (d) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo),
- (e) un grupo alquil-carbonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, acetilo), y
- 35 (f) un grupo cicloalquil-carbonilo C<sub>3-10</sub>(por ejemplo, ciclopropilcarbonilo),
- (iii) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (iv) un grupo alquilsulfanilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfanilo),
- (v) un grupo alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfinilo) y
- (vi) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo),



- (4) un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxilo),
- (5) un grupo amino opcionalmente mono- o di-sustituido c por uno o más sustituyentes seleccionados de
- (i) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo),
- (ii) un grupo alquil-carbonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, acetilo), y
- 5 (iii) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo),
- (6) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, morfolinilo),
- (7) un grupo carboxilo, o
- (8) un grupo carbamoilo opcionalmente mono- o di-sustituido por uno más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo), o
- 10 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> forman opcionalmente en combinación
- (1) un heterociclo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tetrahidrofurano) o
- (2) un cicloalcano C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopentano);
- X es CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>, O o S;
- R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente
- 15 (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo ciano,
- (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos hidroxilo, o
- (4) un grupo hidroxilo, o
- R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> forman opcionalmente en combinación
- 20 (1) un cicloalcano C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclohexano) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (i) un grupo oxo, y
- (ii) un grupo hidroxilo, o
- (2) un heterociclo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidina, piperidina) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos aralquilo C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, bencilo); y
- 25 R<sup>9</sup> es
- (1) un átomo de hidrógeno, o
- (2) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 30 (i) un grupo hidroxilo,
- (ii) un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo), y
- (iii) un grupo amino opcionalmente mono- o di-sustituido por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo),
- (3) un grupo alqueno C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, alilo), o
- 35 (4) un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, bencilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alcoxilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxilo).
- [Compuesto B-4]
- Compuesto (I), en donde
- R<sup>1</sup> es

- 5 (1) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros, o un grupo heterocíclico aromático policíclico fusionado de 8 a 14 miembros (por ejemplo, oxazolilo, tiazolilo, tienilo, pirazolilo, piridilo, imidazopiridilo (por ejemplo, imidazo[1,5-a]piridilo), imidazopiridazinilo (por ejemplo, imidazo[1,2-b]piridazinilo), pirazolopirimidinilo (por ejemplo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo)), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (i) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y
- (b) un grupo hidroxilo,
- 10 (ii) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (iii) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridilo, tienilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un grupo amino opcionalmente mono- o di-sustituido por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 15 (I) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y
- (II) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo),
- (b) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro),
- (c) un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxilo),
- 20 (d) un grupo ciano,
- (e) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (I) un grupo azido,
- (II) un grupo amino opcionalmente mono- o di-sustituido por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo),
- 25 (III) un grupo hidroxilo, y
- (IV) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (f) un grupo formilo,
- 30 (g) un grupo carboxilo,
- (h) un grupo carbamoilo,
- (i) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo), y
- (j) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, dioxolanilo (por ejemplo, 1,3-dioxolanilo)),
- 35 (iv) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros, un grupo heterocíclico no aromático policíclico fusionado de 9 a 14 miembros, o un grupo heterocíclico espiro de 7 a 14 miembros (por ejemplo, morfolinilo, dihidropiranilo (por ejemplo, 3,6-dihidro-2H-piranilo), tetrahidropiranilo, dihidropiridilo (por ejemplo, 1,2-dihidropiridilo), dihidrobenzofuranilo (por ejemplo, 2,3-dihidrobenzofuranilo), imidazolidinilo, pirrolidinilo, dihidroisoxazolilo (por ejemplo, 4,5-dihidroisoxazolilo), dihidropirrolpirazolilo (por ejemplo, 5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazolilo), piperazinilo, triazaespiro[4,4]nonilo (por ejemplo, 1,3,7-triazaespiro[4,4]nonilo), tiadiazaspiro[4,4]nonilo (por ejemplo, 7-tia-1,3-diazaspiro[4,4]nonilo), dioxidotiadiazaspiro[4,4]nonilo (por ejemplo, 7,7-dioxido-7-tia-1,3-diazaspiro[4,4]nonilo)), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 40 (a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 45 (I) un grupo hidroxilo,

- (II) un grupo amino opcionalmente mono- o di-sustituido por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo),  
 (III) un grupo ciano, y  
 (IV) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo),  
 (b) un grupo oxo,  
 5 (c) un grupo hidroxilo,  
 (d) un grupo carbamoilo, y  
 (e) un grupo tioxo,  
 (v) un grupo cicloalquilsulfonilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopentilsulfonilo), y  
 (vi) un grupo alquil-carbonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, acetilo), o  
 10 (2) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de  
 (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),  
 (ii) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo),  
 (iii) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros, o un grupo heterocíclico aromático policíclico fusionado de 8 a 14 miembros (por ejemplo, imidazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, bencimidazolilo (por ejemplo, 1H-bencimidazolilo)),  
 15 (iv) un grupo cicloalquilsulfonilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopentilsulfonilo),  
 (v) un grupo heterocíclicilsulfonilo aromático (monocíclico de 5 a 6 miembros) (por ejemplo, tiazolilsulfonilo),  
 (vi) un grupo tio halogenado (por ejemplo, pentafluorotio), y  
 (vii) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros, o un grupo heterocíclico espiro de 7 a 14 miembros (por ejemplo, imidazolidinilo, triazaespirononilo (por ejemplo, 1,3,7-triazaespiro[4,4]nonilo)) cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de  
 20 (a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos amino, y  
 (b) un grupo oxo;  
 R<sup>2</sup> es  
 25 (1) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de  
 (i) un grupo alcoxi-carbonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxicarbonilo),  
 (ii) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo),  
 (iii) un grupo carbamoilo,  
 30 (iv) un grupo ciano,  
 (v) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros) (por ejemplo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, oxetanilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos oxo, y  
 (vi) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),  
 (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopentilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos hidroxilo, o  
 35 (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros) (por ejemplo, oxetanilo);  
 uno de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno y el otro es  
 (1) un átomo de hidrógeno o  
 (2) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo amino opcionalmente mono- o di-sustituido por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo);  
 40 uno de R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) y el otro es

- (1) un átomo de hidrógeno,  
 (2) un grupo hidroxilo,  
 (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 5 (i) un grupo hidroxilo,  
 (ii) un grupo amino opcionalmente mono- o di-sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de
- (a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),  
 (b) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- 10 (c) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxetanilo),  
 (d) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo),  
 (e) un grupo alquil-carbonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, acetilo), y  
 (f) un grupo cicloalquil-carbonilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo),
- (iii) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- 15 (iv) un grupo alquilsulfanilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfanilo),  
 (v) un grupo alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfinilo), y  
 (vi) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo),
- (4) un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxilo),  
 (5) un grupo amino opcionalmente mono- o di-sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de
- 20 (i) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo),  
 (ii) un grupo alquil-carbonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, acetilo), y  
 (iii) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo),
- (6) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, morfolinilo),  
 (7) un grupo carboxilo, o
- 25 (8) un grupo carbamoilo opcionalmente mono- o di-sustituido por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo), o
- R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> forman opcionalmente en combinación
- (1) un heterociclo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros) (por ejemplo, tetrahidrofurano), o  
 (2) un cicloalcano C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopentano);
- 30 X es CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>, O o S;  
 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente
- (1) un átomo de hidrógeno,  
 (2) un grupo ciano,  
 (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos hidroxilo, o
- 35 (4) un grupo hidroxilo, o
- R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> forman opcionalmente en combinación
- (1) un cicloalcano C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclohexano) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (i) un grupo oxo, y
- (ii) un grupo hidroxilo, o
- (2) un heterociclo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidina, piperidina) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos aralquilo C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, bencilo); y
- 5 R<sup>9</sup> es
- (1) un átomo de hidrógeno, o
- (2) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (i) un grupo hidroxilo,
- 10 (ii) un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo), y
- (iii) un grupo amino opcionalmente mono- o di-sustituido por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo),
- (3) un grupo alqueno C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, alilo), o
- 15 (4) un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, bencilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alcoxilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxilo).
- [Compuesto C-1]
- Compuesto (I), en donde
- R<sup>1</sup> es
- 20 (1) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, oxazolilo, piridilo, pirazolilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (i) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- 25 (ii) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridilo, pirazolilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un grupo amino opcionalmente mono- o di-sustituido por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (I) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor,) y
- (II) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo), y
- 30 (b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos amino, y
- (iii) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros, o un grupo heterocíclico espiro de 7 a 14 miembros (por ejemplo, imidazolidinilo, triazaespiro[4,4]nonilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos amino, y
- 35 (b) un grupo oxo, o
- (2) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo);
- R<sup>2</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo);
- uno de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno, y el otro es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo);
- 40 uno de R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno, y el otro es
- (1) un átomo de hidrógeno,

- (2) un grupo hidroxilo,
- (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (i) un grupo amino opcionalmente mono- o di-sustituido por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo), y
- 5 (ii) un grupo hidroxilo, o
- (4) un grupo amino opcionalmente mono- o di-sustituido por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo);  
 X es CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup> u O;  
 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente
- (1) un átomo de hidrógeno, o
- 10 (2) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo); y
- R<sup>9</sup> es
- (1) un átomo de hidrógeno, o
- (2) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos hidroxilo.  
 [Compuesto D-1]
- 15 Compuesto (I), en donde
- R<sup>1</sup> es un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, oxazolilo) opcionalmente sustituido por uno o más grupos heterocíclicos aromáticos de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridilo) opcionalmente sustituido por uno o más grupos amino opcionalmente mono- o di-sustituido por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);
- 20 R<sup>2</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo);
- R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos átomos de hidrógeno;
- uno de R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno, y el otro es
- (1) un átomo de hidrógeno,
- 25 (2) un grupo hidroxilo,
- (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido por uno o más grupos amino opcionalmente mono- o di-sustituido por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo), o-
- (4) un grupo amino opcionalmente mono- o di-sustituido por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo);  
 X es CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; y
- 30 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente
- (1) un átomo de hidrógeno, o
- (2) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo).  
 [Compuesto D-2]
- Compuesto (I), en donde
- 35 R<sup>1</sup> es un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, oxazolilo) opcionalmente sustituido por uno o más grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridilo) opcionalmente sustituido por uno o más grupos amino opcionalmente mono- o di-sustituido por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y
- 40 (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo);
- R<sup>2</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo);

$R^3$  y  $R^4$  son ambos átomos de hidrógeno;

uno de  $R^5$  y  $R^6$  es un átomo de hidrógeno, y el otro es

(1) un átomo de hidrógeno,

5 (2) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con grupos amino opcionalmente mono- o disustituido por uno o más grupos alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, metilo), o

(3) un grupo amino opcionalmente mono- o di-sustituido por uno o más grupos alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, metilo);

$X$  es  $CR^7R^8$  o  $NR^9$ ;

$R^7$  y  $R^8$  son independientemente

(1) un átomo de hidrógeno, o

10 (2) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, metilo); y

$R^9$  es

(1) un átomo de hidrógeno, o

(2) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos hidroxilo.

[Compuesto E-1]

15 Compuesto (I), en donde

$R^1$  es un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, oxazolilo) opcionalmente sustituido por uno o más grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridilo) opcionalmente sustituido por uno o más grupos amino opcionalmente mono- o disustituido por uno o más grupos alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

20

$R^2$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, metilo);

$R^3$  y  $R^4$  son ambos átomos de hidrógeno;

$R^5$  y  $R^6$  son ambos átomos de hidrógeno;

$X$  es  $CR^7R^8$  o  $NR^9$ ;

25  $R^7$  y  $R^8$  son independientemente

(1) un átomo de hidrógeno, o

(2) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, metilo); y

$R^9$  es

(1) un átomo de hidrógeno, o

30 (2) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos hidroxilo.

[Compuesto F-1]

Compuesto (I), en donde

$R^1$  es un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, oxazolilo) opcionalmente sustituido por uno o más grupos heterocíclicos aromáticos (por ejemplo, piridilo) opcionalmente sustituido por uno o más grupos amino opcionalmente mono- o di-sustituido por uno o más grupos alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

35

$R^2$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, metilo);

$R^3$  y  $R^4$  son ambos átomos de hidrógeno;

$R^5$  y  $R^6$  son ambos átomos de hidrógeno;

40  $X$  es  $NR^9$ ; y

R<sup>9</sup> es

(1) un átomo de hidrógeno, o

(2) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos hidroxilo.

[Compuesto G-1]

- 5 N-(3-(3-(2-hidroxiethyl)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida o una de sus sales; o

N-(1-metil-3-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida o una sal del mismo.

[Compuesto H-1]

- 10 N-(1-metil-3-((3S)-3-metil-2-oxopirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida o una sal del mismo.

15 Cuando el compuesto (I) está en forma de una sal, ejemplos del mismo incluyen sales metálicas, una sal de amonio, sales con base orgánica, sales con ácido inorgánico, sales con ácido orgánico, sales con aminoácido básico o ácido, y similares. Ejemplos preferibles de la sal metálica incluyen sales metálicas alcalinas, tales como sal de sodio, sal de potasio, y similares; sales metálicas alcalinotérreas, tales como sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario, y similares; una sal de aluminio, y similares. Ejemplos preferibles de la sal con base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dicitlohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, y similares. Ejemplos preferibles de la sal con ácido inorgánico incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares. Ejemplos preferibles de la sal con ácido orgánico incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, y similares. Ejemplos preferibles de la sal con aminoácido básico incluyen sales con arginina, lisina, ornitina, y similares. Ejemplos preferibles de la sal con aminoácido ácido incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico, y similares.

20 De estas, se prefiere una sal aceptable farmacéuticamente. Por ejemplo, cuando un compuesto tiene un grupo funcional ácido, ejemplos del mismo incluyen sales inorgánicas, tales como sales metálicas alcalinas (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio, etc.), sales metálicas alcalinotérreas (por ejemplo, sal de calcio, sal de magnesio, etc.), y similares, sal de amonio, etc., y cuando un compuesto tiene un grupo funcional básico, ejemplos del mismo incluyen sales con ácido inorgánico, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares y sales con ácido orgánico, tales como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, y similares.

[Método de producción]

- 35 El método de producción del compuesto de la presente invención se explica a continuación.

El compuesto de materia prima y reactivo empleados y el compuesto obtenido en cada etapa en el siguiente método de producción puede estar cada uno en forma de una sal, y los ejemplos de tal sal incluyen aquellas similares a las sales del compuesto de la presente invención, y similares.

40 Cuando el compuesto obtenido en cada etapa está en forma libre, se puede convertir en la sal objetivo según un método de por sí conocido. Cuando el compuesto obtenido en cada etapa es una sal, se puede convertir en la forma libre objetivo o en la otra sal según un método de por sí conocido.

45 El compuesto obtenido en cada etapa puede ser utilizado directamente como la mezcla de reacción o como un producto en bruto para la siguiente reacción. Alternativamente, el compuesto obtenido en cada etapa se puede aislar y purificar a partir de una mezcla de reacción según un método conocido per sé, por ejemplo, un medio de separación, tal como concentración, cristalización, recristalización, destilación, extracción mediante disolvente, destilación fraccionada, cromatografía en columna y similares.

Cuando el compuesto en bruto y el reactivo utilizados en cada etapa se encuentran disponibles comercialmente, también es posible utilizar directamente el producto disponible en el mercado.

50 En la reacción en cada etapa, si bien el tiempo de reacción varía en función del tipo de reactivo y disolvente a utilizar, es generalmente de 1 min a 48 hr, preferiblemente de 10 min a 8 hr, a menos que se indique de otra manera.

En la reacción en cada etapa, aunque la temperatura de reacción varía dependiendo del tipo de reactivo y



disolvente a utilizar, generalmente es de 78°C a 300°C, preferiblemente de 78°C a 150°C, a menos que se especifique de otra manera.

5 En la reacción en cada etapa, aunque la presión varía dependiendo del tipo de reactivo y de disolvente a emplear, es generalmente de 1 atm a 20 atm, preferiblemente de 1 atm a 3 atm, a menos que se especifique de otra manera.

10 En la reacción en cada etapa puede utilizarse un sintetizador de microondas tal como el Iniciador fabricado por Biotage, y similares. Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo del tipo de reactivo y del disolvente a emplear, generalmente es a temperatura ambiente de 300°C, preferiblemente de 50°C a 250°C, a menos que se especifique de otra manera. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo de reactivo y de disolvente a emplear, generalmente es de 1 min a 48 hr, preferiblemente de 1 min a 8 hr, a menos que se especifique de otra manera.

15 En la reacción en cada etapa, el reactivo se emplea en una cantidad de 0,5 equivalentes a 20 equivalentes, preferiblemente de 0,8 equivalentes a 5 equivalentes, referido al sustrato, a menos que se especifique de otra manera. Si se emplea el reactivo como un catalizador, el reactivo se emplea en una cantidad de 0,001 equivalente a 1 equivalente, preferiblemente de 0,01 equivalentes a 0,2 equivalentes, referido al sustrato. Cuando se emplea el reactivo como disolvente de reacción, el reactivo se emplea en una cantidad de disolvente.

A menos que se especifique de otra manera, la reacción en cada etapa se lleva a cabo sin disolvente, o disolviendo o suspendiendo el compuesto materia prima en un disolvente adecuado. Ejemplos de disolvente incluyen los descritos en los Ejemplos y los siguientes disolventes:

20 alcoholes: metanol, etanol, alcohol tert-butílico, 2-metoxietanol, y similares;

éteres: éter dietílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, y similares;

hidrocarburos aromáticos: clorobenceno, tolueno, xileno, y similares;

hidrocarburos saturados: ciclohexano, hexano, y similares;

amidas: N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, y similares;

25 hidrocarburos halogenados: diclorometano, tetracloruro de carbono, y similares;

nitrilos: acetonitrilo, y similares;

sulfóxidos: dimetilsulfóxido, y similares;

bases orgánicas aromáticas: piridina, y similares;

anhídridos: anhídrido acético, y similares;

30 ácidos orgánicos: ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, y similares;

ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, y similares;

ésteres: acetato de etilo, y similares;

cetonas: acetona, metiletilcetona, y similares;

agua.

35 Los disolventes arriba mencionados pueden utilizarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación adecuada.

Cuando se utiliza una base para la reacción en cada etapa, los ejemplos de las mismas incluyen los descritos en los Ejemplos y las siguientes bases.

bases inorgánicas: hidróxido de sodio, hidróxido de magnesio, y similares;

40 sales básicas: carbonato de sodio, carbonato de calcio, hidrógeno-carbonato de sodio, y similares;

bases orgánicas: trietilamina, dietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno, imidazol, piperidina, y similares;

alcóxidos metálicos: etóxido de sodio, tert-butóxido de potasio, y similares;

hidruros de metales alcalinos: hidróxido de sodio, y similares;

amidas metálicas: amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, y similares;

litios orgánicos: n-butil-litio, y similares.

Cuando en la reacción en cada etapa se emplea un ácido o un catalizador ácido, ejemplos de los mismos incluyen los descritos en los Ejemplos y los siguientes ácidos y catalizadores ácidos:

5 ácidos inorgánicos; ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, y similares;

ácidos orgánicos: ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido p-toluensulfónico, ácido 10-alcanforsulfónico, y similares;

ácido de Lewis: complejo de éter dietílico de trifluoruro de boro, ioduro de cinc, cloruro de aluminio anhídrido, cloruro de cinc anhídrido, cloruro de hierro anhídrido, y similares.

10 A menos que se especifique de otra manera, la reacción en cada etapa se lleva a cabo según un método de por sí conocido, por ejemplo, el método descrito en: Jikken Kagaku Kouza, 5ª Edition, vol. 13–19 (the Chemical Society of Japan ed.); Shin Jikken Kagaku Kouza, vol. 14–15 (the Chemical Society of Japan ed.); Fine Organic Chemistry, 2ª Edición Revisada (L. F. Fieser, Th. Eicher, Nankodo); Organic Name Reactions, the Reaction Mechanism and Essence, Edición Revisada (Hideo Togo, Kodansha); ORGANIC SYNTHESSES Collective Volume I–VII (John Wiley & Sons Inc); Modern Organic Synthesis in the Laboratory: A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li, OXFORD UNIVERSITY); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol.1 – Vol.14 (Elsevier Japan); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (traducido por Kiyoshi Tomioka, Kagakudojin); Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), 1989, o similares, o los métodos descritos en los Ejemplos.

20 En cada etapa, la reacción de protección o de desprotección de un grupo funcional se lleva a cabo según un método conocido per sé, por ejemplo, el método descrito en "Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª Ed", Wiley-Interscience, Inc., 2007 (Theodora W. Greene, Peter G.M. Wuts); "Protecting Groups 3ª Ed." Thieme, 2004 (P.J. Kocienski), o similares, o el método descrito en los Ejemplos.

25 Ejemplos del grupo hidroxilo protegido de un alcohol y un fenol protegido incluyen grupos éter, tales como éter metoximetílico, éter bencílico, éter t-butildimetilsilílico, éter tetrahidropiranílico, y similares; grupos carboxilato, tales como acetato, y similares; grupos sulfonato, tales como metansulfonato, y similares; grupos carbonato, tales como carbonato de t-butilo, y similares, y similares.

Ejemplos del grupo carbonilo protegido de un aldehído incluyen grupos acetal, tales como dimetilacetal, y similares; grupos acetal cíclicos, tales como 1,3-dioxano cíclico, y similares, y similares.

30 Ejemplos del grupo carbonilo protegido de una cetona incluyen grupos cetal, tales como dimetilcetal, y similares; grupos cetal cíclicos, tales como 1,3-dioxano cíclico, y similares; grupos oxima, tales como O-metiloxima, y similares; grupos hidrazona, tales como N,N-dimetilhidrazona y similares, y similares.

Ejemplos del grupo carboxilo protegido incluyen grupos éster, tales como éster metílico, y similares; grupos amida, tales como N,N-dimetilamida y similares, y similares.

35 Ejemplos del grupo tiol protegido incluyen grupos éter, tales como éter de benciltio, y similares; grupos éster, tales como tioacetato, tiocarbonato, tiocarbamato y similares, y similares.

Ejemplos del grupo amino protegido y de heterociclos aromáticos (por ejemplo, imidazol, pirrol, indol, etc.) incluyen grupos carbamato, tales como carbamato de bencilo, y similares; grupos amida, tales como acetamida, y similares; grupos alquilamina, tales como N-trifenilmetilamina, y similares; grupos sulfonamida, tales como metansulfonamida y similares, y similares.

40

Los grupos protectores pueden eliminarse según un método de por sí conocido, por ejemplo, mediante el empleo de un método que utilice un ácido, una base, rayos ultravioleta, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio, haluro de trialkilsililo (por ejemplo, ioduro de trimetilsililo, bromuro de trimetilsililo) y similares, un método de reducción, y similares.

45 Cuando en cada etapa se lleva a cabo una reacción de reducción, ejemplos del agente reductor a utilizar incluyen hidruros metálicos, tales como hidruro de litio y aluminio, triacetoxiborhidruro de sodio, cianoborhidruro de sodio, hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H), borohidruro de sodio, triacetoxiborhidruro de tetrametilamonio, y similares; boranos, tales como complejo de borano tetrahidrofurano, y similares: níquel Raney; cobalto de Raney; hidrógeno; ácido fórmico, y similares. Cuando se reduce un enlace doble o triple de carbono-carbono, puede emplearse un método en el que se utiliza un catalizador, tal como paladio-carbono, catalizador de Lindlar, y similares.

50

Cuando en cada etapa se lleva a cabo una reacción de oxidación, ejemplos del agente oxidante a usar incluyen peróxidos, tales como ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), peróxido de hidrógeno, t-butilhidroperóxido, y

- similares; percloratos, tales como perclorato de tetrabutilamonio, y similares; cloratos, tales como clorato de sodio, y similares; cloritos, tales como clorito de sodio, y similares; ácidos periódicos, tales como periodato de sodio, y similares; reactivos de iodo hipervalentes, tales como yodosililbenceno, y similares; reactivos que contienen manganeso, tales como dióxido de manganeso, permanganato de potasio, y similares; plomos, tales como tetraacetato de plomo, y similares; reactivos que contienen cromo, tales como clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC), reactivo de Jones, y similares; compuestos halogenados, tales como N-bromosuccinimida (NBS), y similares; oxígeno; ozono; complejo de trióxido de azufre-piridina; tetróxido de osmio; dióxido de selenio; 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), y similares.
- 5
- 10 Cuando se lleva a cabo una reacción de ciclación radical en cada etapa, ejemplos de iniciador de radicales a ser utilizados incluyen compuestos azo, tales como azobisisobutironitrilo (AIBN,) y similares; iniciadores de radicales solubles en agua tales como ácido 4,4'-azobis-4-cianopentanoico (ACPA), y similares; trietilboro en presencia de aire o de oxígeno; peróxido de benzoílo, y similares. Ejemplos de radical reactivo a utilizar incluyen tributilestannano, tris(trimetil)sililano, 1,1,2,2-tetrafenildisilano, difenilsilano, yoduro de samario, y similares.
- 15 Cuando en cada etapa se lleva a cabo la reacción de Wittig, ejemplos del reactivo de agente de Wittig a emplear incluyen fosforanos de alquilideno, y similares. Los fosforanos de alquilideno pueden prepararse de acuerdo con un método de por sí conocido, por ejemplo, haciendo reaccionar una sal de fosfonio con una base fuerte.
- 20 Cuando se lleva a cabo la reacción de Horner-Emmons en cada etapa, ejemplos de reactivo a emplear incluyen fosfonoacetatos, tales como dimetilfosfonoacetato de metilo, dietilfosfonoacetato de etilo, y similares; y bases, tales como hidruros de metales alcalinos, litios orgánicos, y similares.
- 25 Cuando en cada etapa se lleva a cabo la reacción de Friedel-Crafts, como reactivo se utiliza una combinación de un ácido de Lewis con un cloruro de ácido o una combinación de un ácido de Lewis con un agente alquilante (por ejemplo, un haluro de alquilo, un alcohol, una olefina, etc.). Alternativamente, en lugar de un ácido de Lewis también puede utilizarse un ácido orgánico o un ácido inorgánico, y en lugar de un cloruro de ácido también puede utilizarse un anhídrido, tal como anhídrido acético, y similares.
- 30 Cuando en cada etapa se lleva a cabo una reacción de sustitución nucleófila aromática, como reactivo se utiliza un nucleófilo (por ejemplo, una amina, imidazol, etc.) y una base (por ejemplo, una sal básica, una base orgánica, etc.).
- 35 Cuando en cada etapa se lleva a cabo una reacción de adición nucleófila por un carbanión, una reacción de adición nucleófila 1,4 (reacción de adición de Michael) por un carbanión o una reacción de desplazamiento nucleófilo por un carbanión, ejemplos de la base a emplear para la generación del carbanión incluyen litios orgánicos, alcóxidos metálicos, bases inorgánicas, bases orgánicas, y similares.
- 40 Cuando en cada etapa se lleva a cabo la reacción de Grignard, ejemplos del reactivo de Grignard a emplear incluyen haluros de arilmagnesio, tales como bromuro de fenilmagnesio, y similares; y haluros de alquilmagnesio, tales como bromuro de metilmagnesio, y similares. El reactivo de Grignard se puede preparar según un método de por sí conocido, por ejemplo, haciendo reaccionar un haluro de alquilo o un haluro de arilo con un metal magnesio en un éter o tetrahidrofurano como disolvente.
- 45 Cuando en cada etapa se lleva a cabo la reacción de condensación de Knoevenagel, como reactivo se emplea un compuesto que tiene un grupo metileno activado con dos grupos que retiran electrones (por ejemplo, ácido malónico, malonato de dietilo, malononitrilo, etc.), y como reactivo se utiliza una base (por ejemplo, una base orgánica, un alcóxido metálico, una base inorgánica).
- 50 Cuando en cada etapa se lleva a cabo la reacción de Vilsmeier-Haack, como reactivo se emplea cloruro de fosforilo y un derivado de amida (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, etc.).
- 55 Cuando en cada etapa se lleva a cabo la reacción de azidación de un alcohol, un haluro de alquilo o un sulfonato, ejemplos del agente de azidación a emplear incluyen difenilfosforilazida (DPPA), trimetilsililazida, azida de sodio, y similares. Por ejemplo, para la reacción de azidación de un alcohol, se emplea un método basado en difenilfosforilazida y 1,8-diazabicyclo [5,4,0]undec-7-eno (DBU), un método que emplea trimetilsililazida y un ácido de Lewis, y similares.
- 60 Cuando en cada etapa se lleva a cabo la reacción de aminación reductora, ejemplos del agente reductor a emplear incluyen triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidrógeno, ácido fórmico, y similares. Cuando el sustrato es un compuesto de amina, ejemplos del compuesto de carbonilo a emplear incluyen paraformaldehído, aldehídos, tales como acetaldehído, y similares, y cetonas, tales como ciclohexanona, y similares. Cuando el sustrato es un compuesto de carbonilo, ejemplos de la amina a emplear incluyen amoniaco, aminas primarias, tales como metilamina, y similares; aminas secundarias, tales como dimetilamina, y similares, y similares.
- 65 Cuando en cada etapa se lleva a cabo la reacción de Mitsunobu, como reactivo se emplean un azodicarboxilato (por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), etc.) y trifenilfosfina.

5 Cuando en cada etapa se lleva a cabo una reacción de esterificación, una reacción de amidación o una reacción de ureación, ejemplos del reactivo a emplear incluyen haluros de acilo, tales como cloruros de ácidos, bromuros de ácidos, y similares; ácidos carboxílicos activados, tales como anhídridos, ésteres activados, sulfatos, y similares. Ejemplos del agente activante del ácido carboxílico incluyen agentes condensadores de carbodiimida, tales como clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSCD,) y similares; agentes condensadores de triazina, tales como cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio cloruro n-hidratado (DMT-MM), y similares; agentes condensadores de carbonatos, tales como 1,1-carbonildiimidazol (CDI), y similares; difenilfosforil azida (DPPA); sal benzotriazol-1-iloxi-trisdimetilaminofosfonio (reactivo BOP); yoduro de 2-cloro-1-metil-piridinio (reactivo de Mukaiyama); cloruro de tionilo; haloformatos de alquilos inferiores, tales como cloroformato de etilo, y similares; hexafluorofosforato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurono (HATU); ácido sulfúrico; combinaciones de los mismos, y similares. Cuando se utiliza un agente condensador de carbodiimidias, al sistema de reacción se le puede añadir un aditivo tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), N-hidroxisuccinimida (HOSu), dimetilaminopiridina (DMAP), y similares.

15 Cuando en cada etapa se lleva a cabo una reacción de acoplamiento, los ejemplos de catalizador metálico a emplear incluyen compuestos de paladio, tales como acetato de paladio(II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), diclorobis(trietilfosfina)paladio (II), tris(dibenzilidenacetona)dipaladio (0), cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocenopaladio (II), acetato de paladio(II), y similares; compuestos de níquel, tales como tetraquis(trifenilfosfina)níquel (0), y similares; compuestos de rodio, tales como cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (III), y similares; compuestos de cobalto; compuestos de cobre, tales como óxido de cobre, yoduro de cobre(I), y similares; compuestos de platino, y similares. Además, al sistema reactivo se le puede añadir una base, y ejemplos de los mismos incluyen bases inorgánicas, sales básicas, y similares.

20 Cuando en cada etapa se lleva a cabo una reacción de tiocarbonilación, como agente de tricarbonilación se emplea normalmente pentasulfuro de fósforo. Alternativamente, en lugar de pentasulfuro de fósforo, se puede emplear también un reactivo que tiene una estructura 1,3,2,4-ditiadifosfoetano-2,4-disulfuro (por ejemplo, 2,4-bis(4-metoxifenil-1,3,2,4-ditiadifosfoetano-2,4-disulfuro (reactivo de Lowesson), etc.

25 Cuando en cada etapa se lleva a cabo una reacción de Wohl-Ziegler, ejemplos del agente halogenante a emplear incluyen N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida (NBS), N-clorosuccinimida (NCS), bromo, cloruro de sulfurilo, y similares. Además, se puede acelerar la reacción sometiendo al sistema de reacción a un iniciador radical, tal como calor, luz, peróxido de benzoílo, azobisisobutironitrilo, y similares.

30 Cuando en cada etapa se lleva a cabo una reacción de halogenación de un grupo hidroxilo, ejemplos del agente halogenante a emplear incluyen ácidos hidrohálicos y los haluros ácidos de ácidos inorgánicos, específicamente, ácido clorhídrico, cloruro de tionilo, oxiclорuro de fósforo, y similares, para la cloración, ácido bromhídrico al 48%, y similares, para la bromación. Además, se puede emplear un método para producir un haluro de alquilo haciendo reaccionar un alcohol con trifenilfosfina y tetracloruro de carbono o tetrabromuro de carbono o similares. Alternativamente, se puede emplear también un método para producir un haluro de alquilo mediante dos etapas que comprenden convertir un alcohol en el correspondiente sulfonato, y seguidamente hacer reaccionar el sulfonato con bromuro de litio, cloruro de litio o yoduro de litio.

35 Cuando en cada etapa se lleva a cabo la reacción de Arbuzov, ejemplos del reactivo a emplear incluyen haluros de alquilo, tales como bromoacetato de etilo, y similares; y fosfitos, tales como fosfito de trietilo, tri(isopropil)fosfito, y similares.

40 Cuando en cada etapa se lleva a cabo la reacción de esterificación de sulfonato, ejemplos del agente de sulfonación a emplear incluyen cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, anhídrido metanosulfónico, anhídrido de p-toluenosulfónico, y similares.

45 Cuando en cada etapa se lleva a cabo una reacción de hidrólisis, se utiliza un ácido o una base como un reactivo. Para la reacción de hidrólisis ácida de éster t-butílico, se puede añadir ácido fórmico, trietilsilano, y similares, para atrapar por reducción el catión t-butilo que es un producto secundario.

50 Cuando en cada etapa se lleva a cabo una reacción de deshidratación, ejemplos de agentes deshidratantes incluyen ácido sulfúrico, pentóxido difosfórico, oxiclорuro de fósforo, N,N'-díciclohexilcarbodiimida, alúmina, ácido polifosfórico, y similares.

55 Cuando en cada etapa se lleva a cabo una reacción de nitración, ejemplos de agentes de nitración a emplear incluyen ácido nítrico, ácido nítrico fumante, nitrato de cobre, y similares. El agente nitrante se activa por el ácido sulfúrico concentrado, anhídrido acético, y similares.

60 Cuando en cada etapa se lleva a cabo una reacción de halogenación, ejemplos del agente halogenante a emplear incluyen N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida (NBS), N-clorosuccinimida (NCS), monoclорuro de yodo, yoduro, bromuro, cloruro de sulfurilo, y similares. En esta reacción, puede utilizarse un aditivo, tal como ácido trifluoroacético, y similares, con el fin de activar el agente halogenante.

La reacción de acilación se lleva a cabo por reacción de amidación, reacción de ureación, reacción de

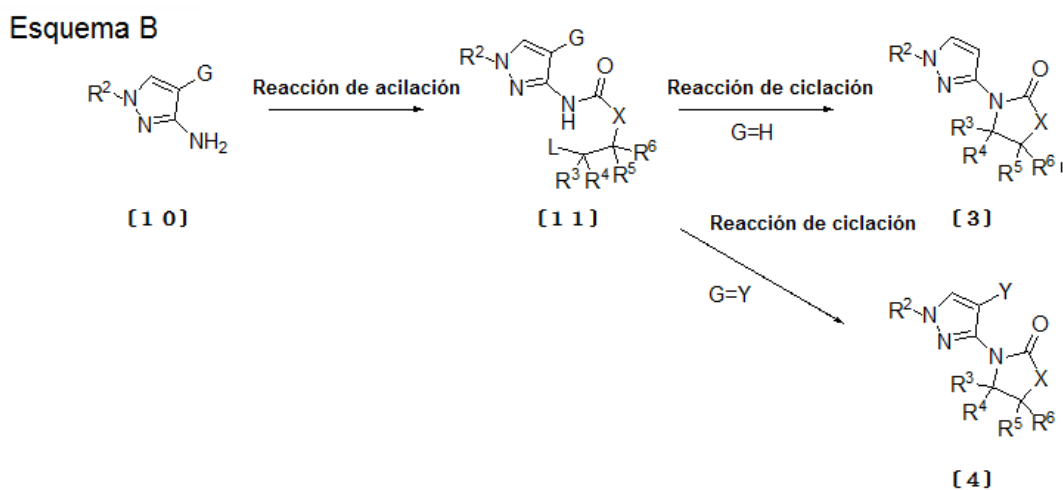
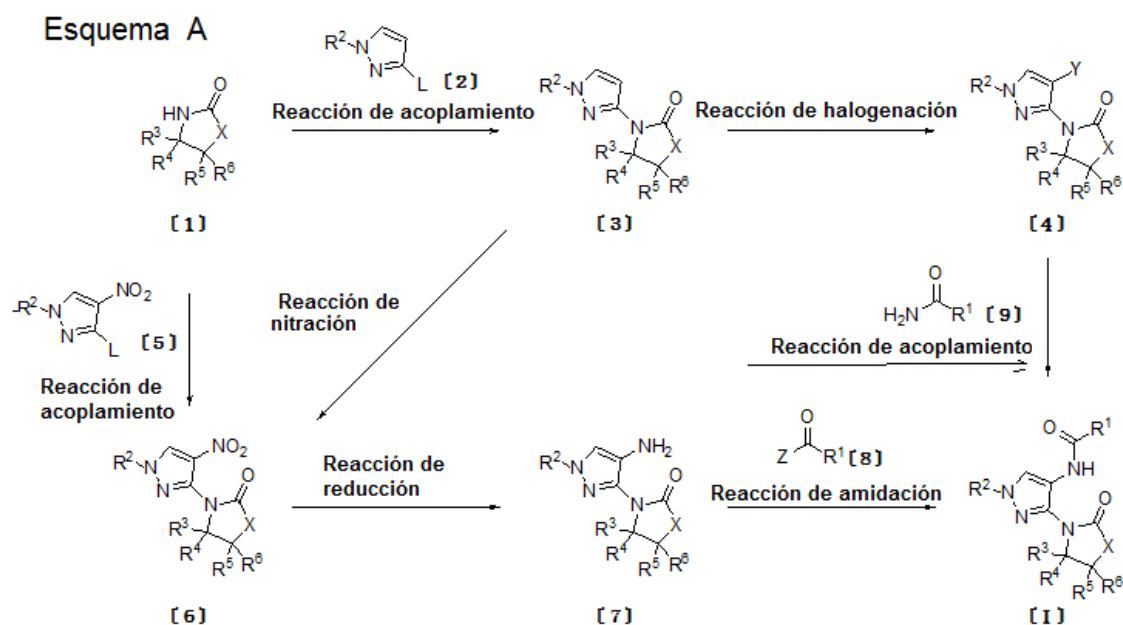
carbamación, reacción de tiocarbamación o similares. Ejemplos del reactivo a emplear para la reacción de carbamación o reacción de tiocarbamación incluyen agentes que condensan carbonatos, por ejemplo, trifosgeno, 1,1-carbonyldiimidazol (CDI), etc.), clorocarbonatos, clorotiocarbonatos, isotiocyanatos, y similares.

5 La reacción de ciclación se lleva a cabo mediante reacción de Mitsunobu o reacción de alquilación. Como reactivo de la reacción de alquilación se utiliza una base.

El compuesto (1) puede producirse a partir del compuesto (1) según el método mostrado en el Esquema A o mediante un método análogo a éste, o mediante los métodos descritos en los Ejemplos.

El compuesto (3) y el compuesto (4) pueden producirse a partir del compuesto (1) según el método mostrado en el Esquema B o mediante un método análogo a éste, o mediante los métodos descritos en los Ejemplos.

10 En cada reacción, cuando la materia prima en bruto o el compuesto intermedio tiene un grupo amino, un grupo carboxilo o un grupo hidroxilo como un sustituyente, estos grupos se pueden proteger mediante un grupo protector de uso general en la química peptídica, y similares. En este caso, es posible obtener el compuesto objetivo después de la reacción, eliminando el grupo protector cuando sea necesario.



15 en donde X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son, cada uno de ellos, como se definió anteriormente, L es un grupo saliente, G es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, Y es un átomo de halógeno, y Z es un grupo hidroxilo o un grupo saliente.

Ejemplos del "grupo saliente" para L incluyen un átomo de halógeno, (preferiblemente un átomo de yodo, un

átomo de bromo, un átomo de cloro), un grupo sulfonilo, y similares.

Ejemplos del "grupo saliente" para Z incluyen un átomo de halógeno (preferiblemente un átomo de yodo, un átomo de bromo, un átomo de cloro), un grupo alcoxi, un grupo alquilsulfonilo, un grupo succinimidooxi, un grupo pentafluorofenoxi, y similares.

- 5 El "átomo de halógeno" para G o Y es preferiblemente un átomo de yodo, un átomo de bromo o un átomo de cloro.

Cada uno de los compuestos (1), compuesto (2), compuesto (5), compuesto (8), compuesto (9) y compuesto (10) pueden ser productos disponibles comercialmente, o también se pueden producir según un método de por sí conocido o mediante un método análogo a éste.

- 10 En cada compuesto intermedio, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, y R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> en X se pueden modificar de acuerdo con el otro sustituyente según un método de por sí conocido o mediante un método análogo a éste.

- 15 Cuando el compuesto (I) tiene un isómero óptico, un estereoisómero, un regioisómero o un rotámero, éstos también se engloban en el compuesto (I), y se pueden obtener como un producto individual según un método de síntesis y métodos de separación de por sí conocidos (por ejemplo, concentración, extracción con disolvente, cromatografía en columna, recristalización, etc.). Por ejemplo, si el compuesto (I) tiene un isómero óptico, el isómero óptico resuelto a partir del compuesto se incluye también en el compuesto (I).

El isómero óptico puede producirse según un método de por sí conocido. Específicamente, el isómero óptico se obtiene mediante un intermedio sintético activo ópticamente o sometiendo el producto racémico final a una resolución óptica según un método conocido.

- 20 El método de la resolución óptica puede ser un método de por sí conocido, tal como un método de recristalización fraccionada, un método de columna quiral, un método diastereomérico, etc.

#### 1) Método de recristalización fraccionada

- 25 Un método en el que se forma una sal de un racemato con un compuesto activo ópticamente (por ejemplo, ácido (+)-mandélico, ácido (-)-mandélico, ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico, (+)-1-fenilamina, (-)-1-fenilamina, cinchonina, (-)-cinchonidina, brucina, etc.), la cual se separa mediante un método de recristalización fraccionada, y si se desea, se lleva a cabo una etapa de neutralización para obtener un isómero óptico libre.

#### 2) Método de la columna quiral

- 30 Un método en el que un racemato o una sal del mismo se aplica a una columna (una columna quiral) para la separación de un isómero óptico de manera que permita la separación. En el caso de una cromatografía con líquido, por ejemplo, se aplica una mezcla de los isómeros ópticos a una columna quiral, tal como ENANTIO-OVM (fabricada por Tosoh Corporation), serie CHIRAL (fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.), y similares, y se trata con agua, diversos tampones (por ejemplo, tampón fosfato, etc.) y disolventes orgánicos (por ejemplo, etanol, metanol, 2-propanol, acetonitrilo, ácido trifluoroacético, dietilamina, etc.) como un eluyente, aisladamente o en forma de una mezcla conjunta para separar el isómero óptico. En el caso de una cromatografía de gases, por ejemplo, se utiliza una columna quiral, tal como CP-Chirasil-DeX CB (fabricada por GL Sciences Inc.), y similares, para permitir la separación.

#### 3) Método de diastereómeros

- 40 Un método en el que se prepara una mezcla racémica en una mezcla diastereomérica mediante reacción química con un reactivo activo ópticamente, que se prepara en forma de una sustancia única mediante un método de separación típico (por ejemplo, un método de recristalización fraccionada, un método de cromatografía, etc.), y similares, y se somete a un tratamiento químico, tal como hidrólisis y similares, para separar la parte del reactivo activo ópticamente, mediante el cual se obtiene un isómero óptico. Por ejemplo, si el compuesto (I) contiene hidroxilo o un amino primario o secundario en una molécula, el compuesto y un ácido orgánico activo ópticamente (por ejemplo, MTPA [ácido  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -(trifluorometil)fenilacético, ácido (-)-metoxiacético, etc.], y similares, se someten a una reacción de condensación para proporcionar diastereómeros del compuesto éster o del compuesto amida, respectivamente. Cuando el compuesto (I) tiene un grupo carboxilo, el compuesto y una amina ópticamente activa o alcohol activo ópticamente se someten a la reacción de condensación para proporcionar diastereómeros del compuesto amida o del compuesto éster, respectivamente. El diastereómero separado se convierte en un isómero óptico del compuesto original por hidrólisis ácida o hidrólisis básica.

El compuesto (I) puede ser un cristal.

El cristal del compuesto (I) puede producirse según un método de cristalización de por sí conocido.

Ejemplos del método de cristalización incluyen el método de cristalización a partir de una disolución, método de

cristalización a partir de vapor, método de cristalización a partir de una masa fundida, y similares.

El "método de cristalización a partir de una disolución" es normalmente un método consistente en desplazar un estado no saturado a un estado supersaturado mediante la variación de factores implicados en la solubilidad de los compuestos (composición del disolvente, pH, temperatura, intensidad iónica, estado redox, etc.) o la cantidad de disolvente. Ejemplos específicos de los mismos incluyen un método de concentración, un método de enfriamiento lento, un método de reacción (un método de difusión, un método de electrolisis), un método de desarrollo hidrotérmico, un método de flujo, y similares. Ejemplos de disolvente a emplear incluyen hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, etc.), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, etc.), hidrocarburos saturados (por ejemplo, hexano, heptano, ciclohexano, etc.), éteres (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, etc.), cetonas (por ejemplo, acetona, etc.), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido, etc.), amidas ácidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, etc.), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, etc.), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, 2-propanol, etc.), agua, y similares. Estos disolventes se emplean solos o en una combinación de dos o más en una relación adecuada (por ejemplo, de 1:1 a 1:100 (relación en volumen)). Si es necesario, puede utilizarse una varilla de cristal.

El "método de la cristalización a partir de vapor" es, por ejemplo, un método de vaporización (un método de tubo sellado, un método de flujo de gas), un método de reacción en fase de gas, un método de transporte químico, y similares.

El "método la cristalización a partir de una masa fundida" es, por ejemplo, un método de congelación normal (un método de arrastre, un método de gradientes de temperatura, un método de Bridgman), un método de fusión por zonas (un método de nivelación por zonas, un método de zonas de flotación), un método de desarrollo especial (un método VLS, un método de epitaxia en fase líquida), y similares.

Ejemplos preferibles del método de cristalización incluyen un método que comprende disolver el compuesto (I) en un disolvente adecuado (por ejemplo, alcoholes, tales como metanol, etanol, etc.) de 20°C a 120°C, y enfriar la disolución obtenida a una temperatura (por ejemplo, de 0 a 50°C, preferiblemente de 0 a 20°C) no superior a la temperatura de disolución, y similares.

Los cristales así obtenidos de la presente invención pueden aislarse, por ejemplo, mediante filtración, y similares.

Un método de análisis del cristal obtenido consiste generalmente en un método de análisis de cristales mediante difracción de rayos X en polvo. Como un método para determinar la orientación de los cristales, también se puede utilizar un método mecánico o un método óptico, y similares.

El cristal del compuesto (I) obtenido mediante el método de producción mencionado anteriormente es de elevada pureza, elevada calidad, y de baja higroscopicidad, no se desnaturaliza ni siquiera después de una conservación a largo plazo bajo condiciones generales, y presenta una estabilidad sumamente superior. Además, también presenta propiedades biológicas superiores (por ejemplo, propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, metabolismo, excreción), expresión de eficacia, etc.) y es sumamente útil como medicamento.

El profármaco del compuesto (I) se refiere a un compuesto que se convierte en compuesto (I) mediante una reacción debida a una enzima, ácido gástrico, y similares, bajo las condiciones fisiológicas en el organismo vivo, es decir, un compuesto que se convierte en compuesto (I) por oxidación enzimática, reducción, hidrólisis, y similares; un compuesto que se convierte en compuesto (I) por hidrólisis, y similares, debido al ácido gástrico, y similares.

Ejemplos del profármaco para el compuesto (I) incluyen un compuesto obtenido sometiendo un grupo amino del compuesto (I) a acilación, alquilación o fosforilación [por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo amino del compuesto (I) a eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilación, tetrahidrofurilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación, tert-butilación, y similares]; un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxilo en el compuesto (I) a acilación, alquilación, fosforilación o boración (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxilo en el compuesto (I) a acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación o dimetilaminometilcarbonilación, y similares); un compuesto obtenido sometiendo un grupo carboxilo en el compuesto (I) a esterificación o amidación (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo carboxilo presente en el compuesto (I) a etil esterificación, fenil esterificación, carboximetil esterificación, dimetilaminometil esterificación, pivaloiloximetil esterificación, etoxicarboniloxietil esterificación, ftalidil esterificación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metil esterificación, ciclohexiloxicarboniletil esterificación o metilamidación, y similares) y similares. Estos compuestos pueden producirse a partir del compuesto (I) según un método de por sí conocido.

El profármaco del compuesto (I) también puede ser uno que se convierte en el compuesto (I) bajo condiciones fisiológicas como se describe en "IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals)", Vol. 7, Design of Molecules, p. 163-198, Publicado por HIROKAWA SHOTEN (1990).

En la presente memoria, el compuesto (I) y el profármaco del compuesto (I) reciben a veces la denominación

conjunta abreviada del “compuesto de la presente invención”.

El compuesto (I) puede ser un hidrato, un no hidrato, un solvato o un no solvato.

“Compuesto (I)” también abarca un compuesto marcado con un isótopo (por ejemplo,  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{125}\text{I}$ , etc.), y similares.

5 “Compuesto (I)” también abarca una conversión de deuterio en donde  $^1\text{H}$  se convierte en  $^2\text{H(D)}$ .

“Compuesto (I)” también abarca un tautómero del mismo.

10 El compuesto (I) puede ser un cocrystal aceptable farmacéuticamente o una sal del mismo. El “cocrystal o una sal del mismo” se refiere a una sustancia cristalina constituida por dos o más sólidos especiales a temperatura ambiente, cada uno de los cuales tiene diferentes propiedades físicas (por ejemplo, estructura, punto de fusión, calor de fusión, higroscopicidad, solubilidad y estabilidad, etc.). El cocrystal o una sal del mismo puede producirse según un método de cocrystalización de por sí conocido.

El compuesto (I) también puede utilizarse como rastreador de PET.

Dado que el compuesto de la presente invención presenta una actividad superior para inhibir IRAK-4, es también útil como medicamento seguro basado en dicha acción.

15 Además, dado que el compuesto de la presente invención tiene una acción inhibitoria sobre TLR1-9 (a excepción de TLR3) así como también una acción inhibitoria sobre IL-1R, acción inhibitoria sobre IL-18R y una acción inhibitoria sobre IL-33R, es también útil como medicamento seguro basado en dicha acción.

20 Por ejemplo, el medicamento de la presente invención que contiene el compuesto de la presente invención puede utilizarse para un mamífero (por ejemplo, ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, bovino, ovino, mono, ser humano, etc.) como un agente profiláctico o terapéutico para las enfermedades asociadas con IRAK-4, más específicamente, las enfermedades descritas en lo que sigue en (1) – (4).

25 (1) enfermedades inflamatorias (por ejemplo, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, asma, síndrome de distrés respiratorio del adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad inflamatoria ósea, enfermedad inflamatoria pulmonar, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, hepatitis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), inflamación postoperatoria o post-traumática, neumonía (neumonía intersticial idiopática que incluye la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), etc.), nefritis, meningitis, cistitis, faringolaringitis, lesión de la mucosa gástrica, enfermedades del sistema nervioso central (enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer, etc., depresión etc.), espondilitis, artritis, dermatitis, neumonía crónica, bronquitis, infarto pulmonar, silicosis, sarcoidosis pulmonar, lesión por reperfusión por isquemia, gota (por ejemplo, gota aguda, etc.), fiebre de heno, lesión renal aguda, síndrome periódico asociado con criopirina (CAPS, etc.).

35 (2) enfermedades autoinmunes, (por ejemplo, psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, etc.), síndrome de Sjögren, enfermedad de Behcet, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, espondilartrosis anquilopoyética, polimiositis, dermatomiositis (DM), poliarteritis nodosa (PN), enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), escleroderma, lupus eritematoso profundo, tiroiditis crónica, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, gastritis autoinmune, diabetes de tipo I y tipo II, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, rechazo de trasplante de órganos, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de Addison, inmunorrespuesta anormal, artritis, dermatitis, radiodermatitis, lupus nefrítico, etc.),

40 (3) enfermedad degenerativa osteoarticular (por ejemplo, artritis reumatoide, osteoporosis, osteoartritis, etc.),

45 (4) enfermedades neoplásicas [por ejemplo, tumor maligno, glaucoma por angiogénesis, hemangioma infantil, mieloma, múltiple, leucemia mieloblástica aguda, sarcoma crónico, leucemia mielógena crónica, melanoma por metástasis, sarcoma de Kaposi, proliferación vascular, caquexia, metástasis de cáncer de mama, cáncer (por ejemplo, cáncer colorrectal (por ejemplo, cáncer colo-rectal (por ejemplo, cáncer colorrectal familiar, cáncer colorrectal no poliposis hereditario, tumor estromal gastrointestinal, etc.), cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, mesotelioma maligno, etc.), mesotelioma, cáncer pancreático por ejemplo, cáncer del ducto pancreático, etc.), cáncer gástrico (por ejemplo, adenocarcinoma papilar, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma adenoescamoso, etc.), cáncer de mama (por ejemplo, carcinoma ductal invasivo, carcinoma ductal in situ, cáncer de mama inflamatorio, etc.), cáncer de ovario (por ejemplo, carcinoma epitelial de ovario, tumor de células germinales extragonadales, tumor de células germinales de ovario, tumor de ovario de bajo potencial maligno, etc.), cáncer de próstata (por ejemplo, cáncer de próstata dependiente de hormona, cáncer de próstata no dependiente de hormona, etc.), cáncer de hígado (por ejemplo, cáncer primario de hígado, cáncer extrahepático de ductos biliares, etc.), cáncer de tiroides (por ejemplo, carcinoma medular de tiroides, etc.), cáncer de riñón (por ejemplo, carcinoma de células renales, carcinoma de células transicionales en riñón y tracto urinario, etc.), cáncer uterino, tumor cerebral (por ejemplo,

55



5 astrocitoma pineal, astrocitoma pilocítico, astrocitoma difuso, astrocitoma anaplásico, etc.), melanoma, sarcoma, cáncer de vejiga urinaria, cáncer hematológico, y similares, que incluyen mieloma múltiple, adenoma hipofiseal, glioma, neurinoma del acústico, retinoblastoma, cáncer de faringe, cáncer de la lengua, timoma, cáncer de esófago, cáncer de duodeno, cáncer colorrectal, cáncer rectal, hepatoma, tumor pancreático endocrino, cáncer de conductos biliares, cáncer de vesícula, cáncer de pene, cáncer del conducto urinario, tumor testicular, cáncer vulvar, cáncer de cérvix, cáncer de endometrio, sarcoma de útero, enfermedad colónica, cáncer de vagina, cáncer de piel, micosis fungoide, tumor de células basales, sarcoma de los tejidos blandos, linfoma maligno, enfermedad de Hodgkin, síndrome mielodisplásico, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células T de adulto, enfermedad proliferativa crónica de la médula ósea, tumor pancreático endocrino, histiocitoma fibroso, leiomiosarcoma, rhabdomyosarcoma, cáncer primario desconocido, linfoma difuso de células B grandes similar a células B activadas (ABC-DLBCL)],

10 (5) dolor (por ejemplo, dolor neuropático, dolor diabético, fibrosis muscular, dolor post-operatorio, dolor por cáncer, dolor inflamatorio, migraña, dolor neurológico, dolor muscular, etc.).

15 El medicamento de la presente invención puede utilizarse preferiblemente como un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades osteoarticulares degenerativas o enfermedades neoplásicas, de manera particular preferiblemente psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria (preferiblemente enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa), síndrome de Sjögren, enfermedad de Behcet, esclerosis múltiple, o lupus eritematoso sistémico.

20 En otra realización, el medicamento de la presente invención puede utilizarse preferiblemente como un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias, de manera particularmente preferible la esclerosis múltiple, el lupus eritematoso sistémico, la gota o la fiebre de heno.

25 En la presente memoria, la expresión "profilaxis de una enfermedad", mencionada anteriormente, significa, por ejemplo, la administración de un medicamento que contiene el compuesto de la presente invención a pacientes de los que se prevé que tienen un elevado riesgo de presentación debido a algún factor relacionado con la enfermedad pero que no han desarrollado la enfermedad, o pacientes que han desarrollado la enfermedad pero que no tienen un síntoma subjetivo, o la administración de un medicamento que contiene el compuesto de la presente invención a pacientes de los que se teme que muestren una recurrencia de la enfermedad después del tratamiento de la enfermedad.

30 El medicamento de la presente invención muestra aspectos farmacocinéticos superiores (por ejemplo, una semivida del fármaco en el plasma), una baja toxicidad (por ejemplo, inhibición de HERG, inhibición de CYP, inducción de CYP, citotoxicidad, etc.), y un menor efecto adverso (por ejemplo, interacción entre los fármacos, pérdida de peso, etc.) El compuesto de la presente invención puede utilizarse directamente como un medicamento, o como el medicamento de la presente invención mediante la producción de una composición farmacéutica mediante el mezclado con un vehículo aceptable farmacéuticamente mediante un medio de por sí conocido y de uso general en un método para la producción de preparaciones farmacéuticas. El medicamento de la presente invención puede administrarse por vía oral o parenteral de manera segura a mamíferos (por ejemplo, seres humanos, monos, vacas, caballos, cerdos, ratones, ratas, hámsters, conejos, gatos, perros, ovejas, caprinos, etc.).

40 Un medicamento que contiene el compuesto de la presente invención se puede administrar de manera segura en solitario o mediante su mezclado con un vehículo aceptable farmacológicamente según un método de por sí conocido (por ejemplo, el método descrito en la Farmacopea Japonesa, etc.) como el método para la producción de una composición farmacéutica, y en la forma de, por ejemplo, un comprimido (que incluye comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos recubiertos con película, comprimidos sublinguales, comprimidos que se desintegran en la boca, bucal, etc.), píldoras, polvos, gránulos, cápsulas (que incluye cápsulas blandas, microcápsulas), troches, jarabes, líquidos, emulsiones, suspensiones, preparados de liberación controlada (por ejemplo, preparado de liberación inmediata, preparado de liberación prolongada, microcápsula de liberación prolongada), aerosol, película (por ejemplo, película de desintegración oral, película oral que se adhiere a la mucosa), inyectables (por ejemplo, inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal), infusión por goteo, preparado de absorción transdérmica, cremas, ungüentos, lociones, preparado adhesivo, supositorios (por ejemplo, supositorio rectal, supositorio vaginal), perlas, preparado nasal, preparado pulmonar (inhalante), gotas oftálmicas y similares, administraciones orales o parenterales (por ejemplo, administraciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas, intraórganos, intranasales, intradérmicas, instilaciones, intracerebrales, intra-rectales, intravaginales, intraperitoneales e intratumorales, administración en la vecindad del tumor, y administración directa a la lesión).

55 El contenido del compuesto de la presente invención en el medicamento de la presente invención es de aproximadamente el 0,01 al 100% en peso de la totalidad del medicamento. La dosis varía dependiendo del sujeto de la administración, la ruta de administración, la enfermedad, y similares. Por ejemplo, para la administración oral a pacientes (peso corporal de aproximadamente 60 kg) con psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Sjögren, enfermedad de Behcet, esclerosis múltiple o lupus eritematoso sistémico, se puede administrar de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a

60

aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal, de un ingrediente activo (compuesto (I)) de una vez a varias porciones por día.

- 5 El vehículo aceptable farmacéuticamente, que se puede utilizar para la producción del medicamento de la presente invención, puede ser ejemplificado mediante diversos vehículos orgánicos o inorgánicos de uso convencional como materiales de preparación, por ejemplo, excipientes, lubricantes, agentes aglutinantes y disgregantes para preparaciones sólidas; o disolventes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes isotónicos, agentes tamponantes, agentes suavizantes, y similares, para preparaciones líquidas. Además, cuando sea necesario, también se puede utilizar en una cantidad adecuada aditivos habituales, tales como conservadores, antioxidantes, colorantes, agentes edulcorantes, adsorbentes, agentes humectantes, y similares.

10 Cuando el compuesto de la presente invención se utiliza como un ungüento, el ungüento se prepara mezclando el compuesto de la presente invención con una base general para ungüentos de tal manera que la concentración se ajuste a aproximadamente 0,001 a 3% (peso/peso), preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 1% (peso/peso). La preparación del ungüento comprende preferiblemente una etapa de pulverización del compuesto de la presente invención, y una etapa de esterilización de la formulación. El ungüento se administra de una a cuatro veces al día dependiendo de la afección del paciente.

Ejemplos de la base de ungüento incluyen lanolina purificada, vaselina blanca, macrogol, plastibase, parafina líquida, y similares.

- 20 Ejemplos del excipiente incluyen lactosa, azúcar blanca, D-manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, ácido silícico anhídrido ligero, y similares.

Ejemplos del lubricante incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal, y similares.

- 25 Ejemplos del agente aglutinante incluyen celulosa cristalina, azúcar blanco, D-manitol, dextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, almidón, sacarosa, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y similares.

Ejemplos del agente disgregante incluyen almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilalmidón sódico, L-hidroxipropilcelulosa, y similares.

Ejemplos del disolvente incluyen agua para inyección, alcohol, propilenglicol, Macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva, y similares.

- 30 Ejemplos de agente solubilizante incluyen polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato sódico, y similares.

- 35 Ejemplos del agente de suspensión incluyen surfactantes, tales como esteariltrietaanolamina, laurilsulfato de sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, monoestearato de glicerina, y similares; polímeros hidrofílicos, tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y similares; y similares.

Ejemplos del agente isotónico incluyen glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, glicerina, D-manitol, y similares.

Ejemplos de los agentes tamponantes incluyen disoluciones tamponantes, tales como fosfatos, acetatos, carbonatos, citratos, y similares.

- 40 Ejemplos de agente suavizantes incluyen alcohol bencílico, y similares.

Ejemplos de conservadores incluyen parahidroxibenzoatos, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol feniletílico, ácido dehidroacético, ácido sórbico, y similares.

Ejemplos del agente antioxidante incluyen sulfitos, ácido ascórbico,  $\alpha$ -tocoferol, y similares.

- 45 Ejemplos del colorante incluyen color alquitrán para alimentos soluble en agua (por ejemplo, colorantes alimentarios, tales como Food Color Red N° 2 y N° 3, Food Color Yellow N° 4 y N° 5, Food Color Blue N° 1 y N° 2, etc.), tinte laca insoluble en agua (por ejemplo, sal de aluminio del color alquitrán para alimentos soluble en agua anteriormente mencionado, etc.), tintes naturales (por ejemplo,  $\beta$ -caroteno, clorofila, rojo óxido férrico, y similares).

Ejemplos de agente endulzante incluyen sacarina sodio, glicirricinato dipotásico, aspartamo, estevia y similares.

- 50 Ejemplos de adsorbente incluyen almidón poroso, silicato de calcio (nombre comercial: Florite RE), metasilicato de magnesio y aluminio (nombre comercial: Neusilin), ácido silícico anhídrido ligero (nombre comercial: Sylysia),

y similares.

Ejemplos de agente humectante incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitano, monolaurato de dietilenglicol, éter polioxietileno laurílico, y similares.

5 Para la profilaxis o el tratamiento de diversas enfermedades, el compuesto de la presente invención también puede utilizarse junto con otros fármacos. A continuación, un medicamento a emplear cuando el compuesto de la presente invención se utiliza junto con otro fármaco se refiere como "agente combinado de la presente invención".

10 Por ejemplo, cuando el compuesto de la presente invención se utiliza como un inhibidor de IRAK-4, como un inhibidor de TLR1-9 (a excepción de TLR3), como un inhibidor de IL-1R, como un inhibidor de IL-18R o como un inhibidor de IL-33R, se puede utilizar en combinación con los siguientes fármacos:

(1) fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

(i) AINEs clásicos

15 alcofenaco, aceclofenaco, sulindac, tolmetina, etodolaco, fenoprofeno, ácido tiaprofénico, ácido meclofenámico, meloxicam, tenoxicam, lornoxicam, nabumeton, acetaminofeno, fenacetina, etenzamida, sulpirina, antipirina, migrenina, aspirina, ácido mefenámico, ácido flufenámico, diclofenaco de sodio, loxoprofeno de sodio, fenilbutazona, indometacina, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, oxaprozina, flurbiprofeno, fenbufeno, pranoprofeno, floctafenina, piroxicam, epirizol, tiaramida clorhidrato, zaltoprofeno, gabexate mesilato, camostat mesilato, ulinastatina, colchicina, probenecid, sulfipirazona, benzbromarona, alopurinol, aurotiomalato sódico, hialuronato sódico, salicilato sódico, morfina clorhidrato, ácido salicílico, atropina, escopolamina, morfina, 20 petidina, levorfanol, oximorfona o una sal de los mismos, y similares.

(ii) inhibidor de la ciclooxigenasa (inhibidor selectivo de COX-1, inhibidor selectivo de COX-2, etc.)

derivados de ácido salicílico (por ejemplo, celecoxib, aspirina), etoricoxib, valdecoxib, diclofenaco, indometacina, loxoprofeno, y similares.

(iii) AINEs que liberan óxido nítrico.

25 (iv) inhibidor de JAK: tofacitinib, ruxolitinib, y similares.

(2) fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs)

(i) Preparación con oro

auranofina, y similares.

(ii) penicilamina

30 D-penicilamina, y similares.

(iii) preparación con ácido aminosalicílico sulfasalazina, mesalazina, olsalazina, balsalazida, y similares.

(iv) fármacos antimaláricos

cloroquina, y similares.

(v) inhibidores de la síntesis de la pirimidina leflunomida, y similares.

35 (vi) prograf

(3) fármacos anti-citoquina

(I) fármacos proteicos

(i) inhibidor de TNF

40 etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, PASSTNF- $\alpha$ , receptor soluble de TNF- $\alpha$ , proteína de unión a TNF- $\alpha$ , anticuerpo anti-TNF- $\alpha$ , y similares.

(ii) inhibidor de interleuquina-1

anakinra (antagonista del receptor de interleuquina-1), receptor soluble de interleuquina-1, y similares.

(iii) inhibidor de interleuquina-6: tocilizumab (anticuerpo del receptor de anti-interleuquina-6), anticuerpo de anti-interleuquina-6, y similares.

- (iv) fármaco interleuquina-10: interleuquina-10, y similares.
- (v) inhibidor de interleuquina-12/23  
ustekinumab, briakinumab (anticuerpo de anti-interleuquina-12/23), y similares.
- (II) fármacos no proteicos
- 5 (i) inhibidor de MAPK  
BMS-582949, y similares.
- (ii) modulador de genes  
inhibidor de molécula implicado en la transducción de señales, tales como NF- $\kappa$ , NF- $\kappa$ B, IKK-1, IKK-2, AP-1 y similares, y similares.
- 10 (iii) inhibidor de la producción de citoquinas  
iguratimod, tetomilast, y similares.
- (iv) inhibidor de la enzima convertidora de TNF- $\alpha$
- (v) inhibidores de la enzima convertidora de interleuquina-1 $\beta$   
VX-765, y similares.
- 15 (vii) antagonistas de la interleuquina-6  
HMPL-004, y similares.
- (viii) inhibidores de la interleuquina-8  
antagonista de IL-8, antagonista de CXCR1 y CXCR2, reparixina, y similares.
- (ix) antagonistas de quimioquinas
- 20 antagonista de CCR9 (CCX-282, CCX-025), antagonista de MCP-1, y similares.
- (x) antagonista del receptor de la interleuquina-2  
denileuquina, diftotox, y similares.
- (xi) vacunas terapéuticas  
vacuna TNF- $\alpha$ , y similares.
- 25 (xi) fármacos para terapia génica  
fármacos para terapia genética destinados a promover la expresión de genes que tienen una acción antiinflamatoria, tales como interleuquina-4, interleuquina-10, receptor soluble de interleuquina-1, receptor soluble de TNF- $\alpha$ , y similares.
- (xii) compuesto antisentido: ISIS 104838, y similares.
- 30 (4)inhibidores de la integrina  
natalizumab, vedolizumab, AJM300, TRK-170, E-6007, y similares.
- (5) inmunomoduladores (inmunosupresores)  
metotrexato, ciclofosfamida, MX-68, atiprimod diclorhidrato, BMS-188667, CKD-461, rimexolona, ciclosporina, tacrólimus, gusperimus, azatiopurina, suero de antilinfocitos, inmunoglobulina normal sulfonada liofilizada,
- 35 eritropoyetina, factor estimulante de colonias, interleuquina, interferón, y similares.
- (6) esteroides  
dexametasona, hexestrol, metimazol, betametasona, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, fluocinonida, acetónido de fluocinolona, prednisolona, metilprednisolona, acetato de cortisona, hidrocortisona, fluorometolona, beclometasona dipropionato, estriol, y similares.
- 40 (7) inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

- enalapril, captopril, ramipril, lisinopril, cilazapril, perindopril, y similares.
- (8) antagonistas del receptor de angiotensina II: candesartán, candesartán cilexetilo, azilsartán, azilsartán medoxomilo, valsartán, irbesartán, olmesartán, eprosartán, y similares.
- (9) fármacos diuréticos
- 5 hidroclorotiazida, espironolactona, furosemida, indapamida, bendrofluazida, ciclopentiazida, y similares.
- (10) fármacos cardiotónicos
- digoxina, dobutamina, y similares.
- (11) antagonistas del receptor  $\beta$
- carvedilol, metoprolol, atenolol, y similares.
- 10 (12) sensibilizadores de Ca
- MCC-135, y similares.
- (13) antagonistas del canal de Ca
- nifedipina, diltiazem, verapamilo, y similares.
- (14) fármacos antiplaquetarios, anticoagulantes
- 15 heparina, aspirina, warfarina, y similares.
- (15) inhibidor de la reductasa de HMG-CoA
- atorvastatina, sinvastatina, y similares.
- (16) Anticonceptivos
- (i) hormonas sexuales o derivados de las mismas
- 20 gestágenos o un derivado del mismo (progesterona,  $17\alpha$ -hidroxiprogesterona, medroxiprogesterona, medroxiprogesterona acetato, noretisterona, noretisterona enantato, noretindrona, noretindrona acetato, noretinodrel, levonorgestrel, norgestrel, etinodiol diacetato, desogestrel, norgestimato, gestodeno, progestina, etonogestrel, drospirenona, dienogest, trimegestona, nestorona, clormadinona acetato, mifepristona, nomegestrol acetato, Org-30659, TX-525, EMM-310525) o un agente combinado de un gestágeno o un derivado
- 25 del mismo y un estrógeno o un derivado del mismo (estradiol, benzoato de estradiol, cipionato de estradiol, dipropionato de estradiol, enantato de estradiol, hexahidrobencato de estradiol, fenilpropionato de estradiol, undecanoato de estradiol, valerato de estradiol, estrona, etinilestradiol, mestranol), y similares.
- (ii) antiestrógenos
- ormeloxifeno, mifepristona, Org-33628, y similares.
- 30 (iii) espermaticidas
- ushercell, y similares.
- (17) Otros
- (i) inhibidores de las células T
- (ii) inhibidores de inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH)
- 35 micofenolato mofetilo, y similares.
- (iii) inhibidores de la adhesión de moléculas
- ISIS-2302, inhibidor de la selectina, ELAM-1, VCAM-1, ICAM-1, y similares.
- (iv) talidomida
- (v) inhibidores de la catepsina
- 40 (vi) inhibidores de la metaloproteasa de matriz (MMPs)

- V-85546, y similares.
- (vii) inhibidores de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
- (viii) inhibidores de la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH)
- (ix) inhibidores de la fosfodiesterasa IV (PDE IV)
- 5 roflumilast, CG-1088, y similares.
- (x) inhibidores de la fosfolipasa A<sub>2</sub>
- (xi) inhibidores de iNOS
- VAS-203, y similares.
- (xii) fármacos estimuladores de los microtúbulos
- 10 paclitaxel, y similares.
- (xiii) inhibidores de los microtúbulos
- reumacon, y similares.
- (xiv) antagonistas de MHC clase II
- (xv) agonistas de la prostaciclina
- 15 iloprost, y similares.
- (xvi) antagonista de CD4
- zanolimumab, y similares.
- (xvii) antagonistas de CD23
- (xviii) antagonistas del receptor LTB<sub>4</sub>
- 20 DW-1305, y similares.
- (xix) inhibidores de la 5-lipoxigenasa
- zileuton, y similares.
- (xx) inhibidores de la colinesterasa
- galantamina, y similares.
- 25 (xxi) inhibidor de la tirosina quinasa
- inhibidor de Tyk2 (WO2010142752), y similares.
- (xxii) inhibidores de catepsina B
- (xxiii) inhibidores de adenosina desaminasa
- pentostatina, y similares.
- 30 (xxiv) estimuladores de la osteogénesis
- (xxv) inhibidores de la dipeptidilpeptidasa
- (xxvi) agonistas del colágeno
- (xxvii) crema de capsaicina
- (xxviii) derivados de ácido hialurónico
- 35 synvisc (hylan G-F 20), ortovisc, y similares.
- (xxix) sulfatos de glucosamina
- (xxx) amiprilosa

(xxxi) inhibidor de CD-20: rituximab, ibritumomab, tositumomab, ofatumumab, y similares.

(xxxii) inhibidores de BAFF

belimumab, tabalumab, atacicept, A-623, y similares.

(xxxiii) inhibidores de CD52

5 alemtuzumab, y similares.

(xxxiv) inhibidores de IL-17

secukinumab (AIN-457), LY-2439821, AMG827, y similares.

10 Otros fármacos concomitantes además de los arriba mencionados incluyen, por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes antiprotozoarios, agentes antibióticos, fármacos antitusivos y expectorantes, sedantes, anestésicos, fármacos antiulcerosos, antiarrítmicos, fármacos hipotensores diuréticos, anticoagulantes, tranquilizantes, antipsicóticos, fármacos antitumorales, fármacos hipolipidémicos, miorrelajantes, fármacos antiepilépticos, antidepresivos, antialérgicos, estimulantes cardíacos, fármacos terapéuticos para la arritmia, vasodilatadores, vasoconstrictores, , diuréticos hipotensivos, fármacos terapéuticos para diabetes, antinarcóticos, vitaminas, derivados de vitaminas, antiasmáticos, agentes terapéuticos para polaquiuria/aniscuria, fármacos antipruriginosos, agentes terapéuticos para dermatitis atópica, agentes terapéuticos para rinitis alérgica, hipertensores, antagonista o anticuerpo de endotoxinas, inhibidor de la transducción de señales, inhibidores de la actividad mediadora inflamatoria, anticuerpos para inhibir la actividad mediadora inflamatoria, inhibidores de la actividad mediadora anti-inflamatoria, anticuerpos para inhibir la actividad mediadora antiinflamatoria, y similares. Ejemplos específicos de los mismos incluyen los siguientes:

20 (1) Agentes antibacterianos

(i) fármacos sulfa

sulfametizol, sulfisoxazol, sulfamonometoxina, salazosulfapiridina, sulfadiazina de plata, y similares.

(ii) agentes antibacteriano quinolona

25 ácido nalidíxico, ácido pipemídico trihidratado, enoxacina, norfloxacin, ofloxacin, tosilito de tosufloxacin, clorhidrato de ciprofloxacina, clorhidrato de lomefloxacina, esparfloxacina, fleroxacin, y similares.

(iii) antiftísico

isoniazida, etambutol (etambutol clorhidrato), ácido p-aminosalicílico, p-aminosalicilato de calcio, pirazinamida, etionamida, protionamida, rifampicina, sulfato de estreptomycin, sulfato de kanamicina, cicloserina, y similares.

(iv) fármacos antibacterianos

30 diafenilsulfona, rifampicina, y similares.

(v) fármacos antivirales

idoxuridina, aciclovir, vidarabina, ganciclovir, y similares.

(vi) agentes anti-VIH

zidovudina, didanosina, zalcitabina, indinavir sulfato etanolato, ritonavir, y similares.

35 (vii) antiespiroquetas

(viii) antibióticos

40 tetraciclina clorhidrato, ampicilina, piperacilina, gentamicina, dibekacina, kanendomicina, lividomicina, tobramicina, amikacina, fradiomicina, sisomicina, tetraciclina, oxitetraciclina, rolitetraciclina, doxiciclina, ticarcilina, cefalotina, cefapirina, cefaloridina, cefaclor, cefalexina, cefroxadina, cefadroxilo, cefamandol, cefotoam, cefuroxima, cefotiam, cefotiam hexetilo, cefuroxima axetil, cefdinir, cefditoren pivoxilo, ceftazidima, cefpiramida, cefsulodina, cefmenoxima, cefpodoxima proxetilo, cefpiroma, ceftozopran, cefepima, cefsulodina, cefmenoxima, cefmetazol, cefminox, cefoxitina, cefbuperazona, latamoxef, flomoxef, cefazolina, cefotaxima, cefoperazona, ceftizoxima, moxalactama, tienamicina, sulfazecin, aztreonam o sal de los mismos, griseofulvina, grupo de las lankacidinas [Journal of Antibiotics (J. Antibiotics), 38, 877-885(1985)], compuesto azol [2-  
45 [(1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]-4-[4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)fenil]-3(2H,4H)-1,2,4-triazolona, fluconazol, itraconazol, y similares], y similares.

- (2) agentes antifúngicos
- (i) antibióticos de polietileno (por ejemplo, anfotericina B, nistatina, tricomicina)
- (ii) griseofulvina, pirrolnitrina, y similares
- (iii) antagonistas del metabolismo de la citosina (por ejemplo, flucitosina)
- 5 (iv) derivados de imidazol (por ejemplo, econazol, clotrimazol, miconazol nitrato, bifonazol, croconazol)
- (v) derivados de triazol (por ejemplo, fluconazol, itraconazol)
- (vi) derivados de ácido tiocarbámico (por ejemplo, trinaftol), y similares.
- (3) agentes antiprotozoarios
- metronidazol, tinidazol, dietilcarbamazina citrato, quinina clorhidrato, quinina sulfato, y similares.
- 10 (4) fármacos antitusivos y expectorantes
- clorhidrato de efedrina, clorhidrato de noscapina, fosfato de codeína, fosfato de dihidrocodeína, clorhidrato de isoproterenol, clorhidrato de metilefedrina, aloclamida, clorfedanol, picoperidamina, cloperastina, protoquilol, isoproterenol, salbutamol, terbutalina, oximetebanol, clorhidrato de morfina, bromhidrato de dextrometorfano, clorhidrato de oxicodona, fosfato de dimemorfano, hibenazato de tipepidina, citrato de pentoxiverina, clorhidrato de clofedanol, benzonatato, guaifenesina, clorhidrato de bromhexina, clorhidrato de ambroxol, acetilcisteína, clorhidrato de etilcisteína, carbocisteína, y similares.
- 15 (5) sedantes
- clorhidrato de clorpromazina, sulfato de atropina, fenobarbital, barbital, amobarbital, pentobarbital, tiopental sódico, tiamilal sódico, nitrazepam, estazolam, flurazepam, haloxazolam, triazolam, flunitrazepam, bromovalerilurea, hidrato de cloral, triclofos sódico, y similares.
- 20 (6) anestésicos
- (6-1) anestésicos locales
- clorhidrato de cocaína, clorhidrato de procaína, lidocaína, clorhidrato de dibucaína, clorhidrato de tetracaína, clorhidrato de mepivacaína, clorhidrato de bupivacaina, clorhidrato de oxibuprocaína, aminobenzoato de etilo, oxetazaína, y similares.
- 25 (6-2) anestésico general:
- (i) anestésico de inhalación (por ejemplo, éter, halotano, óxido nitroso, isoflurano, enflurano),
- (ii) anestésico intravenoso: (por ejemplo, ketamina clorhidrato, droperidol, tiopental sódico, tiamilal sódico, pentobarbital), y similares.
- 30 (7) fármaco antiulceroso: histidina clorhidrato, lansoprazol, metoclopramida, pirenzepina, cimetidina, ranitidina, famotidina, urogastrona, oxetazaina, proglumida, omeprazol, sucralfato, sulpirida, cetraxato, gefarnato, aldioxa, teprenona, prostaglandina, y similares.
- (8) agentes antiarrítmicos
- (i) bloqueadores de los canales de sodio (por ejemplo, quinidina, procainamida, disopiramida, ajmalina, lidocaína, mexiletina, fenitoína),
- 35 (ii)  $\beta$ -bloqueadores (por ejemplo, propranolol, alprenolol, bufetolol clorhidrato, oxprenolol, atenolol, acebutolol, metoprolol, bisoprolol, pindolol, carteolol, arotinolol clorhidrato),
- (iii) bloqueadores de los canales de potasio (por ejemplo, amiodarona),
- (iv) bloqueadores de los canales de calcio (por ejemplo, verapamilo, diltiazem), y similares.
- 40 (9) fármacos diuréticos hipotensivos
- bromuro de hexametonio clonidina clorhidrato, hidroclorotiazida, triclormetiazida, furosemida, ácido etacrínico, bumetanida, mefrusida, azosemida, espirolactona, canrenoato de potasio, triamtereno, amilorida, acetazolamida, D-manitol, isosorbida, aminofilina, y similares.
- (10) agentes anticoagulantes



heparina sódica, citrato de sodio, proteína C activada, inhibidor de la ruta del factor tisular, antitrombina III, dalteparina sódica, warfarina potásica, argatroban, gabexato, ozagrel sódico, icosapentato de etilo, beraprost sódico, alprostadil, ticlopidina clorhidrato, pentoxifilina, dipiridamol, tisoquinasa, uroquinasa, estreptoquinasa, y similares.

- 5 (11) tranquilizantes: diazepam, lorazepam, oxazepam, clordiazepóxido, medazepam, oxazolam, cloxazolam, clotiazepam, bromazepam, etizolam, fludiazepam, hidroxizina, y similares.

(12) antipsicóticos

- 10 clorhidrato de clorpromazina, proclorperazina, trifluoperazina, clorhidrato de tioridazina, maleato de perfenazina, enantato de flufenazina, maleato de proclorperazina, maleato de levomepromazina, clorhidrato de prometazina, haloperidol, bromperidol, espiperona, reserpina, clorhidrato de clozapamina, sulpirida, zotepina, y similares.

(13) fármacos antitumorales

- 15 6-O-(N-cloroacetilcarbamoil)fumagilol, bleomicina, metotrexato, actinomicina D, mitomicina C, daunorrubicina, adriamicina, neocarzinostatina, arabinósido de citosina, fluoruracilo, tetrahidrofuril-5-fluoruracilo, picibanil, lentinano, levamisol, bestatina, azimexon, glicirricina, clorhidrato de doxorubicina, clorhidrato de aclarrubicina, clorhidrato de bleomicina, sulfato de peplomycin, sulfato de vincristina, sulfato de vinblastina, clorhidrato de irinotecán, ciclofosfamida, melfalán, busulfán, tiotepa, clorhidrato de procarbazona, cisplatino, azatioprina, mercaptopurina, tegafur, carmofur, citarabina, metiltestosterona, propionato de testosterona, enantato de testosterona, mepitiostano, fosfestrol, acetato de clormadinona, acetato de leuprorelina, acetato de buserelina, y similares.

- 20 (14) fármacos hipolipidémicos

clofibrato, 2-cloro-3-[4-(2-metil-2-fenilpropoxi)fenil]propionato de etilo [Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1990, 38, 2792-2796], pravastatina, simvastatina, probucol, bezafibrato, clonofibrato, nicomol, colestiramina, dextrano sulfato de sodio, y similares.

(15) fármacos miorelajantes

- 25 pridinol, tubocurarina, pancuronio, clorhidrato de tolperisona, carbamato de clorfenesina, baclofeno, clormezanona, mefenesina, clorzoxazona, eperisona, tizanidina, y similares.

(16) fármacos antiepilépticos

fenitoína, etosuximida, acetazolamida, clordiazepóxido, trimetadiona, carbamazepina, fenobarbital, primidona, sultiame, valproato de sodio, clonazepam, diazepam, nitrazepam, y similares.

- 30 (17) agentes antidepresivos

imipramina, clomipramina, noxiptilina, fenelzina, clorhidrato de amitriptilina, clorhidrato de nortriptilina, amoxapina, clorhidrato de mianserina, clorhidrato de maprotilina, sulpirida, maleato de fluvoxamina, clorhidrato de trazodona, y similares.

(18) fármacos antialérgicos

- 35 difenhidramina, clorfeniramina, tripelenamina, metodilamina, clemizol, difenilpiralina, metoxifenamina, cromoglicato de sodio, tranilast, repirinast, amlexanox, ibudilast, Ketotifeno, terfenadina, mequitazina, clorhidrato de azelastina, epinastina, clorhidrato de ozagrel, hidrato de pranlukast, seratrodist, y similares.

(19) estimulantes cardíacos

- 40 trans- $\pi$ -oxocamfor, terefilol, aminofilina, etilefrina, dopamina, dobutamina, denopamina, vesnarinona, amrinona, pimobendan, ubidecarenona, digitoxina, digoxina, metildigoxina, lanatósido C, G-estrofantina, y similares.

(20) agentes vasodilatadores

oxfedrina, diltiazem, tolazolina, hexobendina, bamestan, clonidina, metildopa, guanabenz, y similares.

(21) agentes vasoconstrictores

dopamina, dobutamina, denopamina, y similares.

- 45 (22) agentes hipotensores diuréticos

bromuro de hexametonio, pentolinio, mecamilamina, ecarazina, clonidina, diltiazem, nifedipina, y similares.

(23) fármacos terapéuticos para diabetes

tolbutamida, clorpropamida, acetohexamida, glibenclamida, tolazamida, acarbosa, epalrestat, troglitazona, glucagón, glimidina, glipizida, fenformina, buformina, metformina, y similares.

(24) agentes antinarcóticos

5 levalorfano, nalorfina, naloxona o una sal de los mismos, y similares.

(25) vitaminas liposolubles:

(i) vitamina A: vitamina A<sub>1</sub>, vitamina A<sub>2</sub> y palmitato de retinol

(ii) vitamina D: vitamina D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> y D<sub>5</sub>

(iii) vitamina E: α-tocoferol, β-tocoferol, γ-tocoferol, δ-tocoferol, nicotinato de dl-α-tocoferol

10 (iv) vitamina K: vitaminas K<sub>1</sub>, K<sub>2</sub>, K<sub>3</sub> y K<sub>4</sub>

(v) ácido fólico (vitamina M), y similares.

(26) derivados de vitaminas

15 diversos derivados de vitaminas, por ejemplo, derivados de vitamina D<sub>3</sub>, tales como 5,6-trans-colecalciferol, 2,5-hidroxicolecalciferol, 1-α-hidroxicolecalciferol y similares, derivados de vitamina D<sub>2</sub> tales como 5,6-trans-ergocalciferol y similares, y similares.

(27) agentes antiasmáticos

20 clorhidrato de isoprenalina, sulfato de salbutamol, clorhidrato de procaterol, sulfato de terbutalina, clorhidrato de trimetoquinol, clorhidrato de tulobuterol, sulfato de orciprenalina, bromhidrato de fenoterol, clorhidrato de efedrina, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, bromuro de flutropio, teofilina, aminofilina, cromoglicato de sodio, tranilast, repirinast, amlexanox, ibudilast, ketotifeno, terfenadina, mequitazina, azelastina, epinastina, clorhidrato de ozagrel, hidrato de pranlkast, seratrodist, dexametasona, prednisolona, hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, dipropionato de beclometasona, y similares.

(28) agentes terapéuticos para polaquiuria/aniscuria

clorhidrato de flavoxato, y similares.

25 (29) agentes terapéuticos para dermatitis atópica

cromoglicato de sodio, y similares.

(30) agentes terapéuticos para rinitis alérgica

cromoglicato de sodio, maleato de clorfeniramina, tartrato de alimemazina, fumarato de clemastina, clorhidrato de homoclorciclizina, fexofenadina, mequitazina, y similares.

30 (31) agentes hipotensores

dopamina, dobutamina, denopamina, digitoxina, digoxina, metildigoxina, lanatósido C, G-estrofantina, y similares.

(32) otros

hidroxicam, diacereína, acetato de megestrol, nicergolina, prostaglandinas, y similares.

35 Para uso combinado, el tiempo de administración del compuesto de la presente invención y del fármaco concomitante no está restringido, y el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante pueden administrarse a un sujeto de administración simultáneamente, o se pueden administrar en momentos diferentes. La dosificación del fármaco concomitante se puede determinar según la dosis utilizada clínicamente, y se la puede seleccionar adecuadamente dependiendo del sujeto de administración, vía de administración, enfermedad, combinación, y similares.

40 La forma de administración del uso combinado no está limitada de manera particular, y el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante solamente han de combinarse para la administración. Ejemplos de tales modos de administración incluyen los siguientes:

45 1) administración de un único preparado obtenido mediante el procesamiento simultáneo del compuesto de la presente invención y del fármaco concomitante, (2) administración simultánea de dos tipos de preparados del

compuesto de la presente invención y del fármaco concomitante, que se han producido por separado, por la misma vía de administración,

(3) administración de dos tipos de preparados del compuesto de la presente invención y del fármaco concomitante, que se han producido por separado, por la misma vía de administración de una manera escalonada en el tiempo; (4) administración simultánea de dos tipos de preparados del compuesto de la presente invención y del fármaco concomitante, que se han producido por separado, por diferentes vías de administración, (5) administración de dos tipos de preparados del compuesto de la presente invención y del fármaco concomitante, que se han producido por separado, por diferentes vías de administración en forma escalonada en el tiempo (por ejemplo, una administración en el orden del compuesto de la presente invención y del fármaco concomitante, o en el orden inverso), y similares.

La relación de mezclado entre el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante en el agente combinado de la presente invención se puede seleccionar apropiadamente basado en el sujeto de la administración, la vía de administración, enfermedad, y similares.

Por ejemplo, aunque el contenido del compuesto de la presente invención en el agente combinado de la presente invención varía dependiendo de la forma del preparado, por lo general es de aproximadamente 0,01 al 100% en peso, preferiblemente aproximadamente 0,1 al 50% en peso, más preferiblemente aproximadamente 0,5 al 20% en peso, de todo el preparado.

El contenido de fármaco concomitante en el agente combinado de la presente invención varía dependiendo de la forma del preparado, y por lo general es de aproximadamente 0,01 al 100% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 al 50% en peso, aún más preferiblemente aproximadamente 0,5 al 20 % en peso, de la totalidad del preparado.

Aunque el contenido del aditivo, tales como un vehículo y similares, en el agente combinado de la presente invención varía dependiendo de la forma de un preparado, por lo general es aproximadamente 1 al 99,99% en peso, preferiblemente aproximadamente 10 al 90% en peso, referido al peso total del preparado.

Cuando el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se preparan por separado, se puede adoptar el mismo contenido.

La dosis del agente combinado varía dependiendo del tipo de compuesto de la presente invención, vía de administración, los síntomas, la edad de los pacientes, y similares. Por ejemplo, para la administración oral a pacientes (con un peso corporal de aproximadamente 60 kg) con psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Sjögren, enfermedad de Behcet, esclerosis múltiple o lupus eritematoso sistémico, se puede administrar de una a varias porciones por día de aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal, del compuesto (I).

La dosis de la composición farmacéutica de la presente invención como un preparado de liberación prolongada varía dependiendo del tipo y del contenido de compuesto (I), forma de dosificación, periodo de liberación prolongada del fármaco, animal sujeto de la administración (por ejemplo, mamíferos tales como ratón, rata, hámster, cobaya, conejo, gato, perro, bovinos, caballos, cerdos, ovejas, mono, ser humano, etc.), y la administración objeto. Por ejemplo, para la administración por vía parenteral, es necesario liberar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg de compuesto (I) a partir del preparado administrado, por cada semana.

Puede adoptarse cualquier cantidad del fármaco concomitante siempre y cuando los efectos secundarios no causen un problema. La dosis diaria en términos del fármaco concomitante varía dependiendo de la gravedad, edad, sexo, peso corporal, diferencia en la sensibilidad del sujeto, periodo de administración, intervalo, y la naturaleza, farmacología, tipo de preparado farmacéutico, tipo de ingrediente eficaz, y similares, y no está particularmente restringida, y la cantidad de un fármaco, en el caso de por ejemplo la vía oral, es por lo general de aproximadamente 0,001 a 2000 mg, preferiblemente aproximadamente 0,01 a 500 mg, más preferiblemente aún de aproximadamente 0,1 a 100 mg, por cada kg de un mamífero, y ésta se administra generalmente de una a 4 veces, dividida a lo largo de un día.

Cuando se administre el agente combinado de la presente invención, el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante pueden administrarse simultáneamente, o se pueden administrar en una forma escalonada. Cuando se administran en un intervalo de tiempo, el intervalo varía dependiendo del ingrediente eficaz, forma de dosificación y método de administración, y, por ejemplo, si el fármaco concomitante se administra primero, un método en el que el compuesto de la presente invención se administra dentro del intervalo de tiempo de entre 1 minuto y 3 días, preferiblemente de 10 minutos a 1 día, más preferiblemente de 15 minutos a 1 hora, después de la administración del fármaco concomitante, es un ejemplo. Cuando el compuesto de la presente invención se administra primero, un método en el que se administra el fármaco concomitante dentro del intervalo de tiempo de 1 minuto a 1 día, preferiblemente de 10 minutos a 6 horas, más preferiblemente de 15 minutos a 1 hora después de la administración del compuesto de la presente invención, es un ejemplo.

## Ejemplos

La presente invención se explica en detalle a continuación haciendo referencia a Ejemplos, Ejemplos Experimentales y Ejemplos de Formulación, que no se deben interpretar como limitativos, y la invención puede variar dentro del alcance de la presente invención.

- 5 En los siguientes Ejemplos, la “temperatura ambiente” significa por lo general de aproximadamente 10°C a aproximadamente 35°C. Las proporciones indicadas para los disolventes mixtos son proporciones de volúmenes de mezcla, a menos que se especifique de otra manera. % significa % en peso, a menos que se especifique de otra manera.

- 10 En la cromatografía en columna con gel de sílice, NH significa el uso de gel de sílice ligada a aminopropilsilano, y Diol significa la utilización de gel de sílice ligada a 3-(2,3-dihidroxipropoxi)propilsilano. En HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento), C18 significa el uso de gel de sílice ligado a octadecilo. Las proporciones entre los disolventes de elución son proporciones de mezclado en volumen, a menos que se especifique de otra manera.

En los Ejemplos, se emplean las siguientes abreviaturas.

- 15 p.f.: punto de fusión

MS: espectro de masas

M: concentración molar

CDCl<sub>3</sub>: deuterocloroformo

DMSO-d<sub>6</sub>: deuterodimetilsulfóxido

- 20 <sup>1</sup>H RMN: resonancia magnética nuclear protónica

LC/MS: cromatografía líquida-espectrometría de masas

ESI: ionización por pulverización de electrones

APCI: ionización química a presión atmosférica

DME: 1,2-dimetoxietano

- 25 DMA: N,N-dimetilacetamida

HATU: hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

HOBt: 1-hidroxibenzotriazol

THF: tetrahidrofurano

DMF: N,N-dimetilformamida

- 30 TFA: ácido trifluoroacético

LHMDS: hexametildisilazida de litio

n-: normal

s-: secundario

t-: terciario

- 35 <sup>1</sup>H RMN se midió por RMN de tipo transformada de Fourier. Para el análisis, se emplearon ACD/SpecManager (nombre comercial), y similares. Los picos con protones muy suaves, tales como un grupo hidroxilo, un grupo amino, y similares, no se describen.

- 40 MS se midió por LC/MS. Como método de ionización, se empleó el método ESI o el método APCI. Los datos indican aquellos valores medidos reales (hallados). En general, se observan los picos iónicos moleculares ([M+H]<sup>+</sup>, [M-H]<sup>-</sup>, y similares). Por ejemplo, en el caso de un compuesto con un grupo tert-butoxicarbonilo, se puede observar un pico después de la eliminación de un grupo tert-butoxicarbonilo o grupo tert-butilo como un ion de fragmento. En el caso de un compuesto con un grupo hidroxilo, se puede observar un pico después de la eliminación de H<sub>2</sub>O como un ion de fragmento. En el caso de una sal, generalmente se observa un pico iónico molecular o un pico iónico de fragmento de forma libre.

La unidad de concentración de la muestra (c) para rotación óptica ( $[\alpha]_D$ ) es g/100 mL.

El valor de análisis elemental (Anal.) se describió como valor calculado (Calc.) y valor medido real (Exp.).

Ejemplo 1

5 N-(3-((4S)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida hidrato

A) (4S)-4-((tert-butil(dimetil)silil)oxi)-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-2-ona

10 Una disolución de 3-yodo-1-metil-1H-pirazol (1,7 g), (4S)-4-((tert-butil(dimetil)silil)oxi)pirrolidin-2-ona (1,8 g), yoduro de cobre (I) (315 mg), N1,N2-dimetiletan-1,2-diamina (0,36 mL) y fosfato tripotásico (3,5 g) en éter ciclopentilmetílico (34 mL) se agitó durante la noche a 120°C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con disolución de cloruro de amonio acuosa saturada, agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (2,1 g).

MS (ESI+):  $[M+H]^+$ : 295,9.

15 B) (4S)-4-((tert-butil(dimetil)silil)oxi)-1-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-2-ona

20 A una disolución de (4S)-4-((tert-butil(dimetil)silil)oxi)-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-2-ona (2,07 g) en anhídrido acético (21 mL) se añadió una disolución de ácido nítrico fumante (0,58 mL) en anhídrido acético (21 mL) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas bajo enfriamiento con hielo. A la mezcla de reacción se añadieron agua helada y disolución de hidrógeno-carbonato de sodio acuosa saturada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,9 g).

MS (ESI+):  $[M+H]^+$ : 341,0.

C) (4S)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-((tert-butil(dimetil)silil)oxi)pirrolidin-2-ona

25 Una mezcla de (4S)-4-((tert-butil(dimetil)silil)oxi)-1-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-2-ona (2,7 g), paladio sobre carbón al 10% (0,85 g), THF (27 mL) y metanol (27 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de membrana, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,3 g).

MS (ESI+):  $[M+H]^+$ : 310,9.

30 D) (4-bromopiridin-2-il)carbamato de tert-butilo

35 A una suspensión de 4-bromopiridin-2-amina (45 g) en tert-butanol (336 mL) se añadió dicarbonato de di-tert-butilo (84 mL) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a 50°C durante 3 horas, y el precipitado se recolectó por filtración. El líquido madre se concentró a presión reducida, el residuo se suspendió en hexano, y el sólido se recolectó por filtración. Los sólidos recolectados se combinaron, se lavaron con éter diisopropílico, y se secaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (56 g). Los filtrados se combinaron, y se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (6,4 g).

MS (ESI+), exp.: 217,0.

E) (4-bromopiridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo

40 A una mezcla de (4-bromopiridin-2-il)carbamato de tert-butilo (1,5 g), carbonato de cesio (2,7 g) y DMF (15 mL) se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (1,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, se añadió disolución de cloruro de amonio acuosa saturada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (2,0 g).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,54 (9H, s), 4,78 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,82 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 5,4, 1,7 Hz), 7,96 (1H, s), 8,17 (1H, d, J = 5,4 Hz).

F) (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo

50 A una disolución de (4-bromopiridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo (2,0 g), bis(pinacolato)diboro (2,2 g) y acetato de potasio (1,1 g) en DMF (30 mL) se añadió dicloro[1,1'-

bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (394 mg). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con disolución de cloruro de amonio acuosa saturada y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Diol, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (2,0 g).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,35 (12H, s), 1,52 (9H, s), 4,74 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,76–4,80 (1H, m), 7,41 (1H, dd, J = 4,8, 0,9 Hz), 7,91 (1H, s), 8,38 (1H, dd, J = 4,6, 1,0 Hz).

G) 2-(2-((tert-butoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo

A una mezcla de (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoato de tert-butilo (15 g), 2-bromo-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo (9,0 g), carbonato de cesio (23 g), agua (20 mL) y DME (80 mL) se añadió dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (1,3 g). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con disolución de cloruro de amonio acuosa saturada y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (13 g).

MS (ESI+), exp.: 359,9.

H) Ácido 2-(2-((tert-butoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxílico

A una disolución de 2-(2-((tert-butoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo (13 g) en etanol (100 mL) se añadió disolución de hidróxido de sodio acuosa 2 M (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 M, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico, y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (10 g).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,56 (9H, s), 4,83 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,87 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 5,1, 1,5 Hz), 8,39 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,52 (1H, dd, J = 5,1, 0,7 Hz).

I) (4-(4-((3-((4S)-4-((tert-butil(dimetil)silil)oxi)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoato de tert-butilo

A una disolución de (4S)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-((tert-butil(dimetil)silil)oxi)pirrolidin-2-ona (2,3 g) y ácido 2-(2-((tert-butoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxílico (2,9 g) en DMF (50 mL) se añadieron HATU (3,4 g) y diisopropiletilamina (3,9 mL) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano), y el sólido obtenido se lavó con un disolvente mixto de acetato de etilo/hexano (1:1), y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3,3 g).

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup>: 680,3.

J) Hidrato de N-(3-((4S)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

Una disolución de (4-(4-((3-((4S)-4-((tert-butil(dimetil)silil)oxi)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoato de tert-butilo (3,3 g) y disolución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 M (30 mL) en metanol (8,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 M (10 mL,) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (40 mL), y el sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con acetato de etilo, y se secó a presión reducida. Una mezcla del sólido obtenido, Amberlyst A21 (nombre comercial) (45 g) y metanol (300 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo), y se recrystalizó en THF/acetato de etilo/hexano. El sólido obtenido (1,4 g) se suspendió en agua (150 mL), y la disolución se agitó durante la noche a 50°C. El sólido se recolectó por filtración, se lavó con agua, y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,4 g).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,32–2,45 (1H, m), 2,96 (1H, dd, J = 17,1, 6,1 Hz), 3,71 (1H, d, J = 11,2 Hz), 3,81 (3H, s), 4,08 (1H, dd, J = 11,2, 4,9 Hz), 4,17–4,31 (2H, m), 4,40–4,50 (1H, m), 5,42 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,12–7,26 (2H, m), 7,65 (1H, t, J = 6,6 Hz), 8,21–8,31 (2H, m), 8,89 (1H, s), 11,00 (1H, s). Anal. calc. C; 47,21, H; 4,17, N; 20,28% (C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>F<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O)

Exp. C; 47,46, H; 4,14, N; 20,33%

Ejemplo 2

N-(1-metil-3-(3-metil-2-oxopirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

5 A) 3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-2-ona

10 A una disolución de 1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-2-ona (1,5 g) en THF (60 mL) se añadió una disolución en THF de LHMDS 1,3 M (7,3 mL) a  $-78^{\circ}\text{C}$ , y la mezcla se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió yodometano (0,60 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (927 mg).

MS (ESI+):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 179,8.

B) 3-metil-1-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-2-ona

15 A una disolución de 3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-2-ona (97 mg) en anhídrido acético (1,2 mL) se añadió ácido nítrico fumante (45  $\mu\text{L}$ ) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, y la mezcla se neutralizó con una disolución de hidrógeno-carbonato de sodio acuosa saturada, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (53 mg).

20 MS (ESI+):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 225,1.

C) (4-(4-((1-metil-3-(3-metil-2-oxopirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo

25 Una mezcla de 3-metil-1-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-2-ona (53 mg), paladio sobre carbón al 10% (25 mg), THF (2,0 mL) y metanol (2,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de membrana, y el filtrado se concentró a presión reducida. A una disolución del residuo obtenido, ácido 2-(2-((tert-butoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxílico (92 mg) y HATU (108 mg) en DMF (2,0 mL) se añadió diisopropiletilamina (0,12 mL), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (133 mg).

35 MS (ESI+), exp.: 464,2.

D) N-(1-metil-3-(3-metil-2-oxopirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

40 Una mezcla de (4-(4-((1-metil-3-(3-metil-2-oxopirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo (133 mg), una disolución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 M (3,0 mL) y metanol (1,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y una mezcla del sólido obtenido, Amberlyst A21 (nombre comercial) (200 mg) y metanol (5,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano), y se recristalizó en acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (22 mg).

45  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,25 (3H, d,  $J = 7,1$  Hz), 1,74-1,88 (1H, m), 2,31-2,43 (1H, m), 2,71-2,84 (1H, m), 3,76-3,91 (5H, m), 4,17-4,31 (2H, m), 7,15-7,23 (2H, m), 7,61 (1H, t,  $J = 6,6$  Hz), 8,21-8,28 (2H, m), 8,88 (1H, s), 10,97 (1H, s).

Ejemplo 3

50 N-(3-(4-((dimetilamino)metil)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

A) 4-((benciloxi)metil)-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-2-ona

5 A una disolución de 4-((benciloxi)metil)pirrolidin-2-ona (836 mg), 3-yodo-1-metil-1H-pirazol (856 mg), yoduro de cobre (I) (80 mg) y fosfato tripotásico (1,7 g) en éter ciclopentilmetílico (20 mL) se añadió N1,N2-dimetiletano-1,2-diamina (87 µL). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 22 horas, y se diluyó con acetato de etilo, y se añadió una disolución de cloruro de amonio acuosa saturada. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,1 g).

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup> 286,3.

B) 4-((benciloxi)metil)-1-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-2-ona

10 A una mezcla de ácido nítrico fumante (0,32 mL) y anhídrido acético (5,0 mL) se añadió 4-((benciloxi)metil)-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-2-ona (1,1 g) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 hora, se añadió agua, y la mezcla se neutralizó con una disolución de hidróxido de sodio acuosa 8 M, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,1 g).

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup> 331,0.

C) (3-(4-((benciloxi)metil)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamato de tert-butilo

20 A una mezcla de 4-((benciloxi)metil)-1-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-2-ona (1,1 g), dicarbonato de di-tert-butilo (0,95 mL), trietilamina (0,71 mL), THF (8,0 mL) y metanol (8,0 mL) se añadió paladio sobre carbón al 10% (156 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,0 g).

25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,48 (9H, s), 2,47 (1H, dd, J = 17,4, 6,4 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 17,4, 9,0 Hz), 2,76–2,88 (1H, m), 3,52 (2H, d, J = 6,4 Hz), 3,75 (3H, s), 3,80 (1H, dd, J = 10,8, 5,9 Hz), 4,04 (1H, dd, J = 10,8, 8,1 Hz), 4,54 (2H, s), 7,28–7,39 (5H, m), 7,76 (1H, s), 8,42 (1H, brs).

D) (4-(4-((3-(4-((benciloxi)metil)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo

30 A una disolución de (3-(4-((benciloxi)metil)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamato de tert-butilo (114 mg) en metanol (3,0 mL) se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 M (2,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y el disolvente se evaporó a presión reducida. A una disolución del residuo, HATU (128 mg) y ácido 2-(2-((tert-butoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxílico (125 mg) en DMF (5,0 mL) se añadió disopropiletilamina (0,15 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se añadió una disolución de cloruro de amonio acuosa saturada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un producto bruto. Este compuesto se usó para la siguiente etapa sin purificación posterior.

E) (4-(4-((3-(4-(hidroximetil)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo

45 A una disolución de (4-(4-((3-(4-((benciloxi)metil)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo (191 mg) obtenido en la Etapa D del Ejemplo 3 en un disolvente mixto de THF (3,0 mL) y metanol (5,0 mL) se añadió paladio sobre carbón al 10% (41 mg). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 6 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (96 mg).

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup> 580,2.

50 F) (4-(4-((3-(4-formil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo

A una disolución de (4-(4-((3-(4-(hidroximetil)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo (94 mg) en acetonitrilo (3,0 mL) se añadió periodinano Dess-Martin (100 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se



añadió una disolución de cloruro de amonio acuosa saturada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se filtró a través de una capa de gel de sílice, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se usó para la siguiente etapa sin purificación posterior.

5 G) 4-(4-((3-(4-((dimetilamino)metil)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo

10 A una disolución de 4-(4-((3-(4-formil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo (94 mg) obtenido en la Etapa F del Ejemplo 3, disolución en THF de dimetilamina 2 M (0,12 mL) y ácido acético (14 µL) en THF (5,0 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (69 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió una disolución de hidrógeno-carbonato de sodio acuosa saturada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (71 mg).

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup> 607,0.

15 H) N-(3-(4-((dimetilamino)metil)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

20 A una disolución de 4-(4-((3-(4-((dimetilamino)metil)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato tert-butilo (71 mg) en metanol (2,0 mL) se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 M (2,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se suspendió en metanol, la suspensión se alcalinizó con metóxido de sodio, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (51 mg).

25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,26–2,44 (3H, m), 2,65–2,79 (2H, m), 3,32 (6H, s), 3,66 (1H, dd, J = 10,4, 5,5 Hz), 3,80 (3H, s), 3,91–3,99 (1H, m), 4,18–4,30 (2H, m), 7,16 (1H, dd, J = 5,3, 1,3 Hz), 7,20 (1H, s), 7,64 (1H, t, J = 6,6 Hz), 8,24 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,26 (1H, s), 8,88 (1H, s), 11,03 (1H, s).

#### Ejemplo 4

N-(3-(4-((dimetilamino)metil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

30 A una disolución de 4-((benciloxi)metil)-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-2-ona (499 mg) y yodometano (0,32 mL) en THF (10 mL) se añadió una disolución 1,3 M de LHMDS en THF (3,3 mL) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 hora, se añadió disolución de cloruro de amonio acuosa saturada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (459 mg).

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup> 313,9.

B) 4-((benciloxi)metil)-3,3-dimetil-1-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-2-ona

40 A una mezcla de 4-((benciloxi)metil)-3,3-dimetil-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-2-ona (459 mg) y anhídrido acético (3,0 mL) se añadió ácido nítrico fumante (0,12 mL) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 hora, se añadió agua, y la mezcla se neutralizó con disolución de hidróxido de sodio acuosa 8 M, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (343 mg).

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup> 359,3.

C) (3-(4-hidroximetil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamato de tert-butilo

50 A una disolución de 4-((benciloxi)metil)-3,3-dimetil-1-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-2-ona (343 mg) y dicarbonato de di-tert-butilo (0,27 mL) en metanol (10 mL) se añadió paladio sobre carbón al 10% (107 mg). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 4 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (176 mg).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,15 (3H, s), 1,33 (3H, s), 1,49 (9H, s), 1,81–1,91 (1H, m), 2,35–2,49 (1H, m), 3,65

(1H, dd, J = 10,6, 8,0 Hz), 3,73–3,78 (4H, m), 3,82–3,92 (1H, m), 3,99 (1H, dd, J = 10,6, 8,0 Hz), 7,79 (1H, s), 8,63 (1H, brs).

D) (3-(4-formil-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamato de tert-butilo

5 A una disolución de (3-(4-hidroximetil-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamato de ter-butilo (174 mg) en acetonitrilo (5,0 mL) se añadió periodinano Dess-Martin (348 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con disolución de hidrógeno-carbonato de sodio acuosa saturada. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se usó para la siguiente etapa sin purificación.

10 E) (3-(4-((dimetilamino)metil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamato de tert-butilo

15 A una disolución de (3-(4-formil-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamato de tert-butilo (173 mg) obtenido en la Etapa D del Ejemplo 4, disolución en THF de dimetilamina 2 M (0,39 mL) y ácido acético (30 µL) en THF (5,0 mL) se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (220 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se añadió disolución de hidrógeno-carbonato de sodio acuosa saturada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y después por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contiene 0,1% de TFA)), y la fracción obtenida se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (112 mg).

20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,09 (3H, s), 1,29 (3H, s), 1,48 (9H, s), 2,24 (6H, s), 2,32–2,43 (3H, m), 3,53–3,61 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,93–4,00 (1H, m), 7,78 (1H, s), 8,66 (1H, brs).

F) (4-(4-((3-(4-((dimetilamino)metil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo

25 A una disolución de (3-(4-((dimetilamino)metil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamato de tert-butilo (109 mg) en metanol (3,0 mL) se añadió solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 M (2,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y el disolvente se evaporó a presión reducida. A una disolución del residuo, HATU (140 mg) y ácido 2-(2-(tert-butoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxílico (128 mg) en DMF (5,0 mL) se añadió diisopropiletilamina (0,16 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se añadió disolución de cloruro de amonio acuosa saturada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano,) y luego cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (136 mg).

35 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,15 (3H, s), 1,38 (3H, s), 1,55 (9H, s), 2,25 (6H, s), 2,34–2,51 (3H, m), 3,63 (1H, dd, J = 10,6, 8,9 Hz), 3,82 (3H, s), 4,02 (1H, dd, J = 10,9, 7,0 Hz), 4,82 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,87 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,76–7,80 (1H, m), 8,19 (1H, s), 8,31–8,36 (2H, m), 8,50 (1H, d, J = 5,1 Hz), 11,33 (1H, s).

40 G) N-(3-(4-((dimetilamino)metil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

45 A una disolución de (4-(4-((3-(4-((dimetilamino)metil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo (134 mg) en metanol (3,0 mL) se añadió disolución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 M (2,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, y la disolución se lavó con solución de hidrógeno-carbonato de sodio acuosa saturada y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano), y después HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contiene 0,1% de TFA)), y la fracción obtenida se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (45 mg).

50 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,16 (3H, s), 1,38 (3H, s), 2,25 (6H, s), 2,35–2,51 (3H, m), 3,59–3,67 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,97–4,06 (1H, m), 4,12–4,23 (2H, m), 4,83 (1H, t, J = 6,8 Hz), 7,20–7,23 (1H, m), 7,34 (1H, dd, J = 5,3, 1,3 Hz), 8,19 (1H, s), 8,26 (1H, dd, J = 5,3, 0,6 Hz), 8,30 (1H, s), 11,31 (1H, s).

Ejemplo 5

55 N-(1-metil-3-((4S)-4-(metilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

## A) 2-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

A una disolución de 1-metil-1H-pirazol-3-amina (1,5 g) en THF (75 mL) se añadió anhídrido ftálico (2,2 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en anhídrido acético (50 mL), y la disolución se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se añadió ácido nítrico fumante (0,68 mL), y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 hora, y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se añadió ácido nítrico fumante (0,66 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, se añadió disolución de hidróxido de sodio acuosa 8 M, y el precipitado resultante se recolectó por filtración para proporcionar el compuesto del título (2,2 g).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,04 (3H, s), 7,84 (2H, dd, J = 5,5, 3,1 Hz), 8,00 (2H, dd, J = 5,5, 3,1 Hz), 8,28 (1H, s).

## B) (3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamato de tert-butilo

A una disolución de 2-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (2,2 g) en metanol (41 mL) se añadieron paladio sobre carbón al 10% (864 mg) y dicarbonato de di-tert-butilo (2,8 mL), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (2,1 g).

MS (ESI+), exp.: 243,1.

## C) (3-amino-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamato de tert-butilo

A una disolución de (3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamato de tert-butilo (1,8 g) en metanol (26 mL) se añadió monohidrato de hidrazina (0,38 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,1 g).

MS (ESI+), exp.: 157,1.

## D) ((2S)-4-((4-((tert-butoxicarbonil)amino)-1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-1-hidroxi-4-oxobutan-2-il)carbamato de bencilo

A una disolución de (3-amino-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamato de tert-butilo (1,0 g), ácido (3S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-metoxi-4-oxobutanoico (1,5 g) y HATU (2,2 g) en DMF (24 mL) se añadió diisopropiletilamina (1,2 mL), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con disolución de cloruro de amonio acuosa saturada, disolución de hidrógeno-carbonato de sodio acuosa saturada y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar un producto bruto (2,6 g). A una suspensión de borohidruro de litio (0,26 g) en THF (20 mL) se añadió una disolución del producto bruto (2,2 g) en metanol (10 mL) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo, el extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,6 g).

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup> 448,7.

## E) ((3S)-1-(4-((tert-butoxicarbonil)amino)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de bencilo

A una mezcla de ((2S)-4-((4-((tert-butoxicarbonil)amino)-1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-1-hidroxi-4-oxobutan-2-il)carbamato de bencilo (1,6 g), tri-n-butilfosfina (1,3 mL), tolueno (18 mL) y THF (6,0 mL) se añadió disolución toluénica al 40% de azodicarboxilato de dietilo (1,8 mL) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,3 g).

MS (ESI+), exp.: 330,1.

## F) ((3S)-1-(4-(((2-(2-((tert-butoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-il)carbonil)amino)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de bencilo

Una mezcla de ((3S)-1-(4-((tert-butoxicarbonil)amino)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de bencilo (1,3 g) y disolución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 M (15 mL) se agitó a

5 temperatura ambiente durante 1,5 horas, y el disolvente se evaporó a presión reducida. A una disolución del residuo, ácido 2-(2-((tert-butoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxílico (1,2 g) y HATU (1,4 g) en DMF (16 mL) se añadió diisopropiletamina (2,7 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con disolución de hidrógeno-carbonato de sodio acuosa saturada y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,0 g).

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup> 699,2.

10 G) (4-(4-((3-((4S)-4-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo

15 A una mezcla de ((3S)-1-(4-((2-(2-((tert-butoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-il)carbonil)amino)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de bencilo (1,0 g), THF (7,2 mL) y metanol (7,2 mL) se añadió paladio sobre carbón al 10% (154 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (817 mg).

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup> 565,1.

H) N-(1-metil-3-((4S)-4-(metilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

20 A una disolución de (4-(4-((3-((4S)-4-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo (83 mg) en THF (0,73 mL) se añadió formalina 37% (32 µL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se añadieron borohidruro de sodio (28 mg) y metanol (0,73 mL), y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en TFA (0,70 mL), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo), y se recristalizó en acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (19 mg).

30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,28 (3H, s), 2,38 (1H, dd, J = 17,1, 3,7 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 17,1, 7,2 Hz), 3,35-3,41 (1H, m), 3,66 (1H, dd, J = 10,6, 3,1 Hz), 3,81 (3H, s), 3,99 (1H, dd, J = 10,6, 6,4 Hz), 4,17-4,31 (2H, m), 7,16 (1H, dd, J = 5,3, 1,3 Hz), 7,20 (1H, s), 7,64 (1H, t, J = 6,6 Hz), 8,25 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,26 (1H, s), 8,88 (1H, s), 11,02 (1H, s).

#### Ejemplo 6

N-(1-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

35 A) N-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-clorobutanamida

40 A una disolución de 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-amina (310 mg) y trietilamina (0,37 mL) en THF (8,8 mL) se añadió cloruro de 4-clorobutanoilo (0,22 mL) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió disolución de cloruro de amonio acuosa saturada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (456 mg).

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup> 280,0.

B) 1-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-2-ona

45 A una disolución de N-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-clorobutanamida (456 mg) en DMF (8,1 mL) se añadió una dispersión de hidruro de sodio (72 mg) al 60% en aceite mineral bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió disolución de cloruro de amonio acuosa saturada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (114 mg).

50 MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup> 244,0.

C) (4-(4-carbamoil-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo

A una disolución de ácido 2-(2-((tert-butoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-

carboxílico (519 mg) y sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (306 mg) en DMF (6,7 mL) se añadió clorhidrato de N-(3-(dimetilamino)propil)-N'-etilcarbodiimida (385 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. Se añadió éter diisopropílico, y el precipitado se recolectó por filtración para proporcionar el compuesto del título (519 mg).

5 MS (ESI-): [M-H]<sup>-</sup> 385,1.

D) (4-(4-((1-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo

10 Una disolución de 1-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-2-ona (59 mg), (4-(4-carbamoil-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo (93 mg), yoduro de cobre (I) (4,6 mg), N1,N2-dimetiletano-1,2-diamina (5,1 µL) y fosfato tripotásico (102 mg) en THF (1,2 mL) se agitó con irradiación de microondas a 120°C durante 14 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (8,7 mg).

15 MS (ESI+), exp.: 450,1.

E) N-(1-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

20 (4-(4-((1-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo (8,7 mg) se disolvió en TFA (0,30 mL), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH<sub>4</sub> acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (4,5 mg).

Ejemplo 7

25 N-(3-(4-(hidroximetil)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

A) Ácido 1-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico

A una disolución de 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-amina (312 mg) en un disolvente mixto de agua (2,0 mL) y tolueno (2,0 mL) se añadió ácido itacónico (245 mg). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 5 horas, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se usó para la siguiente etapa sin purificación.

30 B) 1-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona

35 A una disolución de ácido 1-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (511 mg) obtenida en la Etapa A del Ejemplo 7 en THF (3,0 mL) se añadió disolución en THF de borano 1,1 M complejo de THF (5,0 mL) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, y se diluyó con acetato de etilo. La disolución diluida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y (metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (84 mg).

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup> 273,8.

C) 1-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(((tert-butil(dimetil)silil)oxi)metil)pirrolidin-2-ona

40 A una disolución de 1-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (84 mg) y 1H-imidazol (27 mg) en DMF (3,0 mL) se añadió tert-butildimetilclorosilano (54 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, y se diluyó con acetato de etilo. La disolución diluida se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (44 mg).

45 MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup> 388,0.

D) N-(3-(4-(hidroximetil)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

50 El compuesto del título (1,0 mg) se obtuvo de la misma manera que en la Etapa D del Ejemplo 6 y la Etapa H del Ejemplo 3.

## Ejemplo 8

N-(3-(3-ciano-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida

A) 1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-oxopirrolidin-3-carbonitrilo

5 A una disolución de 1-metil-1H-pirazol-3-amina (223 mg) en éter ciclopentilmetílico (5,0 mL) se añadió 1-cianociclopropanocarboxilato de etilo (0,90 mL). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 30 hr, y se diluyó con acetato de etilo. La disolución diluida se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (237 mg).

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup> 190,8.

10 B) N-(3-(3-ciano-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las Etapas B, C y I del Ejemplo 1.

## Ejemplo 9

N-(3-((4S)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida

15 A) N-(3-((4S)-4-((tert-butil(dimetil)silil)oxi)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en la Etapa I del Ejemplo 1.

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup> 420,2.

B) N-(3-((4S)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida

20 A una disolución de N-(3-((4S)-4-((tert-butil(dimetil)silil)oxi)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida (32 mg) en THF (2,0 mL) se añadió disolución en THF de fluoruro de tetra-n-butilamonio 1 M (0,15 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 hr. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (10 mg).

## Ejemplo 11

N-(3-(3-ciano-3-etil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida

A) 3-etil-1-(4-fluorobenzoil)-2-oxopirrolidin-3-carbonitrilo

30 A una disolución de 1-(4-fluorobenzoil)-2-oxopirrolidin-3-carbonitrilo (25 g) en DMF (215 mL) se añadió a una dispersión al 60% en aceite mineral de hidruro de sodio (6,5 g) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 hr, y se añadió lentamente yodoetano (17 mL). La mezcla de reacción se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 hr, y se vertió en una disolución acuosa al 10% de ácido cítrico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (23 g).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,19 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,76-1,87 (1H, m), 2,06-2,17 (1H, m), 2,20-2,30 (1H, m), 2,63 (1H, dt, J = 13,3, 6,5 Hz), 3,99-4,07 (2H, m), 7,08-7,17 (2H, m), 7,61-7,70 (2H, m).

B) 3-etil-2-oxopirrolidin-3-carbonitrilo

40 A una disolución de 3-etil-1-(4-fluorobenzoil)-2-oxopirrolidin-3-carbonitrilo (11 g) en THF (80 mL) se añadió octilamina (8,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 hr, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (5,7 g).

45 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,16 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,70-1,84 (1H, m), 2,00-2,16 (1H, m), 2,22 (1H, ddd, J = 13,5, 7,6, 6,4 Hz), 2,61 (1H, ddd, J = 13,0, 7,7, 4,9 Hz), 3,34-3,46 (1H, m), 3,47-3,61 (1H, m), 6,63 (1H, brs).

C) N-(3-(3-ciano-3-etil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las Etapas A, B, C y I del Ejemplo 1.

## Ejemplo 13-I

Clorhidrato de N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

- 5 A) (4-(4-((3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las Etapas A-I del Ejemplo 1.

MS (ESI+), exp.: 478,2.

B) Clorhidrato de N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

- 10 Una disolución de (4-(4-((3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo (280 mg) y disolución de cloruro de hidrógeno 4 M-acetato de etilo (4,0 mL) en metanol (1,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (3,0 mL), y el sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con acetato de etilo, y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (195 mg).

## 15 Ejemplo 13-II

Clorhidrato de N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida hidrato

A) 3,3-dimetil-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-2-ona

- 20 Una disolución de 3-yodo-1-metil-1H-pirazol (200 mg), 3,3-dimetilpirrolidin-2-ona (109 mg), yoduro de cobre (I) (73 mg), N1,N2-dimetiletano-1,2-diamina (0,083 mL) y fosfato tripotásico (408 mg) en éter ciclopentilmetílico (4 mL) se agitó durante la noche a 120°C. A la mezcla de reacción se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (170 mg).

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup>: 194,1

B) 3,3-dimetil-1-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-2-ona

- 30 A una disolución de 3,3-dimetil-1-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-2-ona (170 mg) en anhídrido acético (2,1 mL) se añadió ácido nítrico fumante (0,073 mL) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1,5 hr. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, y la mezcla se neutralizó con disolución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (170 mg).

35 MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup>: 239,1

C) 1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)-3,3-dimetilpirrolidin-2-ona

- 40 Una mezcla de 3,3-dimetil-1-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-2-ona (170 mg), paladio sobre carbón al 10% (76 mg), THF (2 mL) y metanol (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de membrana, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (140 mg).

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup>: 208,9.

D) (4-(4-((3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo

- 45 A una disolución de 1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)-3,3-dimetilpirrolidin-2-ona (140 mg), ácido 2-(2-(tert-butoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxílico (260 mg) y HATU (383 mg) en DMF (3 mL) se añadió diisopropiletilamina (0,352 mL), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL), y el precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua, y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (280 mg).

MS (ESI+), exp.: 478,2.

E) Clorhidrato de N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida hidrato

Una disolución de 4-(4-((3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de ter-butilo (280 mg) y disolución de cloruro de hidrógeno 4 M-acetato de etilo (4 mL) en metanol (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (3 mL), y el sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con acetato de etilo, y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (195 mg).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,23 (6H, s), 2,05 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,76-3,90 (5H, m), 4,32-4,49 (2H, m), 7,28 (1H, dd, J = 5,9, 1,5 Hz), 7,44 (1H, s), 8,21-8,31 (2H, m), 8,51 (1H, brs), 8,96 (1H, s), 10,92 (1H, s).

10 Anal. Calc. C; 47,42, H; 4,74, N; 18,43, Cl; 6,67% (C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>.HCl.H<sub>2</sub>O)

Exp. C; 47,20, H; 4,63, N; 18,32, Cl; 6,55%

Ejemplo 14

N-(3-(4-((dimetilamino)metil)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida (isómero óptico)

15 N-(3-(4-((dimetilamino)metil)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida racémica (37 mg) se resolvió por SFC (columna: CHIRALPAK IC (nombre comercial), 20 mmID×250 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, fase móvil: dióxido de carbono/etanol/dietilamina = 740/260/1) para proporcionar el compuesto del título (14 mg) que tiene un tiempo de retención más corto.

20 El tiempo de retención era de 3,93 min cuando se analizó el compuesto del título usando SFC para análisis (columna: CHIRALPAK IC (nombre comercial), 4,6 mmID×150 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, fase móvil: dióxido de carbono/etanol/dietilamina = 740/260/1, velocidad de flujo: 4 mL/min).

Ejemplo 15

25 N-(3-((4S)-4-metoxi-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

A) (4S)-4-hidroxi-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-2-ona

A una disolución de (4S)-4-((tert-butil(dimetil)silil)oxi)pirrolidin-2-ona (158 mg) en THF (3,0 mL) se añadió disolución en THF de fluoruro de tetra-n-butilamonio 1 M (1,1 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y n-butanol.

30 El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (97 mg).

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup> 182,1.

B) (4S)-4-metoxi-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-2-ona

35 A una disolución de (4S)-4-hidroxi-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-2-ona (97 mg) en THF (3,0 mL) se añadió una dispersión al 60% en aceite mineral de hidruro de sodio (24 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 10 min. A la mezcla de reacción se añadió yodometano (50 µL) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (30 mg).

40 MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup> 196,1.

45 C) N-(3-((4S)-4-metoxi-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las Etapas B-J del Ejemplo 1.

Ejemplo 16

N-(3-((4S)-4-(dimetilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida



A) 2-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-oxobutanoato de (S)-tert-butilo

5 A una disolución de 1-metil-1H-pirazol-3-amina (0,336 g) y ácido (3S)-4-tert-butoxi-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-oxobutanoico (1,0 g) en DMF (17,28 mL) se añadieron HATU (1,577 g) y diisopropiletilamina (0,905 mL) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla de reacción se vertió en disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con disolución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,17 g).

MS (ESI+), exp.: 257,1.

10 B) ((2S)-1-hidroxi-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-oxobutan-2-il)carbamato de tert-butilo

15 A una disolución de 2-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-oxobutanoato de (S)-tert-butilo (1,17 g) en un disolvente mixto de THF (10,6 mL)/metanol (5,29 mL) se añadió borohidruro de litio (0,484 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr, y luego a 60°C durante 3 hr. La mezcla de reacción se vertió en una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (0,553 g).

MS (ESI+), exp.: 243,1.

C) ((3S)-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de tert-butilo

20 A una disolución de ((2S)-1-hidroxi-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-oxobutan-2-il)carbamato de tert-butilo (553,0 mg) y tri-n-butilfosfina (0,924 mL) en un disolvente mixto de tolueno (9 mL)/THF (3 mL) se añadió disolución toluénica al 40% de azodicarboxilato de dietilo (0,954 mL) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (358 mg).

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup>: 281,2.

D) (4S)-4-(dimetilamino)-1-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-2-ona

30 A una solución de ((3S)-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de tert-butilo (340 mg) en acetato de etilo (1,2 mL) se añadió disolución de cloruro de hidrógeno 4 M-acetato de etilo (6,0 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr, y se concentró a presión reducida. A una solución del residuo y 37% de formalina (0,45 mL) en metanol (6,1 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,3 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 0°C durante 40 min. La mezcla de reacción se vertió en disolución acuosa 0,5 M de hidróxido de sodio, y la mezcla se extrajo sucesivamente con acetato de etilo y s-butanol. Los extractos se combinaron, y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido sulfúrico conc. (4,0 mL), se añadió ácido nítrico fumante (0,25 mL) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla de reacción se neutralizó con disolución acuosa 8 M de hidróxido de sodio, y la mezcla se extrajo sucesivamente con acetato de etilo y s-butanol. Los extractos se combinaron, y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (70 mg).

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup>: 254,1.

E) (4S)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(dimetilamino)pirrolidin-2-ona

45 Una mezcla de (4S)-4-(dimetilamino)-1-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-2-ona (69,9 mg), paladio sobre carbón al 10% (24,9 mg) y metanol (1,38 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (55,6 mg).

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup>: 224,1.

F) (4-(4-((3-((4S)-4-(dimetilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo

50 A una disolución de (4S)-1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(dimetilamino)pirrolidin-2-ona (69,9 mg), ácido 2-(2-((tert-butoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxílico (146 mg) y HATU (143 mg) en DMF (1,57 mL) se añadió diisopropiletilamina (0,082 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 hr. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El

extracto se lavó sucesivamente con agua, disolución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (63,7 mg).

5 MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup> 593,3.

G) N-(3-((4S)-4-(dimetilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

10 Una mezcla de (4-(4-((3-((4S)-4-(dimetilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoyl)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo (63,6 mg) y TFA (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol, se añadió Amberlyst A21, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (38,9 mg).

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,18 (6H, brs), 2,58 (1H, dd, J = 17,1, 7,3 Hz), 2,77 (1H, dd, J = 17,1, 7,8 Hz), 3,11-3,27 (1H, m), 3,73 (1H, dd, J = 10,4, 6,5 Hz), 3,81 (3H, s), 3,99 (1H, dd, J = 10,4, 7,2 Hz), 4,13-4,33 (2H, m), 7,16 (1H, dd, J = 5,4, 1,5 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 1,5, 0,5 Hz), 7,63 (1H, t, J = 6,5 Hz), 8,24 (1H, dd, J = 5,4, 0,5 Hz), 8,26 (1H, s), 8,89 (1H, s), 10,91 (1H, s).

Ejemplo 17

20 Trifluoroacetato de N-(3-((5S)-4-hidroxi-3,3,5-trimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

A) (5S)-4-((tert-butil(dimetil)silil)oxi)-3,3,5-trimetil-1-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-2-ona

25 Una disolución de 3-yodo-1-metil-4-nitro-1H-pirazol (197 mg), (5S)-4-((tert-butil(dimetil)silil)oxi)-3,3,5-trimetilpirrolidin-2-ona (200 mg), yoduro de cobre (I) (30 mg), N1,N2-dimetiletano-1,2-diamina (33 µL) y fosfato tripotásico (330 mg) en éter ciclopentilmetílico (5,0 mL) se agitó durante la noche a 120°C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, la mezcla se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y luego cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (90 mg).

30 MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup> 383,2.

B) Trifluoroacetato de N-(3-((5S)-4-hidroxi-3,3,5-trimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-(metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

35 Una mezcla de (5S)-4-((tert-butil(dimetil)silil)oxi)-3,3,5-trimetil-1-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-2-ona (90 mg), paladio sobre carbón al 10% (25 mg), THF (4,0 mL) y metanol (4,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 hr bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de membrana, y el filtrado se concentró a presión reducida. A una disolución del residuo, ácido 2-(2-(tert-butoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxílico (91 mg) y HATU (107 mg) en DMF (3,0 mL) se añadió diisopropiletilamina (0,12 mL), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). Una disolución del sólido obtenido y disolución de cloruro de hidrógeno 4 M-acetato de etilo (2,0 mL) en metanol (0,50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y una disolución del sólido obtenido y Amberlyst A21 (nombre comercial) (100 mg) en metanol (3,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contiene 0,1% de TFA)), y la fracción obtenida se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (15 mg).

Ejemplo 18

50 N-(3-(4-((dimetilamino)metil)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida (isómero óptico)

N-(3-(4-((dimetilamino)metil)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida racémica (37 mg) se resolvió por SFC (columna: CHIRALPAK IC (nombre comercial), 20 mmID×250 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, fase móvil: dióxido de carbono/etanol/dietilamina = 740/260/1) para proporcionar el compuesto del título (13 mg) que tiene

un tiempo de retención más largo.

El tiempo de retención era de 5,55 min cuando se analizó el compuesto del título usando SFC para análisis (columna: CHIRALPAK IC (nombre comercial), 4,6 mmID×150 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, fase móvil: dióxido de carbono/etanol/dietilamina = 740/260/1, velocidad de flujo: 4 mL/min).

#### 5 Ejemplo 19

N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(morfolin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

2-bromo-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo (150 mg), morfolina (89 mg), carbonato de potasio (188 mg) y yoduro de cobre (I) (26 mg) se disolvieron en DMF (5,0 mL) en un tubo sellado, y la disolución se agitó durante la noche a 125°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó tres veces con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (3 mL), se añadió disolución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (0,68 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 hr. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 2 M para ajustar el pH = 3, y se concentró a presión reducida. El residuo, 1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)-3,3-dimetilpirrolidin-2-ona (213 mg), HATU (389 mg) y trietilamina (0,29 mL) se disolvieron en DMF (4,0 mL), y la disolución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La disolución de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó tres veces con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (3,0 mg).

#### 20 Ejemplo 20

N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-fenil-1,3-oxazol-4-carboxamida

Una mezcla de 2-fenil-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo (86 mg), disolución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (1,0 mL), THF (1,0 mL) y etanol (1,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. A una disolución del residuo obtenido, 1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)-3,3-dimetilpirrolidin-2-ona (82 mg) y HATU (181 mg) en DMF (2,0 mL) se añadió diisopropiletilamina (0,14 mL), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se recristalizó en acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (14 mg).

#### Ejemplo 23

35 N-(3-(4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

A) 4-(4-((3-(3,3-dimetil-2,4-dioxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las Etapas A-I del Ejemplo 1.

40 B) 4-(4-((3-(4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo

A una mezcla de 4-(4-((3-(3,3-dimetil-2,4-dioxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de ter-butilo (40 mg) y etanol (2,0 mL) se añadió borohidruro de sodio (3,8 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La reacción se neutralizó con algunas gotas de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se diluyó con acetato de etilo. El extracto se lavó tres veces con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (32 mg).

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup> 594,3.

50 C) N-(3-(4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en la Etapa J del Ejemplo 1.

## Ejemplo 28

N-(3-((4S)-4-acetamido-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-(2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

- 5 A una disolución de 4-(4-((3-((4S)-4-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo (51 mg) en piridina (0,30 mL) se añadió anhídrido acético (0,15 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/metanol). El residuo se disolvió en TFA (0,45 mL), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo), y se recristalizó en acetato de etilo/metanol/hexano para proporcionar el compuesto del título (19 mg).

## Ejemplo 29

N-(1-metil-3-((4S)-4-((metilsulfonyl)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-(2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

- 15 A una disolución de 4-(4-((3-((4S)-4-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de ter-butilo (51 mg) en THF (0,45 mL) se añadieron trietilamina (19 µL) y cloruro de metansulfonilo (8,0 µL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en TFA (0,45 mL), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo), y se recristalizó en acetato de etilo/metanol/hexano para proporcionar el compuesto del título (24 mg).

## Ejemplo 30

- 25 N-(3-((4S)-4-(dietilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-(2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

- 30 A una disolución de 4-(4-((3-((4S)-4-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo (82 mg) y acetaldehído (32 mg) en THF (0,24 mL)/metanol (0,48 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (154 mg), y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en TFA (0,70 mL), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo), y se recristalizó en acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (34 mg).

## Ejemplo 31

- 35 N-(1-metil-3-((4S)-4-(morfolin-4-il)-2-oxopirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-(2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

- 40 A una disolución de 4-(4-((3-((4S)-4-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo (79 mg) e hidrógeno-carbonato de sodio (70 mg) en tolueno (0,70 mL) se añadió éter 2,2'-dibromodietílico (0,035 mL), y la mezcla se agitó durante la noche a 100°C. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en TFA (0,70 mL), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo), y se recristalizó en acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (3,3 mg).

## Ejemplo 32

N-(3-((4S)-4-(etilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-(2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

- 50 A una disolución de 4-(4-((3-((4S)-4-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo (42 mg) en THF (1,0 mL) se añadió acetaldehído (37 µL), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron borohidruro de sodio (28 mg) y metanol (0,20 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr, y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en TFA (0,70 mL) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía

en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo), y se recristalizó en acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (14 mg).

## Ejemplo 33

5 Trifluoroacetato de N-(3-(4-amino-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

A) Metanosulfonato 1-(4-(((2-(2-((tert-butoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-il)carbonil)amino)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-4,4-dimetil-5-oxopirrolidin-3-ilo

10 (4-(4-((3-(4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo (40 mg) se disolvió en acetonitrilo (2,0 mL), se añadieron trietilamina (14 µL) y cloruro de metansulfonilo (5,7 µL) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La disolución de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó tres veces con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (15 mg).

15 MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup> 672,2.

B) (4-(4-((3-(4-azido-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo

20 Se disolvió metanosulfonato de 1-(4-(((2-(2-((tert-butoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-il)carbonil)amino)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-4,4-dimetil-5-oxopirrolidin-3-ilo (15 mg) en DMF (0,50 mL), se añadieron azida de sodio (22 mg) y 18-corona-6 (5,9 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó tres veces con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (5,0 mg).

25 MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup> 619,1.

C) Trifluoroacetato de N-(3-(4-amino-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

30 (4-(4-((3-(4-azido-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo (5,0 mg) se disolvió en metanol (2,0 mL). se añadió paladio sobre carbón al 10% (0,086 mg,) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. La disolución de reacción se diluyó con metanol, y la mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en TFA (0,50 mL), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en algunas gotas de acetonitrilo. se añadió éter diisopropílico, y el sobrenadante se retiró para proporcionar el compuesto del título (2,0 mg).

## Ejemplo 34

N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1,3-tiazol-2-ilsulfonil)benzamida

A) 3-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)benzoato de metilo

40 A una disolución de 3-sulfanilbenzoato de metilo (375 mg) y carbonato de potasio (616 mg) en DMF (11 mL) se añadió 2-cloro-1,3-tiazol (533 mg), y la mezcla se agitó durante la noche a 100°C, y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió una dispersión de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (89 mg), y la mezcla se agitó a 100°C durante 3 hr. La mezcla de reacción se vertió en agua a temperatura ambiente, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (76 mg).

45 MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup> 252,2.

B) 3-(1,3-tiazol-2-ilsulfonil)benzoato de metilo

50 A una disolución de 3-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)benzoato de metilo (76 mg) en acetato de etilo (1,5 mL) se añadió ácido m-cloroperbenzoico (225 mg), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en disolución acuosa saturada de hidrógeno-sulfito de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con disolución saturada acuosa de carbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida

para proporcionar el compuesto del título (82 mg).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,96 (3H, s), 7,65–7,71 (2H, m), 7,99 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,29–8,35 (2H, m), 8,74 (1H, dd, J = 1,5, 1,4 Hz).

C) Ácido 3-(1,3-tiazol-2-ilsulfonil)benzoico

- 5 A una disolución de 3-(1,3-tiazol-2-ilsulfonil)benzoato de metilo (82 mg) en metanol (1,5 mL) se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (0,58 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se añadió ácido clorhídrico 1 M (1,0 mL), y el precipitado se recolectó por filtración para proporcionar el compuesto del título (67 mg).

MS (ESI<sup>-</sup>): [M-H]<sup>-</sup> 268,0.

- 10 D) N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1,3-tiazol-2-ilsulfonil)benzamida

- A una disolución de clorhidrato de 1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)-3,3-dimetilpirrolidin-2-ona (30 mg) y ácido 3-(1,3-tiazol-2-ilsulfonil)benzoico (33,0 mg) en DMF (0,61 mL) se añadieron HATU (56 mg) y diisopropiletilamina (43 µL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y se vertió en agua, y el precipitado se recolectó por filtración, se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano), y se recristalizó en acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (40 mg).

Ejemplo 47

N-(1-metil-3-((3R)-3-metil-2-oxopirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

- 20 A) (3R)-3-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-oxobutanoato de metilo

- A una disolución de ácido (2R)-4-metoxi-2-metil-4-oxobutanoico (0,30 mL) y DMF (20 µL) en THF (5,0 mL) se añadió cloruro de oxalilo (0,25 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr, y se añadieron 1-metil-1H-pirazol-3-amina (200 mg) y trietilamina (0,62 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 hr, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con disolución de cloruro de amonio acuosa saturada y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (345 mg).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> 226,2.

B) (2R)-4-hidroxi-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)butanamida

- 30 A una disolución de borohidruro de litio (97 mg) en THF (5,0 mL) se añadió una disolución de (3R)-3-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-oxobutanoato de metilo (240 mg) en metanol (1,0 mL) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr, se añadió disolución de cloruro de amonio acuosa saturada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (208 mg).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> 197,8.

C) (3R)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-2-ona

- 40 A una disolución de (2R)-4-hidroxi-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)butanamida (216 mg) y tri-n-butilfosfina (0,54 mL) en THF (10 mL) se añadió disolución toluénica de azodicarboxilato de dietilo al 40% (1,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 hr, y se diluyó con acetato de etilo. La disolución diluida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano), y luego HPLC (C18, fase móvil: agua/acetoneitrilo (que contiene TFA 0,1%)), y a la fracción obtenida se añadió acetato de etilo. La mezcla se lavó con disolución de carbonato de sodio saturada acuosa y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (97 mg).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> 180,3.

- 50 D) N-(1-metil-3-((3R)-3-metil-2-oxopirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en la etapa B del Ejemplo 1 y las Etapas C, D y H del Ejemplo 3.

## Ejemplo 48

5 N-(1-metil-3-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

A) 1-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)imidazolidin-2-ona

10 Una disolución de 3-yodo-1-metil-1H-pirazol (250 mg), 1-metilimidazolidin-2-ona (120 mg), yoduro de cobre (I) (46 mg), N1,N2-dimetiletano-1,2-diamina (0,052 mL) y fosfato tripotásico (510 mg) en éter ciclopentilmetílico (5 mL) se agitó durante la noche a 120°C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó sucesivamente con disolución de cloruro de amonio acuosa saturada, agua y salmuera saturada. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (161 mg).

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup>: 180,8.

15 B) 1-metil-3-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)imidazolidin-2-ona

20 A una disolución de 1-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)imidazolidin-2-ona (161 mg) en anhídrido acético (2,1 mL) se añadió ácido nítrico fumante (0,074 mL) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1,5 hr bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, y la mezcla se neutralizó con disolución de hidrógeno-carbonato de sodio acuosa saturada, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (101 mg).

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup>: 226,1.

25 C) (4-(4-((1-metil-3-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo

30 Una mezcla de 1-metil-3-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)imidazolidin-2-ona (101 mg), paladio sobre carbón al 10% (47 mg), THF (2 mL) y metanol (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de membrana, y el filtrado se concentró a presión reducida. A una disolución del residuo, 2-(2-((tert-butoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxílico (174 mg) y HATU (205 mg) en DMF (3 mL) se añadió diisopropiletilamina (0,157 mL), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se lavó con acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (138 mg).

35 MS (ESI+), exp.: 465,0.

D) N-(1-metil-3-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

40 Una disolución de (4-(4-((1-metil-3-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de ter-butilo (138 mg) y disolución de cloruro de hidrógeno 4 M-acetato de etilo (2 mL) en metanol (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en metanol (4 mL). Se añadió Amberlyst A21 (300 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano), y se recristalizó en DMF/agua para proporcionar el compuesto del título (28 mg).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,88 (3H, s), 3,51-3,60 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,80-3,87 (2H, m), 4,17-4,32 (2H, m), 7,14-7,24 (2H, m), 7,59 (1H, t, J = 6,5 Hz), 8,17-8,28 (2H, m), 8,86 (1H, s), 11,33 (1H, s).

## Ejemplo 49

50 N-(3-(3,3-dimetil-4-((metilamino)metil)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las Etapas G y H del Ejemplo 3.

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup> 521,2.

Ejemplo 51

N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida

A) 2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

- 5 Una mezcla de morfolina (1,5 mL) y 2-bromo-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (200 mg) se agitó durante la noche a 50°C. La disolución de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (193 mg).

- 10 MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup> 242,8.

B) N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida

- 15 A una disolución de 2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (100 mg) en etanol (6,0 mL) se añadió disolución de hidróxido de sodio acuosa 1 M (3,0 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 44 hr, se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M (3,0 mL), y se concentró a presión reducida. Al residuo se añadieron clorhidrato de 1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)-3,3-dimetilpirrolidin-2-ona (50 mg), HATU (101 mg), DMF (6,0 mL) y trietilamina (57 µL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 hr. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se añadió agua. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano), y el sólido obtenido se lavó con un disolvente mixto de éter diisopropílico/acetato de etilo, y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (69 mg).

Ejemplo 52

6-acetil-N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida

- 25 A una disolución de clorhidrato de 1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)-3,3-dimetilpirrolidin-2-ona (50 mg), ácido 6-acetilpiridin-2-carboxílico (37 mg) y HATU (101 mg) en DMF (3,0 mL) se añadió etildiisopropilamina (71 µL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 20 hr. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se añadió agua. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (74 mg).

- 30 Ejemplo 53

N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(1-hidroxietil)piridin-2-carboxamida

- 35 A una mezcla de 6-acetil-N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida (32 mg) y metanol (5,0 mL) se añadió borohidruro de sodio (5,3 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se añadió agua. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y el sólido obtenido se lavó con éter diisopropílico, y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (25 mg).

Ejemplo 54

- 40 N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-carboxamida

- 45 A una mezcla de 6-acetil-N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida (35 mg) y THF (3,0 mL) se añadió disolución de éter dietílico de bromuro de metilmagnesio 3 M (0,33 mL) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 hr. La disolución de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se añadió agua. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano), y el sólido obtenido se lavó con éter diisopropílico, y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (14 mg).

Ejemplo 55

- 50 N-(1-metil-3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida



A) 3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en la Etapa A del Ejemplo 1.

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup> 168,2.

B) 3-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

5 A una disolución de 3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (85 mg) en ácido sulfúrico conc. (2,5 mL) se añadió ácido nítrico fumante (32 µL) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 hr. La mezcla de reacción se neutralizó con disolución acuosa de hidróxido de sodio 8 M bajo enfriamiento con hielo, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (58 mg).

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup> 213,1.

C) 2-(2-((tert-butoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxilato de pentafluorofenilo

15 A una disolución de ácido 2-(2-((tert-butoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (315 mg), pentafluorofenol (0,10 mL) y trietilamina (0,23 mL) en DMF (4,1 mL) se añadió HATU (371 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla de reacción se vertió en disolución de cloruro de amonio acuosa saturada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con disolución de hidrógeno-carbonato de sodio acuosa saturada y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (450 mg).

MS (ESI+): exp. 497,9.

D) (4-(4-((1-metil-3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo

25 Una disolución de 3-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (58 mg), 2-(2-((tert-butoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxilato de pentafluorofenilo (197 mg), paladio sobre carbón al 10% (29 mg) y trietilamina (76 µL) en metanol (1,4 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (28 mg).

30 MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup> 552,2.

E) N-(1-metil-3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en la Etapa E del Ejemplo 6.

Ejemplo 56

35 N-(3-(3-(2-(benciloxi)etil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

A) 1-(2-(benciloxi)etil)imidazolidin-2-ona

40 A una disolución de imidazolidin-2-ona (500 mg) en DMF (5,0 mL) se añadió a una dispersión al 60% de hidruro de sodio en aceite mineral (232 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 20 min. A la mezcla de reacción se añadió ((2-bromoetoxi)metil)benceno (0,83 mL), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (388 mg).

45 MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup> 220,9.

B) (4-(4-((3-(3-(2-(benciloxi)etil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en las Etapas B-J del Ejemplo 1.

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup> 685,3.

C) N-(3-(3-(2-(benciloxi)etil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

Una disolución de 4-(4-((3-(3-(2-(benciloxi)etil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo (53 mg) en TFA (2,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano), y se recristalizó en acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (23 mg).

Ejemplo 57-I

10 N-(3-(3-(2-hidroxi)etil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

Una disolución de 4-(4-((3-(3-(2-(benciloxi)etil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo (400 mg) en TFA (4,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr, y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Una disolución del residuo obtenido e hidróxido de paladio sobre carbón al 20% (80 mg) en ácido acético (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 hr bajo una atmósfera de hidrógeno (3 atm). La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de membrana, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) y después por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo). El sólido obtenido se lavó con un disolvente mixto de acetato de etilo/hexano (1:1,) y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (100 mg).

20 Ejemplo 57-II

N-(3-(3-(2-hidroxi)etil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

A) 1-(2-(benciloxi)etil)-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)imidazolidin-2-ona

25 A una disolución de 1-metil-1H-pirazol-3-amina (10 g) en THF (100 mL) se añadió gota a gota 1-cloro-2-(isocianato)etano (8,33 mL) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió t-butóxido de potasio (12,71 g) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y el solvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se añadió agua (100 mL), la mezcla se agitó durante 30 min, y el precipitado se recolectó por filtración, y se lavó con agua. A una disolución del sólido obtenido y t-butóxido de potasio (9,86 g) en DMF (127 mL) se añadió ((2-bromoetoxi)metil)benceno (13,29 mL), y la mezcla se agitó a 60°C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, al residuo se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (21,3 g).

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup>: 301,3.

35 B) 1-(2-(benciloxi)etil)-3-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)imidazolidin-2-ona

Al anhídrido acético (22 mL) se añadió ácido nítrico fumante (2,76 mL) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 5 min. La disolución obtenida se añadió gota a gota a una disolución de 1-(2-(benciloxi)etil)-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)imidazolidin-2-ona (10 g) en anhídrido acético (44 mL) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min.

40 La mezcla de reacción se diluyó con agua, y la mezcla se neutralizó con disolución de hidróxido de sodio acuosa 8 M, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con disolución de hidrógeno-carbonato de sodio acuosa saturada, agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (8,20 g).

45 MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup>: 346,3.

C) (3-(3-(2-hidroxi)etil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamato de tert-butilo

50 Bajo una atmósfera de hidrógeno, se agitó una mezcla de 1-(2-(benciloxi)etil)-3-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)imidazolidin-2-ona (8,14 g), paladio sobre carbón al 10% (2,508 g), dicarbonato de di-tert-butilo (8,21 mL) y metanol (81,4 mL) a temperatura ambiente durante 6 hr, y después a 60°C durante 2,5 hr. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (7,65 g).

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup>: 326,2.

## D) Clorhidrato de 1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(2-hidroxietil)imidazolidin-2-ona

5 A 3-(3-(2-hidroxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamato de tert-butilo (7,65 g) se añadió disolución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 M (76,5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, al residuo se añadió metanol (30 mL), y la mezcla se agitó durante 10 min, y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (5,21 g).

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup>: 226,1.

## E) 4-(4-((3-(3-(2-hidroxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo

10 A una disolución de clorhidrato de 1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(2-hidroxietil)imidazolidin-2-ona (5,21 g), ácido 2-(2-((tert-butoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxílico (6,43 g), clorhidrato de N-(3-(dimetilamino)propil)-N'-etilcarbodiimida (4,45 g) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (3,56 g) en DMF (64,3 mL) se añadió trietilamina (5,55 mL), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadieron clorhidrato de 1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(2-hidroxietil)imidazolidin-2-ona (435 mg), clorhidrato de N-(3-(dimetilamino)propil)-N'-etilcarbodiimida (318 mg), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (254 mg) y trietilamina (0,463 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. La reacción se neutralizó con agua, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Nuevamente se añadió agua, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua, y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (7,56 g).

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup>: 595,1.

## F) N-(3-(3-(2-hidroxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

25 Una mezcla de 4-(4-((3-(3-(2-hidroxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo (1,00 g) y cloruro de hidrógeno 3 M en un disolvente mixto (10 mL) de acetato de etilo/metanol (1:1) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado se recolectó por filtración, y el sólido obtenido se lavó con acetato de etilo/metanol (9:1), y se secó a presión reducida. Al sólido obtenido se añadieron disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (2,39 ml) y agua (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después a 0°C durante 30 min. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua, y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (531 mg).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,34-3,38 (2H, m), 3,58-3,68 (4H, m), 3,77 (3H, s), 3,80-3,87 (2H, m), 4,10-4,35 (2H, m), 4,86 (1H, brs), 7,07-7,25 (2H, m), 7,56 (1H, t, J = 6,48 Hz), 8,12-8,30 (2H, m), 8,86 (1H, s), 11,26 (1H, s).

## 35 Ejemplo 58

## Hidrato de N-(1-metil-3-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

## A) 3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-oxoimidazolidin-1-carboxilato de tert-butilo

40 A una disolución de 1-metil-1H-pirazol-3-amina (500 mg) en THF (10 mL) se añadió gota a gota 1-cloro-2-(isocianato)etano (0,442 mL) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y se añadió t-butoxido de potasio (635 mg) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, y después a temperatura ambiente durante 1 hr, y se añadieron dicarbonato de di-tert-butilo (1,793 mL), trietilamina (1,076 mL) y 4-dimetilaminopiridina (62,9 mg) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se recristalizó en acetato de etilo/hexano, y se lavó con éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (910 mg).

50 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,56 (9H, s), 3,80 (3H, s), 3,90 (4H, s), 6,72 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,24 (1H, d, J = 2,3 Hz)

## B) 3-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)-2-oxoimidazolidin-1-carboxilato de tert-butilo

A anhídrido acético (30 mL) se añadió ácido nítrico fumante (3,77 mL) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 5 min. La disolución obtenida se añadió gota a gota a una disolución de 3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-oxoimidazolidin-1-carboxilato de tert-butilo (12,1 g) en anhídrido acético (60 mL) bajo enfriamiento con

hielo, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y la mezcla se neutralizó con disolución de hidróxido de sodio acuosa 8 M, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con disolución de hidrógeno-carbonato de sodio acuosa saturada, agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (11,3 g).

MS (ESI+), exp.: 256,1.

C) 3-(4-((tert-butoxicarbonil)amino)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-oxoimidazolidin-1-carboxilato de tert-butilo

Una disolución de 3-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)-2-oxoimidazolidin-1-carboxilato de tert-butilo (11,1 g), paladio sobre carbón al 10% (3,79 g) y dicarbonato de di-tert-butilo (10,76 mL) en metanol (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 9 hr bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (7,61 g).

MS (ESI+), exp.: 270,1.

D) Clorhidrato de 1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)imidazolidin-2-ona

3-(4-((tert-butoxicarbonil)amino)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-oxoimidazolidin-1-carboxilato de tert-butilo (7,61 g) se disolvió en disolución metanólica de cloruro de hidrógeno 2 M (50 mL), y la mezcla se agitó a 60°C durante 3 hr. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se añadió acetato de etilo (50 mL), y el precipitado se recolectó por filtración, y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (4,15 g).

MS (ESI+), exp.: 182,2.

E) (4-(4-((1-metil-3-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo

A una disolución de clorhidrato de 1-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)-3,3-dimetilpirrolidin-2-ona (3,09 g), ácido 2-(2-((tert-butoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxílico (5,50 g), clorhidrato de N-(3-(dimetilamino)propil)-N'-etilcarbodiimida (3,27 g) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (2,39 g) en DMA (40 mL) se añadió trietilamina (3,96 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr, y después a 50°C durante 3 hr. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, y se añadió agua. El precipitado se recolectó por filtración, y se lavó sucesivamente con DMA/agua (1/2), agua y éter diisopropílico. El sólido obtenido se suspendió en etanol, y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, y el sólido se recolectó por filtración, y se lavó con etanol para proporcionar el compuesto del título (4,46 g).

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup>: 551,1.

F) Hidrato de N-(1-metil-3-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

(4-(4-((1-metil-3-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de tert-butilo (4,40 g) se disolvió en una mezcla de disolución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 M (20 mL) y disolución metanólica de cloruro de hidrógeno 2 M (20 mL), y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 hr. A la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo (20 mL), la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y el precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se suspendió en acetato de etilo, la suspensión se neutralizó con disolución de hidrógeno-carbonato de sodio acuosa saturada, y el sólido insoluble se recolectó por filtración, y se recristalizó en dimetilsulfóxido/agua para proporcionar un producto bruto (3,60 g).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,51 (2H, dd, J = 9,2, 8,2 Hz), 3,77 (3H, s), 3,89 (2H, dd, J = 9,2, 7,2 Hz), 4,18-4,30 (2H, m), 7,14 (1H, dd, J = 5,3, 1,3 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 1,3, 1,0 Hz), 7,37 (1H, s), 7,60 (1H, t, J = 6,5 Hz), 8,21 (1H, s), 8,23 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,86 (1H, s), 11,35 (1H, s).

El producto bruto (2,63 g) se purificó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetoneitrilo (que contiene TFA 0,1%) y el disolvente de la fracción obtenida se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilsulfóxido, se añadió gota a gota disolución de hidrógeno-carbonato de sodio acuosa saturada, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El precipitado se recolectó por filtración, y los cristales obtenidos se recristalizaron en dimetilsulfóxido/agua para proporcionar el compuesto del título (2,19 g).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,51 (2H, dd, J = 8,6, 7,0 Hz), 3,77 (3H, s), 3,89 (2H, dd, J = 9,2, 7,0 Hz), 4,18-4,30 (2H, m), 7,14 (1H, dd, J = 5,3, 1,3 Hz), 7,19 (1H, s), 7,37 (1H, s), 7,60 (1H, t, J = 6,5 Hz), 8,21 (1H, s), 8,23 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,86 (1H, s), 11,35 (1H, s).

Anal. Calc. C; 46,10, H; 4,09, N; 23,92% (C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>F<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O)

Exp. C; 46,13, H; 4,08, N; 23,85%

Ejemplo 59

2-(2-((ciclopropilmetil)amino)piridin-4-il)-N-(3-(3-(2-hidroxi)etil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

5 A) (4-bromopiridin-2-il)(ciclopropilmetil)carbamato de tert-butilo

A una mezcla de (4-bromopiridin-2-il)carbamato de tert-butilo (46,1 g), una de dispersión de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (10,13 g), y DMF (338 mL) se añadió bromometilciclopropano (19,64 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y se vertió en una mezcla de agua/acetato de etilo, y la mezcla se filtró. La capa orgánica del filtrado se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (55,2 g).

MS (ESI+), exp.: 271,0.

B) (ciclopropilmetil)(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamato de tert-butilo

15 Una mezcla de (4-bromopiridin-2-il)(ciclopropilmetil)carbamato de tert-butilo (55,2 g), bis(pinacolato)diboro (55,7 g), complejo de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (6,89 g), acetato de potasio (33,1 g) y DMF (694 mL) se agitó durante la noche a 80°C bajo una atmósfera de nitrógeno, y se vertió en una mezcla de agua/acetato de etilo, y la mezcla se filtró a través de Celite. La capa orgánica del filtrado se separó, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (58,4 g).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,14–0,21 (2H, m), 0,34–0,41 (2H, m), 1,05–1,16 (1H, m), 1,35 (12H, s), 1,51 (9H, s), 3,83 (2H, d, J = 7,1 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 4,9, 0,9 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 1,0, 0,9 Hz), 8,39 (1H, dd, J = 4,9, 1,0 Hz).

25 C) 2-(2-((tert-butoxicarbonil)(ciclopropilmetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo

Una mezcla de (ciclopropilmetil)(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamato de tert-butilo (48,3 g), 2-bromo-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo (25,8 g), complejo de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (4,79 g), carbonato de potasio (32,4 g) y DME (489 mL)/agua (98 mL) se agitó a 80°C durante 4 hr, y se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (33,3 g).

MS (ESI+), exp.: 332,1.

D) Ácido 2-(2-((tert-butoxicarbonil)(ciclopropilmetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxílico

35 Una disolución de 2-(2-((tert-butoxicarbonil)(ciclopropilmetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo (13,88 g) y disolución de hidróxido de sodio acuosa 2 M (140 mL) en un disolvente mixto de etanol (140 mL)/THF (140 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 hr, y se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (12,32 g).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,19–0,29 (2H, m), 0,37–0,47 (2H, m), 1,11–1,23 (1H, m), 1,51 (9H, s), 3,86 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 5,1, 1,5 Hz), 8,30 (1H, s), 8,56 (1H, dd, J = 5,1, 0,7 Hz), 8,98 (1H, s), 13,37 (1H, brs).

45 E) (ciclopropilmetil)(4-(4-((3-(3-(2-hidroxi)etil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoi)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)carbamato de tert-butilo

Una disolución de 1-(2-(benciloxi)etil)-3-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)imidazolidin-2-ona (500 mg) e hidróxido de paladio sobre carbón al 20% (185 mg) en ácido acético (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 hr bajo una atmósfera de hidrógeno (4 atm). La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. Una mezcla del residuo, 2-(2-((tert-butoxicarbonil)(ciclopropilmetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxílico (780 mg), clorhidrato de N-(3-(dimetilamino)propil)-N'-etilcarbodiimida (277 mg), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (222 mg) y trietilamina (0,605 mL) en DMF (6 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo

se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (208 mg).

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup>: 567,2.

5 F) 2-(2-((ciclopropilmetil)amino)piridin-4-il)-N-(3-(3-(2-hidroxietyl)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

10 Una mezcla de (ciclopropilmetil)(4-(4-((3-(3-(2-hidroxietyl)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)carbamato de tert-butilo (208 mg), disolución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 M (5 mL) y metanol (5 mL) se agitó a 50°C durante 1 hr, la mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en agua, y la disolución se alcalinizó con disolución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (130 mg).

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,19-0,26 (2H, m), 0,42-0,49 (2H, m), 1,01-1,12 (1H, m), 3,17 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,34-3,38 (2H, m), 3,58-3,69 (4H, m), 3,77 (3H, s), 3,80-3,88 (2H, m), 4,86 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,98-7,04 (2H, m), 7,06 (1H, s), 8,14 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,20 (1H, s), 8,83 (1H, s), 11,26 (1H, s).

Ejemplo 60

2-(2-((2,2-difluoroetil)amino)piridin-4-il)-N-(3-(3-(2-hidroxietyl)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

20 A) 2-(2-aminopiridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo

25 A una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (4,28 g), 2-bromo-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo (4,28 g), carbonato de potasio (5,38 g) y DME (78 mL)/agua (19,45 mL) se añadió dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,712 g), y la mezcla se agitó a 80°C durante 3 hr bajo atmósfera de argón, se vertió en agua, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,42 g).

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup>: 234,0.

B) 2-(2-((tert-butoxicarbonil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo

30 Una mezcla de 2-(2-aminopiridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo (75,9 mg), dicarbonato de di-tert-butilo (0,151 mL) y tert-butanol (2,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr, y después a 50°C durante 15 hr, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano), y se lavó con éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (58,6 mg).

35 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,42 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,55 (9H, s), 4,44 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,42 (1H, brs), 7,71 (1H, dd, J = 5,3, 1,3 Hz), 8,32 (1H, s), 8,36 (1H, dd, J = 5,4, 0,7 Hz), 8,57 (1H, s).

C) 2-(2-((tert-butoxicarbonil)(2,2-difluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo

40 A una disolución de 2-(2-((tert-butoxicarbonil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo (58 mg) en DMF (2 mL) se añadió una dispersión de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (9,05 mg), y después se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (74,5 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y se diluyó con acetato de etilo, y se añadió agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (69,4 mg).

45 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,42 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,56 (9H, s), 4,33-4,49 (4H, m), 5,99-6,34 (1H, m), 7,75 (1H, dd, J = 5,1, 1,5 Hz), 8,33 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 5,1 Hz).

D) Ácido 2-(2-((tert-butoxicarbonil)(2,2-difluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxílico

50 A una disolución de 2-(2-((tert-butoxicarbonil)(2,2-difluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo (69,4 mg) en metanol (5 mL) se añadió disolución de hidróxido de sodio acuosa 1 M (1,5 mL) y la mezcla se agitó durante 45 min. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M, y el metanol se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (57,1 mg).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,51 (9H, s), 4,40 (2H, td, J = 14,2, 4,3 Hz), 6,15–6,50 (1H, m), 7,70 (1H, dd, J = 5,1, 1,2 Hz), 8,29 (1H, s), 8,58 (1H, dd, J = 5,1, 0,7 Hz), 8,97 (1H, s), 13,38 (1H, brs).

E) (4-(4-((3-(3-(2-(benciloxi)etil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2-difluoroetil)carbamato de tert-butilo

5 A una disolución de 1-(2-(benciloxi)etil)-3-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)imidazolidin-2-ona (74 mg) en un disolvente mixto de THF (3 mL)/metanol (3 mL) se añadió paladio sobre carbón al 10% (22,8 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo y el ácido 2-(2-((tert-butoxicarbonil)(2,2-difluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxílico (30,9 mg) se disolvieron en DMF (3 mL), y se añadió HATU (63,6 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 hr, y se diluyó con acetato de etilo, y se añadió agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (52,2 mg).

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,55 (9H, s), 3,55–3,65 (2H, m), 3,66–3,77 (4H, m), 3,81 (3H, s), 3,89–4,00 (2H, m), 4,39 (2H, td, J = 13,3, 4,5 Hz), 4,55 (2H, s), 5,97–6,36 (1H, m), 7,21–7,36 (5H, m), 7,73 (1H, dd, J=5,1, 1,2 Hz), 8,19 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,43 (1H, d, J = 5,1 Hz), 11,60 (1H, s).

F) 2-(2-((2,2-difluoroetil)amino)piridin-4-il)-N-(3-(3-(2-hidroxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

20 Una mezcla de (4-(4-((3-(3-(2-(benciloxi)etil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2-difluoroetil)carbamato de tert-butilo (52,2 mg) y TFA (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr, y se concentró. El residuo se disolvió en ácido acético (5 mL), se añadió hidróxido de paladio sobre carbón al 20% (3,0 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr bajo una atmósfera de hidrógeno (3 atm), y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano), y se lavó con éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (17,9 mg).

25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,45–3,52 (2H, m), 3,65–3,74 (2H, m), 3,78–3,93 (5H, m), 3,93–4,00 (2H, m), 4,01–4,10 (2H, m), 4,86 (1H, t, J = 5,7 Hz), 5,79–6,15 (2H, m), 7,09 (1H, dd, J = 5,4, 1,2 Hz), 7,45 (1H, s), 8,18–8,23 (2H, m), 8,26 (1H, s), 11,47 (1H, s).

#### Ejemplo 61

30 N-(3-(4-((dimetilamino)metil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida (isómero óptico)

35 N-(3-(4-((dimetilamino)metil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida racémica (66 mg) se resolvió por SFC (columna: CHIRALPAK AD-H (nombre comercial), 20mmID×250 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, fase móvil: dióxido de carbono/etanol/dietilamina= 860/140/1) para proporcionar el compuesto del título (22 mg) que tiene un tiempo de retención más corto.

El tiempo de retención era de 4,60 min cuando se analizó el compuesto del título usando SFC para análisis (columna: CHIRALPAK AD (nombre comercial), 4,6 mmID×150 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, fase móvil: dióxido de carbono/etanol/dietilamina = 860/140/1, velocidad de flujo: 4 mL/min).

40 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,16 (3H, s), 1,38 (3H, s), 2,26 (6H, s), 2,34–2,50 (3H, m), 3,59–3,67 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,98–4,06 (1H, m), 4,12–4,23 (2H, m), 4,84 (1H, t, J = 6,7 Hz), 7,22 (1H, s), 7,34 (1H, dd, J = 5,4, 1,2 Hz), 8,19 (1H, s), 8,26 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,30 (1H, s), 11,30 (1H, s).

#### Ejemplo 62

45 N-(3-(4-((dimetilamino)metil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida (isómero óptico)

50 N-(3-(4-((dimetilamino)metil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida racémica (66 mg) se resolvió por SFC (columna: CHIRALPAK AD-H (nombre comercial), 20 mmID×250 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, fase móvil: dióxido de carbono/etanol/dietilamina= 860/140/1) para proporcionar el compuesto del título (20 mg) que tiene un tiempo de retención más largo.

El tiempo de retención era de 5,84 min cuando se analizó el compuesto del título utilizando SFC para análisis (columna: CHIRALPAK AD (nombre comercial), 4,6 mmID×150 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, fase móvil: dióxido de carbono/etanol/dietilamina = 860/140/1, velocidad de flujo: 4 mL/min).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,16 (3H, s), 1,38 (3H, s), 2,26 (6H, s), 2,34–2,50 (3H, m), 3,59–3,67 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,98–4,06 (1H, m), 4,12–4,23 (2H, m), 4,84 (1H, t, J = 6,7 Hz), 7,22 (1H, s), 7,34 (1H, dd, J = 5,4, 1,2 Hz), 8,19 (1H, s), 8,26 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,30 (1H, s), 11,30 (1H, s).

## Ejemplo 77

- 5 N-(1-metil-3-((3S)-3-metil-2-oxopirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida

10 N-(1-metil-3-(3-metil-2-oxopirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida racémica (399 mg) se resolvió por HPLC (columna: CHIRALPAK IA (nombre comercial), 50 mmID×500 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, fase móvil: hexano/etanol = 500/500), y el compuesto (186,7 mg) que tiene un tiempo de retención más corto se recristalizó en THF/éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (183,7 mg).

El tiempo de retención era de 14,56 min cuando se analizó el compuesto del título utilizando HPLC para análisis (columna: CHIRALPAK IA (nombre comercial), 4,6 mmID×250 mmL, fabricada por Daicel Chemical Industries, fase móvil: hexano/etanol = 5/5, velocidad de flujo: 0,5 mL/min).

- 15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,38 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,89 (1H, dq, J = 12,6, 8,7 Hz), 2,40–2,50 (1H, m), 2,74–2,85 (1H, m), 3,83 (3H, s), 3,85–3,93 (1H, m), 3,94–4,02 (1H, m), 4,12–4,24 (2H, m), 4,84 (1H, t, J = 6,6 Hz), 7,22 (1H, s), 7,35 (1H, dd, J = 5,3, 1,3 Hz), 8,21 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 4,6 Hz), 8,30 (1H, s), 11,35 (1H, s).

20 Los compuestos de los ejemplos producidos según los métodos de producción mencionados anteriormente o Ejemplos o un método análogo se muestran en las siguientes Tablas 1–1 a 1–32. MS en las tablas significa valor medido real.

Tabla 1-1

Número de Ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
1	N-(3-((4S)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida			466,3
2	N-(1-metil-3-(3-metil-2-oxopirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida			464,2
3	N-(3-(4-((dimetilamino)metil)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida			507,0
4	N-(3-(4-((dimetilamino)metil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida			535,2



Tabla 1-2

5	N-(1-metil-3-((4S)-4-(metilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida			479,4
6	N-(1-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida			450,1
7	N-(3-(4-(hidroximetil)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida			480,1
8	N-(3-(3-ciano-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida			315,1
9	N-(3-((4S)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida			306,1
11	N-(3-(3-ciano-3-etil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida			343,0
12	N-(3-(4-((dimetilamino)metil)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida			347,0
13	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		HCl	478,2
14	N-(3-(4-((dimetilamino)metil)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida (isómero óptico)			507,0

Tabla 1-3

15	N-(3-((4S)-4-methoxi-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida			480,2
16	N-(3-((4S)-4-(dimetilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida			493,2
17	N-(3-((5S)-4-hidroxi-3,3,5-trimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		CF3COOH	508,2
18	N-(3-(4-((dimetilamino)metil)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida (isómero óptico)			507,0
19	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(morfolin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida			389,2
20	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-fenil-1,3-oxazol-4-carboxamida			380,2
22	2-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)-N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida			417,2
23	N-(3-(4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		HCl	494,2
24	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-tienil)-1,3-oxazol-4-carboxamida			380,2

Tabla 1-4

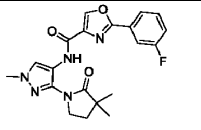
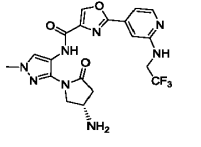
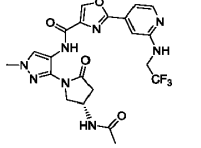
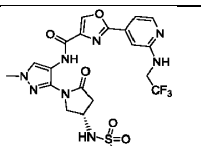
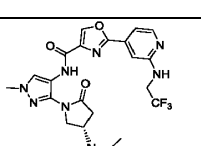
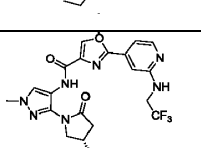
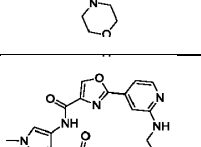
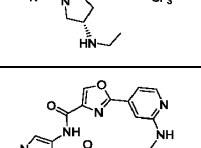
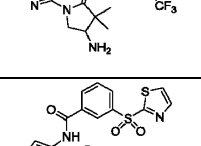
25	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-carboxamida			398,0
27	N-(3-((4S)-4-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida			465,3
28	N-(3-((4S)-4-acetamido-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida			507,4
29	N-(1-metil-3-((4S)-4-((metilsulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida			543,4
30	N-(3-((4S)-4-(dietilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida			521,4
31	N-(1-metil-3-((4S)-4-(morfolin-4-il)-2-oxopirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida			535,5
32	N-(3-((4S)-4-(etilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida			493,4
33	N-(3-(4-amino-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		CF <sub>3</sub> COOH	493,1
34	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1,3-tiazol-2-ilsulfonil)benzamida			460,3

Tabla 1-5

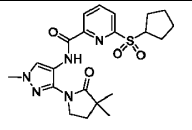
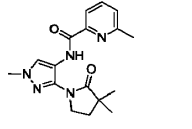
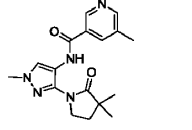
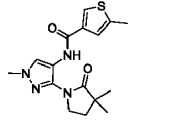
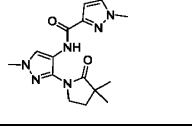
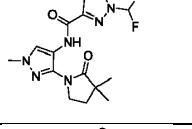
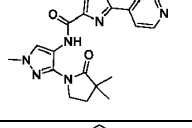
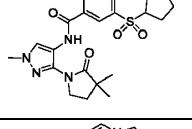
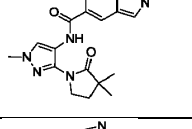
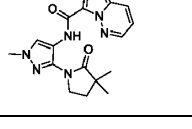
35	6-(ciclopentilsulfonil)-N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida		446,3
36	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-metilpiridin-2-carboxamida		328,3
37	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-metilnicotinamida		328,3
38	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-metiltiofeno-3-carboxamida		333,3
39	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida		317,3
40	1-(difluorometil)-N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		353,3
41	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida		397,3
42	3-(ciclopentilsulfonil)-N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamida		445,4
43	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-7-carboxamida		353,3
44	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida		354,3

Tabla 1-6

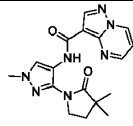
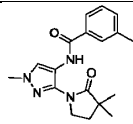
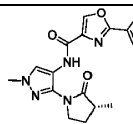
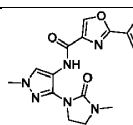
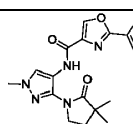
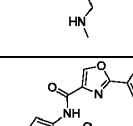
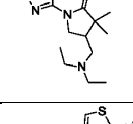
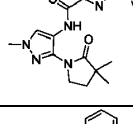
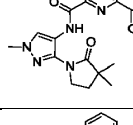
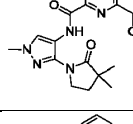
45	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida		354,3
46	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzamida		327,3
47	N-(1-metil-3-((3R)-3-metil-2-oxopirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		464,1
48	N-(1-metil-3-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		465,2
49	N-(3-(3,3-dimetil-4-((metilamino)metil)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		521,2
50	N-(3-(4-((dietilamino)metil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		563,3
51	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida		405,0
52	6-acetil-N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida		356,0
53	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(1-hidroxietil)piridin-2-carboxamida		358,0
54	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-2-carboxamida		372,1

Tabla 1-7

55	N-(1-metil-3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		452,3
56	N-(3-(3-(2-(benziloxi)etil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		585,2
57	N-(3-(3-(2-hidroxi)etil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		495,1

Tabla 1-8

Número de Ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
58	N-(1-metil-3-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida			451,0
59	2-(2-((ciclopropilmetil)amino)piridin-4-il)-N-(3-(3-(2-hidroxi)etil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida			467,1
60	2-(2-((2,2-difluoroetil)amino)piridin-4-il)-N-(3-(3-(2-hidroxi)etil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida			477,2
61	N-(3-(4-((dimetilamino)metil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida (isómero óptico)			535,1
62	N-(3-(4-((dimetilamino)metil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida (isómero óptico)			535,1

Tabla 1-9

Número de Ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
63	2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida			402,1
64	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida			404,1

Tabla 1-10

65	N-(3-(3-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida			522,2
66	metil(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-4-(((2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-il)carbonil)amino)-1H-pirazol-1-il)acetato			536,2
67	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-((metilsulfonil)metil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida			556,1
68	2-(difluorometil)-N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida			370,0
69	N-(1-(2-amino-2-oxoetil)-3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida			521,1
71	N-(1-metil-3-(3-(2-(metilamino)etil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		2CF3C00H	508,1

Tabla 1-11

72	N-(3-(4-hidroxi-4-metil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida			480,0
73	N-(3-((2R)-2-((dimetilamino)metil)-5-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida			507,1
74	N-(3-(3-isopropil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida			493,1

75	N-(3-(1,8-dioxo-2-azaespiro[4.5]dec-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		530,0
76	2-(2-aminopiridin-4-il)-N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida		412,1
77	N-(1-metil-3-((3S)-3-metil-2-oxopirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		464,0
78	2-(2-cloropiridin-4-il)-N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida		430,9

Tabla 1-12

79	3-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-4-(((2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-il)carbonil)amino)-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo		550,1
80	N-(1-(3-amino-3-oxopropil)-3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		535,1
81	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-metoxipiridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		411,1
82	6-(difluorometil)-N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida		364,1
83	N-(3-(3-(2-hidroxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida		412,0
84	N-(3-(8-hidroxi-1-oxo-2-azaespiro[4.5]dec-2-il)-i-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida (diastereómero único)		534,1
		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 1,19-1,7 (2H, m), 1,56-1,73 (4H, m), 1,80-1,91 (2H, m), 2,09 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,39-3,54 (1H, m), 3,76-3,86 (5H, m), 4,16-4,32 (2H, m), 4,63 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,12-7,23 (2H, m), 7,60 (1H, t, J = 6,6 Hz), 8,18-8,28 (2H, m), 8,88 (1H, s), 10,77 (1H, s).	

Tabla 1-13

85	N-(3-(8-hidroxi-1-oxo-2-azaespiro[4.5]dec-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida (diastereómero único)		534,1
		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 1,28-1,46 (2H, m), 1,56-1,69 (2H, m), 1,79-1,92 (2H, m), 1,99-2,13 (4H, m), 3,69-3,95 (6H, m), 4,14-4,31 (2H, m), 4,74 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,15-7,29 (2H, m), 7,55 (1H, t, J = 6,6 Hz), 8,18-8,28 (2H, m), 8,88 (1H, s), 10,72-10,85 (1H, m).	



86	N-(3-(8-hidroxi-1-oxo-2-azaespiro[4.5]dec-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (diastereómero mezcla)		453,0
87	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazo1-4-il)-2-(2-(metilamino)piridin-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida		426,0
88	N-(1-(2-cianoetil)-3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		517,1
89	N-(1-(cianometil)-3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		503,0
90	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		575,1

Tabla 1-14

91	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-(2-(metilsulfonil)etil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		570,1
92	N-(3-(7-benzil-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		595,1
93	2-(2-(dimetilamino)piridin-4-il)-N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida		440,0
94	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		548,1
95	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		548,1
96	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		397,1
97	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-(2-hidroxiciclopentil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida (forma trans)		548,1

Tabla 1-15

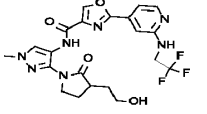
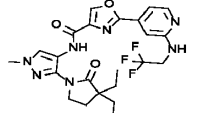
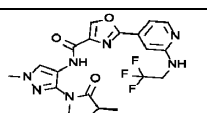
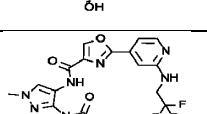
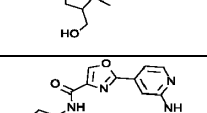
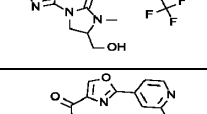
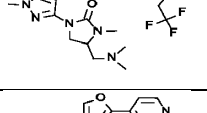
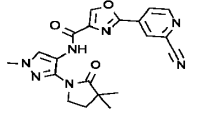
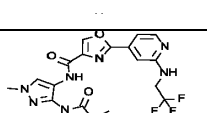
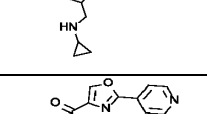
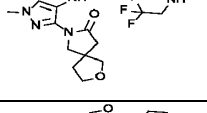
98	N-(3-(3-(2-hidroxietil)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida			494,0
99	N-(3-(3,3-dietil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		CF3C00H	506,2
100	N-(3-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida			480,0
101	N-(3-(4-(hidroximetil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida			508,1
102	N-(3-(4-(hidroximetil)-3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida			495,0
103	N-(3-(4-((dimetilamino)metil)-3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida			522,1
104	N-(1-metil-3-(1-oxo-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		CF3C00H	505,0

Tabla 1-16

105	2-(2-cianopiridin-4-il)-N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida			406,0
106	N-(3-(4-((ciclopropilamino)metil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida			547,1
107	N-(1-metil-3-(8-oxo-2-oxa-7-azaespiro[4.4]non-7-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida			506,0
108	N-(1-metil-3-(3-oxo-2-azaespiro[4.4]non-2-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida			504,0

ES 2 777 123 T3

109	N-(3-(3-(hidroximetil)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		480,0
110	N-(1-metil-3-(3-metil-4-((metilamino)metil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		508,1
111	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		492,1

Tabla 1-17

112	N-(3-(3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		466,0
113	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		520,1
114	N-(3-(3-(2-hidroxi-etil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-fenil-1,3-oxazol-5-carboxamida		397,1
115	N-(3-(3-(2-hidroxi-etil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-tienil)-1,3-tiazol-4-carboxamida		419,0
116	N-(3-(3-(2-hidroxi-etil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(pirimidin-4-il)tiofeno-3-carboxamida		414,0
117	6-(difluorometil)-N-(3-(3-(2-hidroxi-etil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida		381,0
118	N-(3-(3-(2-hidroxi-etil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1H-imidazol-1-il)benzamida		396,1

Tabla 1-18

119	N-(3-(3-(2-hidroxi-etil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)benzamida		396,1
120	N-(3-(3-(2-hidroxi-etil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)benzamida		398,0

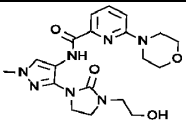
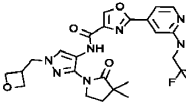
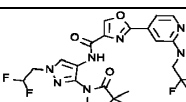
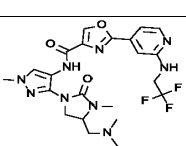
121	N-(3-(3-(2-hidroxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(morfolin-4-il)piridin-2-carboxamida		416,1
122	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-(oxetan-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		534,0
123	N-(1-(2,2-difluoroetil)-3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		528,0
124	N-(3-(4-((dimetilamino)metil)-3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida (isómero óptico)		522,1
Tiempo de retención por análisis HPLC (columna: CHIRALPAK IC (nombre comercial), 4,6 mmID x 250 mmL, fabricado por Daicel Chemical Industries, fase móvil: hexano/etanol/dietilamina = 600/400/1, velocidad de flujo: 1,0 mL/min): 7,007 min			

Tabla 1-19

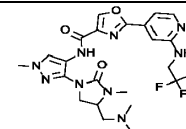
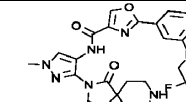
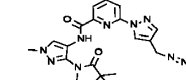
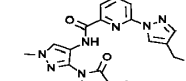
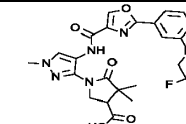
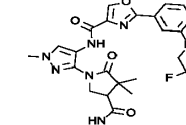
125	N-(3-(4-((dimetilamino)metil)-3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida (isómero óptico)		522,1
Tiempo de retención por HPLC (columna: CHIRALPAK IC (nombre comercial), 4,6 mmIDx250 mmL, fabricado por Daicel Chemical Industries, fase móvil: hexano/etanol/dietilamina = 600/400/1, velocidad de flujo: 1,0 mL/min): 9,947 min			
126	N-(1-metil-3-(1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		519,0
127	6-(4-(azidometil)-1H-pirazol-1-il)-N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida		435,0
128	6-(4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)-N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida		409,1
129	ácido 4,4-dimetil-1-(1-metil-4-(((2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-il)carbonil)amino)-1H-pirazol-3-il)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico		522,0
130	N-(3-(3,3-dimetil-4-(metilcarbamoil)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		535,1

Tabla 1-20

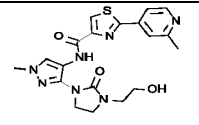
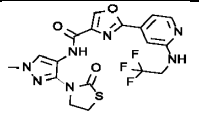
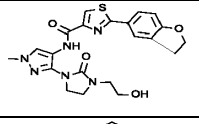
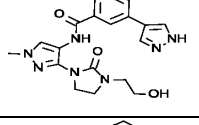
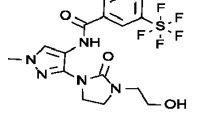
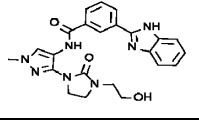
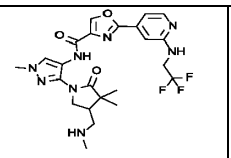
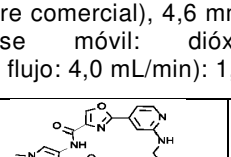
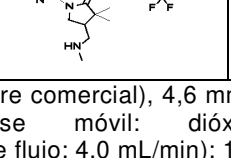
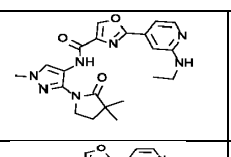
131	N-(3-(3-(2-hidroxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida		428,0
132	N-(1-metil-3-(2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		465,9
133	2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-N-(3-(3-(2-hidroxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida		455,0
134	N-(3-(3-(2-hidroxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(1H-pirazol-4-il) benzamida		396,1
135	N-(3-(3-(2-hidroxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(pentafluoro-lambda~6~sulfanil)benzamida		453,9
136	3-(1H-benzimidazol-2-il)-N-(3-(3-(2-hidroxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamida		446,0

Tabla 1-21

137	N-(3-(3,3-dimetil-4-((metilamino)metil)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida (isómero óptico)		521,1
Tiempo de retención por análisis SFC (columna: CHIRALPAK IA (nombre comercial), 4,6 mmID x 150 mL, fabricado por Daicel Chemical Industries, fase móvil: dióxido de carbono/metanol/acetronitrilo/dietilamina = 600/200/200/1,2, velocidad de flujo: 4,0 mL/min): 1,116 min			
138	N-(3-(3,3-dimetil-4-((metilamino)metil)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida (isómero óptico)		521,0
Tiempo de retención por análisis SFC (columna: CHIRALPAK IA (nombre comercial), 4,6 mmID x 150 mL, fabricado por Daicel Chemical Industries, fase móvil: dióxido de carbono/metanol/acetronitrilo/dietilamina = 600/200/200/1,2, velocidad de flujo: 4,0 mL/min): 1,917 min			
139	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-(etilamino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		424,0
140	N-(3-(4-(((2, 2-difluoroetil)amino)metil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		571,0

ES 2 777 123 T3

141	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxo-4-((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		587,0
142	N-(3-(4-carbamoil-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		521,0

Tabla 1-22

143	N-(3-(4-(difluorometil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		528,0
144	N-(3-(4-(((3,3-difluorociclobutil)amino)metil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		597,1
145	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-1H-pirazol-1-il)piridin-2-carboxamida		491,0
146	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-((etilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)piridin-2-carboxamida		CF3C00H 437,1
147	6-(4-(((ciclopropilmetil)amino)metil)-1H-pirazol-1-il)-N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida		CF3C00H 463,0
148	N-(3-(3,3-dimetil-4-((metilsulfonil)metil)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		570,0
149	N-(3-(3,3-dimetil-4-((metilsulfanil)metil)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		538,0

Tabla 1-23

150	N-(3-(3,3-dimetil-4-((metilsulfonil)metil)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		CF3C00H 554,0
-----	---	--	---------------

151	N-(3-(5-(hidroximetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		482,0
152	N-(1-metil-3-(5-((metilamino)metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		495,1
153	N-(3-(5-((dimetilamino)metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		509,2
154	N-(3-(3,3-dimetil-4-((oxetan-3-ilamino)metil)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		563,2
155	6-(4-((dimetilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)-N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida		437,2
156	N-(3-(3,3-dimetil-4-((metilsulfonil)amino)metil)-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		585,2

Tabla 1-24

157	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-carboxamida		394,2
158	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-formil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-carboxamida		408,1
159	ácido 1-(6-((3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico		424,1
160	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il)piridin-2-carboxamida		410,2
161	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-1-il)piridin-2-carboxamida		424,2
162	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-((metilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)piridin-2-carboxamida		423,2

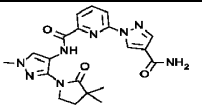
163	6-(4-carbamoil-1H-pirazol-1-il)-N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida		423,2
-----	---	---	-------

Tabla 1-25

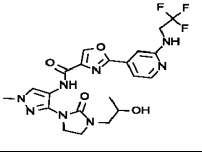
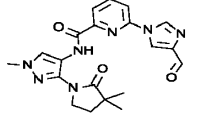
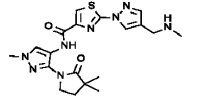
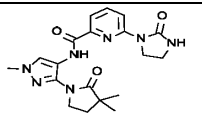
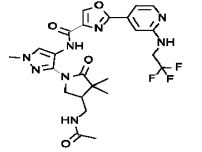
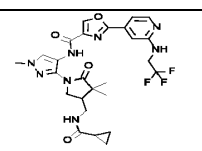
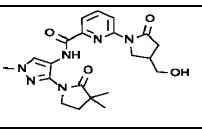
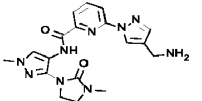
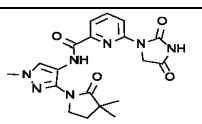
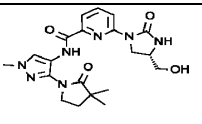
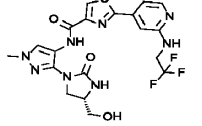
164	N-(3-(3-(2-hidroxiopropil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		509,2
165	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-formil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-carboxamida		408,1
166	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(4-((metilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida		429,1
167	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-2-carboxamida		398,2
168	N-(3-(4-(acetamidometil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		549,2
169	N-(3-(4-(((ciclopropilcarbonil)amino)metil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		575,2
170	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-(hidroximetil)-2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-carboxamida		427,2

Tabla 1-26

171	6-(4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-metil-3-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida		396,2
172	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2,4-dioxoimidazolidin-1-il)piridin-2-carboxamida		412,2
173	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-((4S)-4-(hidroximetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-2-carboxamida		428,2
174	N-(3-((4S)-4-(hidroximetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		481,1



175	6-(4-(aminometil)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida		426,1
176	6-(4-(aminometil)-1H-imidazol-1-il)-N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida		409,1
177	6-(4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)-N-(3-(3-(4-metoxibenzil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida		502,2

Tabla 1-27

178	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida		394,2
179	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(5-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida		478,1
180	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(5-(hidroximetil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)piridin-2-carboxamida		413,2
181	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-carboxamida		413,2
182	6-(4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-metil-3-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida		382,1
183	6-(4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)-N-(3-(3-(2-hidroxi-etil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida		426,3
184	6-(5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-il)-N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida		HCl 421,1

Tabla 1-28

185	6-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida		420,2
186	6-(5-(aminometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)-N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida		412,2

187	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(5-(1,3-dioxolan-2-il)-1,3-tiazol-2-il)piridin-2-carboxamida			469,2
188	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(5-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il)piridin-2-carboxamida			427,2
189	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida			462,2
190	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida		HCl	380,2
191	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)piridin-2-carboxamida			394,2

Tabla 1-29

192	6-(5-(azidometil)-1,3-tiazol-2-il)-N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida			452,1
193	6-(5-(aminometil)-1,3-tiazol-2-il)-N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida			426,1
194	N-(3-(4-(aminometil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida			507,1
195	6-(4-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida			430,1
196	6-(4-amino-1H-pirazol-1-il)-N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida			395,2
197	6-((4S)-4-carbamoil-2-oxoimidazolidin-1-il)-N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida			441,2
198	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-(2-hidroxietil)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida			425,1

Tabla 1-30

199	6-((4R)-4-(aminometil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida			427,2
200	6-(4-(1-aminoetil)-1H-pirazol-1-il)-N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida		CF3COOH	423,1
201	6-(4-(1-aminoetil)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-metil-3-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida		HCl	410,1
202	N-(3-(3-alil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-formil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-carboxamida			421,2
203	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-carboxamida			412,2
204	6-((4R)-4-((dimetilamino)metil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida			455,2
205	6-(7-benzil-2-oxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-3-il)-N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida			543,3

Tabla 1-31

206	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-oxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-3-il)piridin-2-carboxamida			453,2
207	6-(4-(aminometil)-2-tioxoimidazolidin-1-il)-N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida			443,2
208	3-((4R)-4-(aminometil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamida			426,1
209	6-((4R)-4-(cianometil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida			437,1
210	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(2-oxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-3-il)benzamida			452,1
211	6-(4-(aminometil)-2-tioxoimidazolidin-1-il)-N-(3-(3-(2-hidroxi)etil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida			460,1

212	3-((4R)-4-(aminometil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-fluorobenzamida		CF3COOH	444,1
-----	---	--	---------	-------

Tabla 1-32

213	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(7-metil-2-oxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-3-il)piridin-2-carboxamida			467,2
214	6-((4R)-4-(2-aminoetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-carboxamida			441,2
215	N-(1-metil-3-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-6-(2-oxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-3-il)piridin-2-carboxamida		CF3COOH	440,0
216	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-oxo-7-tia-1,3-diazaespiro[4.4]non-3-il)piridin-2-carboxamida			470,1
217	N-(3-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(7,7-dioxido-2-oxo-7-tia-1,3-diazaespiro[4.4]non-3-il)piridin-2-carboxamida			502,1

Ejemplo Experimental 1

5 Ensayo de inhibición de la enzima IRAK-4

Se midieron las actividades inhibitoras de los compuestos de ensayo sobre la enzima IRAK-4 mediante el método LANCE (PerkinElmer). En primer lugar, un compuesto de ensayo diluido con tampón de ensayo (HEPES 50 mM (pH 7,5), MgCl<sub>2</sub> 10 mM, EGTA 1 mM, DTT 2 mM, Tween 20 al 0,01%, BSA al 0,01%) se añadió a una placa de 384 pocillos a 2 µl cada uno. Seguidamente se añadieron IRAK-4 (Carna Biosciences, Inc.) y una disolución de sustrato peptídico marcado con fluorescencia (péptido ULight-ACC, Perkin Elmer) diluida con tampón de ensayo a 240 ng/ml y 37,5 nM, respectivamente, a 2 µl cada uno. Seguidamente se dio inicio a la reacción de la enzima mediante la adición de 2µL a cada uno de disolución de ATP preparada con tampón de ensayo a 1,5 mM. Después de la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió tampón de detección (Perkin Elmer) preparado por EDTA 29 mM, anticuerpo ACC anti-fosf marcado con europio 1 nM (Perkin Elmer), a 6 µl cada una. Después de permanecer a temperatura ambiente durante 1 hora, se midió la intensidad de la fluorescencia (longitud de onda de excitación 340 nm, longitud de onda de fluorescencia 665 nm, tiempo de retardo 100 microsegundos) mediante un lector de placas, Envision (Perkin Elmer). Se calculó la actividad inhibitora de cada compuesto como valor relativo donde la intensidad de la fluorescencia de un pocillo sin enzima se considera como una inhibición del 100%.

20 En la Tabla 2 de a continuación se muestran las tasas de inhibición sobre la enzima IRAK-4 a 1 µM de la concentración de los compuestos.

Tabla 2

Compuesto de ensayo	Tasa de inhibición de la enzima IRAK4(%) a 1 µM
Ejemplo 1	98
Ejemplo 2	98
Ejemplo 3	100

Ejemplo 13	98
Ejemplo 16	98
Ejemplo 17	77
Ejemplo 36	36
Ejemplo 40	56
Ejemplo 46	30
Ejemplo 48	99
Ejemplo 55	99
Ejemplo 57	100
Ejemplo 58	99
Ejemplo 59	100
Ejemplo 60	99
Ejemplo 61	100
Ejemplo 62	100
Ejemplo 77	99
Ejemplo 101	99
Ejemplo 110	98
Ejemplo 128	102
Ejemplo 164	98
Ejemplo 199	99
Ejemplo 206	100
Ejemplo 215	100

Ejemplo Experimental 2

Ensayo de la Tolerancia al R848 en Ratas

5 Se utilizaron ratas macho de 6 semanas de edad, LEW/CrIcrIj (Lewis) (Japan Charles River Laboratories) a razón de 8 ratas/grupo. Se disolvió R848 (Enzo Life Sciences) en dimetilsulfóxido (500 mM), y la concentración de la disolución se ajustó a 300 µM con disolución salina, y 1,0 ml de la misma se administró por vía intraperitoneal en la rata. El Compuesto se administró por vía oral 1 hora antes de la administración de R848. Como control se administró por vía oral metilcelulosa al 0,5 % (5 mL/kg). Se recolectó la sangre de la aorta abdominal 1 hora después de la administración de R848. Se dejó la sangre en reposo durante la noche a 4°C, y se recolectó el suero por centrifugación. La cantidad de la producción del factor de necrosis tumoral α (TNFα) en el suero se midió mediante el kit Human TNF–alpha Quantikine ELISA (R&D Systems). Se utilizó el ensayo de Shirley–Williams de una manera dependiente de la dosis, y  $p \leq 0,05$  se evaluó como un nivel de significancia. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Control	Ejemplo 57 (mg/kg)				
	0,3	1	3	10	
Cantidad de TNF α producido	1090 ± 137	1349 ± 181	736 ± 76,2	306 ± 45,9*	236 ± 26,8*

(pg/mL)						
Control		Ejemplo 58 (mg/kg)				
		0,27	0,91	2,73	9,09	
Cantidad de TNF $\alpha$ producido	945 $\pm$ 106	1070 $\pm$ 160	804 $\pm$ 116	628 $\pm$ 31,1	326 $\pm$ 41,1*	
Datos (media $\pm$ S.E.)*; $p \leq 0,05$ frente al Control (ensayo de Shirley-Williams)						

Ejemplo Experimental 3

Nefritis inducida por NC1 en ratas

5 Se utilizaron ratas hembra de 8 semanas de edad WKY (Japan Charles River Laboratories) a razón de 7 ratas/grupo. Se disolvió NC1 bovino (el dominio no colágeno de la cadena  $\alpha 3$  del colágeno de tipo IV, Chondrex, Inc) en tampón fosfato para ajustar la concentración a 0,3 mg/mL. Se añadió la misma cantidad de adyuvante completo de Freund (H37 Ra, Difco) para obtener una emulsión. La emulsión (0,2 ml) se inoculó por vía intracutánea en el centro de la cola de rata (el día 0). El compuesto se administró por vía oral durante 5 semanas (del día 0 al día 35, dos veces al día). Una cantidad de metilcelulosa al 0,5% (5 mL/kg) se administró por vía oral como un control. La orina se recogió durante 4 horas en el día -1 (valor previo) y el día 35. La orina recogida se centrifugó a 400 G, durante 5 minutos a 4°C, el sobrenadante se mantuvo a -80°C, y se midieron las cantidades de creatinina y de proteína. Se midió el peso corporal en el día 0 y en el día 35. Se analizó una comparación entre los grupos mediante la prueba de Dunnett, y  $p \leq 0,05$  se evaluó como un nivel de significancia. Los resultados se muestran en la Tabla 4 y en la Tabla 5.

15

Tabla 4

Grupo	Proteinuria (mg/mg Cre 4 hora)	
	Pre (día -1)	Día 35
Sin tratar	0,25 $\pm$ 0,04	3,90 $\pm$ 0,42
Control	0,23 $\pm$ 0,03	31,7 $\pm$ 4,26
Ejemplo 57 (3 mg/kg)	0,32 $\pm$ 0,05	18,1 $\pm$ 2,43 *

Datos (media  $\pm$  S.E.) \*:  $p \leq 0,05$  frente al Control (prueba de Dunnett)

Tabla 5

Grupo	Diferencia de peso corporal desde el día 0 al día 35
Sin tratar	+54,1 $\pm$ 2,9
Control	+48,9 $\pm$ 1,9
Ejemplo 57 (3 mg/kg)	+63,7 $\pm$ 2,8 *

Datos (media  $\pm$  S.E.) \*:  $p \leq 0,05$  vs. Control (prueba de Dunnett)

Ejemplo 1 de Formulación (producción de cápsulas)

1) compuesto del Ejemplo 1	30 mg
2) celulosa en forma de polvo fino	10 mg
3) lactosa	19 mg
4) estearato de magnesio	1 mg

---

Total	60 mg
-------	-------

Se mezclan 1) 2), 3) y 4) y se los utiliza para llenar una cápsula de gelatina.

Ejemplo 2 de Formulación (producción de comprimidos)

1) compuesto del Ejemplo 1	30 g
2) lactosa	50 g
3) almidón de maíz	15 g
4) carboximetilcelulosa de calcio	44 g
5) estearato de magnesio	1 g

---

total 1000 comprimidos	140 g
------------------------	-------

5 La cantidad total de 1), 2) y 3) y 4) (30 g) se amasa con agua, se seca al vacío, y se tamiza. El polvo tamizado se mezcla con 4) (14 g) y 5) (1 g), y la mezcla se comprime con una máquina de compresión, con lo que se obtienen 1.000 comprimidos que contienen 30 mg del compuesto del Ejemplo 1 por comprimido.

Ejemplo 3 de Formulación (producción de ungüento)

1) compuesto del Ejemplo	10,5 g
2) parafina líquida	1 g
3) vaselina blanca	98,5 g

---

Total	100 g
-------	-------

1) y 2) se mezclan bien en un mortero, y se añade 3) gradualmente bajo amasado hasta que el peso total es de 100 g. El producto amasado obtenido se envasa en porciones en tubos para proporcionar un ungüento.

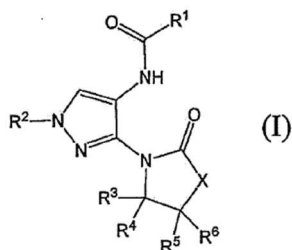
10 **Aplicabilidad Industrial**

El compuesto de la presente invención tiene una acción inhibidora sobre IRAK-4 superior, el cual es útil como un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades osteoarticulares degenerativas, enfermedades neoplásicas, y similares.

15 Esta solicitud se basa en las solicitudes de las patentes N° 2013-232571 presentada el 08 de Noviembre 2013 y N° 2014-128562 presentada el 23 de Junio de 2014 en Japón.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):



en donde

- 5 R<sup>1</sup> es un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros, un grupo heterocíclico aromático policíclico fusionado de 8 a 14 miembros, o un grupo arilo C<sub>6-14</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (1) un átomo de halógeno,
  - (2) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 10 (i) un átomo de halógeno, y
- (ii) un grupo hidroxilo,
  - (3) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,
  - (4) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros, o un grupo heterocíclico aromático policíclico fusionado de 8 a 14 miembros, cada de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 15 (i) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo de halógeno, y
  - (b) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>,
- 20 (ii) un átomo de halógeno,
- (iii) un grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub>,
  - (iv) un grupo ciano,
  - (v) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un grupo azido,
- 25 (b) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>,
- (c) un grupo hidroxilo, y
  - (d) un átomo de halógeno,
  - (vi) un grupo formilo,
- 30 (vii) un grupo carboxilo,
- (viii) un grupo carbamoilo,
  - (ix) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, y
  - (x) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros,
- (5) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros, un grupo heterocíclico no aromático



policíclico fusionado de 9 a 14 miembros, o un grupo heterocíclico espiro de 7 a 14 miembros, cada de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (i) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
    - (a) un grupo hidroxilo,
  - 5 (b) un grupo amino opcionalmente mono o di-sustituido por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub>,
  - (c) un grupo ciano, y
  - (d) un grupo arilo C<sub>6-14</sub>,
  - (ii) un grupo oxo,
  - (iii) un grupo hidroxilo,
  - 10 (iv) un grupo carbamoilo, y
  - (v) un grupo tioxo,
  - (6) un grupo cicloalquilsulfonilo C<sub>3-10</sub>
  - (7) un grupo alquil-carbonilo C<sub>1-6</sub>,
  - (8) un grupo heterociclilsulfonilo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros, y
  - 15 (9) un grupo tio halogenado;
- R<sup>2</sup> es
- (1) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
    - (i) un grupo alcoxi-carbonilo C<sub>1-6</sub>,
    - (ii) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>,
  - 20 (iii) un grupo carbamoilo,
  - (iv) un grupo ciano,
  - (v) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos oxo, y
  - (vi) un átomo de halógeno,
- 25 (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> sustituido por 1 a 3 grupos hidroxilo, o
  - (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros;
- R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente
- (1) un átomo de hidrógeno, o
  - (2) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo amino
  - 30 opcionalmente mono- o di-sustituido por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub>;
- R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son independientemente
- (1) un átomo de hidrógeno,
  - (2) un grupo hidroxilo,
  - (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
  - 35 (i) un grupo hidroxilo,
  - (ii) un grupo amino opcionalmente mono o di-sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de
    - (a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,
    - (b) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,

- (c) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros,
  - (d) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>,
  - (e) un grupo alquil-carbonilo C<sub>1-6</sub>, y
  - (f) un grupo cicloalquil-carbonilo C<sub>3-10</sub>,
- 5 (iii) un átomo de halógeno,
- (iv) un grupo alquilsulfanilo C<sub>1-6</sub>, y
  - (v) un grupo alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>, y
  - (vi) un grupo alquilsilfonilo C<sub>1-6</sub>,
- (4) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>,
- 10 (5) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de
- (i) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>,
  - (ii) un grupo carbonilo C<sub>1-6</sub>, y
  - (iii) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>,
- (6) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros,
- 15 (7) un grupo carboxilo, o
- (8) un grupo carbamoilo opcionalmente mono o di-sustituido por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub>, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> forman opcionalmente en combinación
- (1) un heterociclo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros, o
  - (2) un cicloalcano C<sub>3-10</sub>;
- 20 X es CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>, O o S;
- R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente
- (1) un átomo de hidrógeno,
  - (2) un grupo ciano,
  - (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos hidroxilo, o
- 25 (4) un grupo hidroxilo, o
- R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> forman opcionalmente en combinación
- (1) un cicloalcano C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
  - (i) un grupo oxo, y
  - (ii) un grupo hidroxilo, o
- 30 un heterociclo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos aralquilo C<sub>7-16</sub>; y
- R<sup>9</sup> es
- (1) un átomo de hidrógeno,
  - (2) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 35 (i) un grupo hidroxilo,
- (ii) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos arilo C<sub>6-14</sub>, y
  - (iii) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido por uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub>,

- (3) un grupo alqueno C<sub>2-6</sub>, o
- (4) un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alcoxi C<sub>1-6</sub>,  
o una sal de los mismos.
2. El compuesto o la sal de la reivindicación 1, en donde
- 5 X es CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> o NR<sup>9</sup>; y  
R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos átomos de hidrógeno.
3. El compuesto o la sal de la reivindicación 1, que es N-(3-(3-(2-hidroxi-etil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida o una sal del mismo.
- 10 4. El compuesto o la sal de la reivindicación 1, que es N-(1-metil-3-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida o una sal del mismo.
5. El compuesto o la sal de la reivindicación 1, que es N-(1-metil-3-((3S)-3-metil-2-oxopirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida o una sal del mismo.
6. Un medicamento que comprende el compuesto o la sal de la reivindicación 1.
- 15 7. El compuesto o la sal de la reivindicación 1 para el uso en la profilaxis o el tratamiento de enfermedades autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias.
8. El compuesto o la sal de la reivindicación 1 para el uso en la profilaxis o el tratamiento de la esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, gota o fiebre del heno.
9. El uso del compuesto o la sal de la reivindicación 1 para la producción de un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias.
- 20 10. El uso del compuesto o la sal de la reivindicación 1 para la producción de un agente para la profilaxis o el tratamiento de la esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, gota o fiebre del heno.
11. El compuesto o la sal de la reivindicación 1, que es N-(3-(4-((dimetilamino)metil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida o una sal del mismo.
- 25 12. El compuesto o la sal de la reivindicación 1, que es N-(3-(3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-2-oxopirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida o una sal del mismo.