

CASTELLANOS & Co. LTDA

A B O G A D O S

Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-014916- -00004-0000

Fecha: 2014-06-20 15:02:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 172

Señor

Director de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo Industria y Turismo

E.

S.

D.

Re.: Expediente No. **12 014916**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para:

**“COMPUESTO DE TRIAZOLOPIRIDINA Y SU ACCIÓN COMO INHIBIDOR DE PROLIL
HIDROXILASA E INDUCTOR DE LA PRODUCCIÓN DE ERITROPOYETINA”**

Solicitante: **JAPAN TOBACCO INC.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. **1998** notificado el **18 de febrero de 2014** y para el cual solicité oportunamente prórroga el día **28 de abril de 2014**, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificación a las reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 6 reivindicaciones. Igualmente se presenta una nueva memoria descriptiva, en la cual se han corregido algunos errores. Las modificaciones introducidas a la memoria descriptiva y al pliego reivindicatorio se indican con detalle a continuación:

1.1 Modificaciones introducidas a la memoria descriptiva

Se han corregido algunos errores tipográficos y de traducción inicialmente incluidos en la memoria descriptiva. Específicamente, se han corregido los siguientes errores de traducción:

- La definición para los radicales R^4 y R^5 , numeral (1) cuando indicaba “un átomo de halógeno” ha sido reemplazada por “un átomo de hidrógeno” en las páginas 6, 11 y 26, de conformidad con la descripción original en inglés.

CASTELLANOS & Co. LTDA

A B O G A D O S

Calle 94 A No. 7 A - 09

Bogotá, D.C., COLOMBIA

- La definición para el grupo B cuando indicaba “un grupo alquilo C_{1-6} ” ha sido reemplazada por “un grupo haloalquilo C_{1-6} ” en la páginas 7, 11 y 20, de conformidad con la descripción original en inglés.
- La definición para el radical R^2 , numeral (4) cuando indicaba “(donde arilo C_{3-8} ” ha sido reemplazada por “(donde cicloalquilo C_{3-8} ” en la página 9 de conformidad con la descripción original en inglés.
- Dentro de la definición para el grupo alquilo C_{1-10} la expresión “grupo 2-etilpropil” ha sido reemplazada con “grupo 2-etilbutil”, en la página 17, línea 15.

No se ha adicionado materia nueva a la memoria descriptiva.

1.2 Modificaciones introducidas a las reivindicaciones

- La reivindicación 1 ha sido restringida específicamente con respecto a los siguientes componentes:
 - 1) Se ha seleccionado un único núcleo
 - 2) R^2 ha sido limitado a los sustituyentes seleccionados, y
 - 3) R^1 , R^3 , R^4 y R^5 son todos átomos de hidrógeno
- No se incluyen las reivindicaciones 2 a 14, 19 a 24 y 26 a 40.

Tal como puede ser determinado, el nuevo pliego reivindicatorio incluye sólo materia patentable y define la invención de manera clara y concisa. Del mismo modo, todos los compuestos definidos encuentran el debido soporte en la descripción y en los ejemplos.

Específicamente, los nuevos compuestos reivindicados están debidamente soportados por los ejemplos Nos. 2, 3, 14, 16 a 20, 24, 28, 29, 35, 38 a 40, 43, 45, 47, 48, 53, 54, 60, 63, 65, 73, 74, 116, 117 y 119. En consecuencia, la descripción provee suficiente soporte para que una persona del oficio normalmente versada en la materia pueda llevar a cabo la invención cumpliendo así con lo establecido en el Artículo 30 de la Decisión 486.

Se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el análisis de patentabilidad, toda vez que no implica una ampliación de la materia inicialmente solicitada y además permite superar las objeciones comunicadas por el examinador.

2. Unidad de invención

Como se indicó arriba, la reivindicación 39 ha sido removida del pliego reivindicatorio. Por consiguiente, la objeción formulada en relación con la falta de unidad de invención, se ve superada.

3. Análisis de patentabilidad

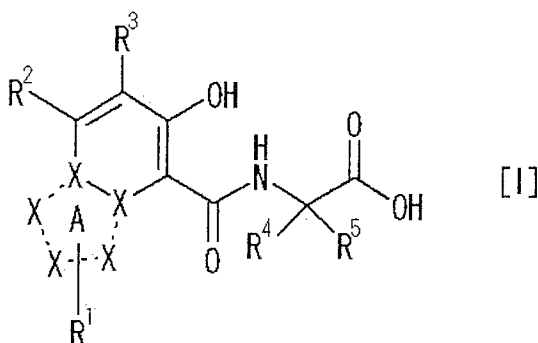
3.1 Nivel inventivo

De acuerdo con el Artículo 18 de la Decisión 486: *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.*

En vista de lo anterior, es posible determinar que si una persona del oficio normalmente versada en la materia no encuentra sugerencias claras en la técnica anterior sobre cómo obtener los compuestos reivindicados, entonces, se debe considerar que la presente invención no es obvia. Adicionalmente, si los compuestos reivindicados proporcionan un efecto inesperado, se debe considerar que dichos compuestos resultan inventivos sobre la técnica anterior.

Cuando el examinador evalúa el nivel inventivo de una solicitud debe determinar cuál es el estado de la técnica más cercano, es decir, el(los) documento(s) que está(n) dirigido(s) a solucionar el mismo problema técnico o uno similar al de la solicitud estudiada y posteriormente, establecer las diferencias encontradas entre dicha solicitud y las enseñanzas de la técnica anterior. Si las diferencias establecidas no han sido reveladas en la técnica anterior no pueden ser consideradas obvias para la persona del oficio normalmente versada en la materia, dado que dicha persona tuvo que emplear habilidad inventiva para lograr las diferencias.

En el presente caso, la invención da a conocer un compuesto representado por la fórmula general [I]:



CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS

Calle 94 A No. 7 A - 09

Bogotá, D.C., COLOMBIA

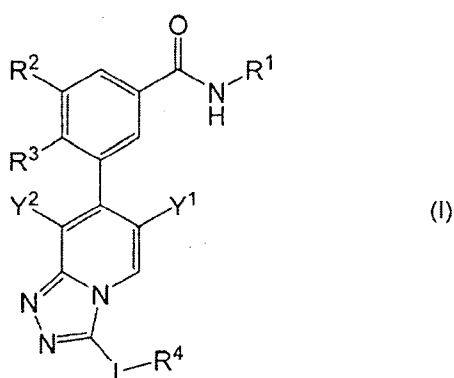
en donde, el compuesto tiene una acción inhibidora de la prolil hidroxilasa (PHD) y una actividad inductora de la producción de eritropoyetina (EPO), siendo así útil como agente para la prevención o el tratamiento de diversas enfermedades y condiciones (trastornos) que son causadas por una disminución en la producción de eritropoyetina.

Como se menciona en la página 4, líneas 9 a 17 de la descripción de la presente invención, a partir de los hallazgos que se obtuvieron de los estudios hasta este momento, se ha clarificado que un medicamento que inhibe la prolil hidroxilasa (PHD) promueve la producción de eritropoyetina (EPO) y es eficaz para la profilaxis o el tratamiento de varias enfermedades y patologías (trastornos) originados por la producción disminuida de la EPO, en particular para el tratamiento de anemia.

En consecuencia, la presente invención busca proveer un medicamento que tenga una acción inhibidora de la prolil hidroxilasa (PHD). Además, la presente invención busca proveer un medicamento que tenga la capacidad de inducir la producción de la EPO.

Por consiguiente, la presente invención tiene como objetivo proporcionar un medicamento que tiene una acción inhibidora de PHD. Además, la presente invención tiene como objetivo proporcionar un medicamento que tiene capacidad de producción de EPO-inducir.

El examinador ha considerado el documento D1 como es el estado de la técnica más cercano a la presente invención. Este documento se refiere a nuevos inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno P38 que tiene la fórmula general (I):



De acuerdo con la página 3, líneas 11 a 14 de la descripción de D1, dichos compuestos *"pueden ser útiles en la profilaxis o el tratamiento de cualquier enfermedad o trastorno en el que la quinasa p38 juega un papel, incluyendo las condiciones causadas por la producción de citoquina pro-inflamatoria excesiva o no regulada incluyendo, por ejemplo, producción excesiva o no regulada de TNF, IL-1, IL-6 e IL-8 en un ser humano, u otro mamífero"*.

CASTELLANOS & Co. LTDA

A B O G A D O S

Calle 94 A No. 7 A - 09

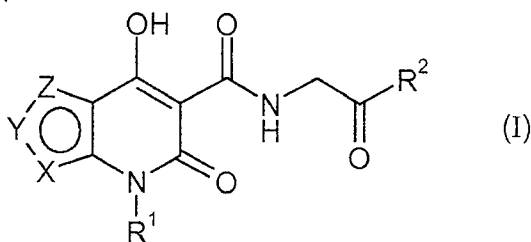
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Asimismo, D1 en la página 3, líneas 20 a 25 la descripción indica: "Las enfermedades o trastornos en los que la quinasa p38 juega un papel, ya sea directamente o a través de citoquinas pro-inflamatorias, incluyendo las citoquinas TNF, IL-1, IL-6 y IL-8 incluyen, sin limitaciones, enfermedades autoinmunes, enfermedades inmunes e inflamatorias, trastornos óseos destructivos, trastornos neoplásicos, trastornos neurodegenerativos, enfermedades virales, enfermedades infecciosas, enfermedades cardiovasculares, trastornos relacionados con la angiogénesis y trastornos relacionados con el dolor".

D1 posteriormente describe varias enfermedades y trastornos que podrían ser tratados con los compuestos descritos: "Las enfermedades autoinmunes que pueden prevenirse o tratarse incluyen, pero no se limitan a la artritis reumatoide, la artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, la fibromialgia, enfermedades inflamatorias del intestino tales como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, diabetes, glomerulonefritis, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Grave, anemia hemolítica, gastritis autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, hepatitis activa crónica autoinmune, la miastenia gravis, o enfermedad de Addison", como se describe en la página 3, líneas 27 a 33 de la descripción de D1.

Por otro lado, el examinador también ha citado documento D2, con el argumento de que la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 conduciría de manera obvia a la invención reivindicada.

El documento D2 da a conocer derivados de glicina N-sustituídos bicíclicos heteroaromáticos de fórmula (I):



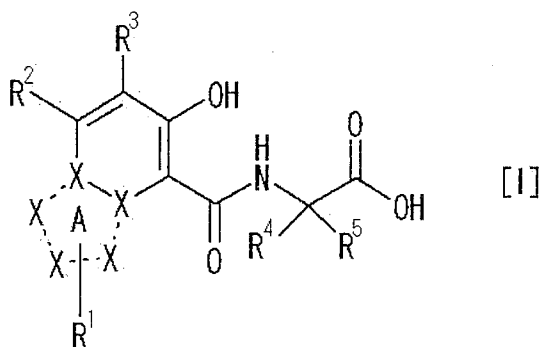
que son antagonistas de las prolin hidroxilasas HIF y son útiles para el tratamiento de enfermedades que se benefician de la inhibición de esta enzima.

Como se ha indicado anteriormente, el nuevo pliego reivindicatorio de la presente solicitud ha sido modificado y en particular, la reivindicación 1 ha sido restringida a un compuesto de fórmula [I]:

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS

Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

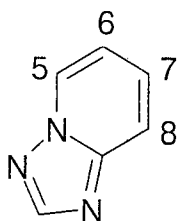


en el que:

- 1) Se ha seleccionado un único núcleo,
- 2) R^2 se ha limitado a los sustituyentes seleccionados, y
- 3) R^1 , R^3 , R^4 y R^5 son todos átomos de hidrógeno

Al comparar los compuestos ahora reivindicados en la presente invención con los de D1, es posible establecer que los compuestos de la presente invención difieren de los compuestos descritos en D1 en que:

- i. El núcleo definido en la nueva reivindicación 1:



es diferente respecto a la estructura de núcleo revelada en D1.

- ii. Las posiciones 5- y 8- en la [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (R^2 y $-\text{CONHCH}_2\text{COOH}$, respectivamente) definidas en la nueva reivindicación 1 requieren ambas sustituciones con una cadena de alquilo (ya sea sustituido además con una porción cíclica o no) y una porción carboximetilcarbamoil, mientras que las mismas posiciones en D1 requieren tener un hidrógeno restante o únicamente permitir una sustitución con halógeno (es decir, Y2) en D1.
- iii. Las posiciones 6- y 7- en la [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina descrita en la nueva reivindicación 1 se limitan a hidrógeno (es decir, R^3) y $-\text{OH}$, respectivamente, en

CASTELLANOS & Co. LTDA

A B O G A D O S

Calle 94 A No. 7 A - 09

Bogotá, D.C., COLOMBIA

contraste con las mismas posiciones de los compuestos de D1, una de las cuales requiere la sustitución con una porción fenil sustituida con amida.

Teniendo en cuenta lo anterior, los compuestos de la presente invención resultan estructuralmente diferentes de los de D1 y una persona del oficio normalmente versada en la materia no podría derivar de manera obvia la presente invención. Así, no hay revelaciones o sugerencias que motiven a una persona del oficio normalmente versada en la materia para llevar a cabo las modificaciones mencionadas a fin de llegar a los compuestos de la presente invención.

Por otro lado, como se mencionó anteriormente, D1 enseña que los compuestos allí descritos inhiben la quinasa p38, que es una diana molecular diferente respecto a la PHD, a la cual se dirigen los compuestos de la presente invención.

Como se indicó anteriormente, D1 reporta varias enfermedades o trastornos en los que la quinasa p38 juega un papel, incluyendo las condiciones causadas por la producción de citoquina pro-inflamatoria excesiva o no regulada, mientras que los compuestos de la presente invención tienen una acción inhibidora-PHD e inductora de la producción de EPO.

Además, la descripción de D1 no revela algún dato o información que muestre o sugiera que cualquiera de los compuestos reivindicados inhibe PHD, establezca el factor inducible por hipoxia (HIF) o induzca la producción de EPO.

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia de ninguna manera esperaría que los compuestos descritos en D1 son aplicables a cualquier diseño de un compuesto que inhibe la PHD.

De esta manera, una persona del oficio normalmente versada en la materia puede determinar que D1 está dirigido a resolver un problema técnico diferente con respecto al de la presente invención y por lo tanto, D1 no pertenece al mismo campo técnico.

En conclusión, D1 no podía considerarse un estado de la técnica cercano.

Teniendo en cuenta lo anterior, la persona del oficio normalmente versada en la materia que busca diseñar compuestos novedosos con acción inhibidora de la PHD no encontraría motivación alguna para combinar las características técnicas de los compuestos de D1 con los compuestos inhibidores de PHD como se describe en D2, por cuanto pertenecen a campos técnicos diferentes. No hay razón alguna para que una persona del oficio normalmente versada

CASTELLANOS & Co. LTDA

A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

en la materia combine dos documentos dirigidos a problemas técnicos diferentes con el fin de lograr los compuestos de la presente invención que, como se ha demostrado, tienen una acción inhibidora de la PHD e inductora de la producción de EPO.

En vista de lo anterior, los compuestos de la presente invención son inesperados respecto a la combinación de D1 con D2.

Así, es posible comprobar que la presente invención no es evidente en vista de las descripciones de D1 y D2 y que los compuestos ahora reivindicados tienen actividad inventiva sobre dichos documentos.

4. Anexos

- Nueva memoria descriptiva
- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por seis (6) reivindicaciones.

Señor Director,


Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. 39.779.654 de Bogotá
T.P.A. No. 70.819 del C.S.J.
Calle 94A No. 7A-09 - Bogotá, D.C.
Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C. **20 JUN. 2014**
MCA/jm
P2793
RESPUESTA EXAMEN DE FONDO

MEMORIA DESCRIPTIVA

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a un compuesto de triazolopiridina que tiene una acción inhibidora de la prolil hidroxilasa (en adelante también denominada "PHD") y la capacidad de inducir la producción de eritropoyetina (en adelante denominada "EPO"). La presente invención se refiere además a un inhibidor de prolil hidroxilasa (en adelante también denominado "inhibidor de PHD") y un agente que induce la producción de eritropoyetina (en adelante además denominado "agente que induce la producción de EPO"), conteniendo cada uno de ellos el compuesto triazolopiridina.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La EPO es una hormona que promueve el desarrollo de los glóbulos rojos que consiste de 165 aminoácidos. La EPO se produce principalmente en el riñón y parcialmente en el hígado, y su producción aumenta en bajas condiciones de oxígeno.

La anemia se refiere a una afección que muestra bajos niveles de glóbulos rojos y hemoglobina en la sangre. Sus síntomas derivan de la deficiencia de oxígeno que se debe al número disminuido de glóbulos rojos, o a cambios en la dinámica de la circulación debido al aumento en la velocidad de la respiración y al ritmo cardíaco para compensar la deficiencia de oxígeno, e incluye "un sentimiento generalizado de enfermedad", "que se fatiga fácilmente", "disnea", "palpitaciones", "pesadez en la cabeza", "mareo", "mal color en la piel", "rigidez de hombros", "dificultad para despertar en la mañana" y similares.

La causa de la anemia se divide ampliamente en baja producción, destrucción promovida y pérdida promovida de glóbulos rojos, y la anemia incluye anemia debido a la normalidad de la hematopoyesis en la médula ósea, anemia debido a la falta de hierro, vitamina B₁₂ o ácido fólico, sangrado durante un accidente o en una operación, anemia asociada con la inflamación crónica (enfermedades autoinmunes, tumor maligno, enfermedades de transmisión crónicas, discrasia de células plasmáticas,

etc.), anemia asociada con enfermedades endócrinas (hipotiroidismo, síndrome poliglandular autoinmune, diabetes tipo IA, metrorragia funcional, etc.), anemia asociada con la insuficiencia cardíaca crónica, anemia asociada con la úlcera, anemia asociada con enfermedades hepáticas, anemia senil, anemia inducida por fármacos, anemia renal (anemia asociada con insuficiencia renal), anemia asociada con terapia química, y similares.

En 1989, la Administración de Fármacos y Alimentos de Estados Unidos de América (por sus siglas en inglés FDA) aprobó la preparación de la EPO humana recombinante génica para su aplicación a la anemia renal, anemia asociada con el tratamiento con AZT de pacientes con VIH, anemia asociada con la terapia química de pacientes cancerígenos, o para la reducción del volumen de transfusiones de sangre para pacientes que se someten a una operación. Además, su aplicación ha sido extendida a la anemia por prematuridad y similar.

La anemia renal se trata con un agente que estimula la eritropoyesis (AEE). La anemia renal se origina principalmente por una producción disminuida de la EPO en las células intersticiales en la periferia del túbulo renal del riñón. Es una aplicación donde la eritropoyetina humana recombinante génica se utiliza muy a menudo para suplemento de la EPO. La eritropoyetina humana recombinante génica ha reducido enormemente el número de pacientes que necesitan transfusiones de sangre periódicas, mejoró varios síntomas asociados con la anemia y contribuyó en gran medida a la mejora de la AVD (actividades de la vida diaria) y la CDV (calidad de vida). Por otro lado, al ser una preparación biológica, es costosa y requiere gastos médicos elevados. Además, tiene una vida media corta en sangre y requiere 2 a 3 veces de administración intravenosa por semana del circuito de diálisis en pacientes con hemodiálisis. De este modo, se desea disminuir la frecuencia de inyección para evitar accidentes médicos, y además desde el punto de vista de la práctica y el desperdicio médico. Más aún, para los pacientes con diálisis peritoneal y pacientes con insuficiencia renal en el período de prediálisis, para quienes se ha empleado la administración

subcutánea que aporta un período más largo de duración, una vez cada una o dos semanas de administración es incluso necesaria. En este caso, los pacientes a menudo deben ir al hospital sólo para la administración de la eritropoyetina humana recombinante génica, siendo una carga para los pacientes.

Además, un medicamento de EPO de acción prolongada que tiene una vida media prolongada en sangre por inyección intravenosa o subcutánea se ha desarrollado modificando la EPO al agregar una nueva cadena de azúcar o una cadena de PEG. Sin embargo, dado que sólo se han desarrollado preparaciones de inyecciones, es deseable una AEE que pueda administrarse por vía oral para evitar accidentes médicos y reducir la carga en los pacientes.

Además, se espera que la AEE que se puede administrar por vía oral sea aplicable a un intervalo más amplio de tratamientos no sólo para la anemia renal sino además para la anemia originada por diversas causas.

Como una molécula representativa que promueve la transcripción de la EPO, se puede mencionar el factor inducible de hipoxia (en adelante denominado también "FIH"). La FIH es una proteína que consiste de un heterodímero que tiene una α -subunidad reguladora del oxígeno y una β -subunidad que se expresa en forma constitutiva, donde la prolina en la α -subunidad es hidroxilada por la prolil hidroxilasa (PHD) en presencia de oxígeno y la α -subunidad resultante se une a la proteína von Hippel-Lindau (VHL) y se ubiquitina. Sin embargo, dado que la α -subunidad no está sujeta a la hidroxilación por PHD en bajas condiciones de oxígeno, no se ubiquitina ni se une a un elemento de respuesta de hipoxia intranuclear (ERH) para promover la transcripción de la EPO presente en la corriente abajo de la FIH. Por lo tanto, la inhibición de la actividad de la PHD da por resultado la prevención de la ubiquitinación de la FIH y su estabilización. En consecuencia, la producción de la EPO se incrementa.

Ejemplos de las enfermedades que se espera mejoren por la inhibición de la PHD para estabilizar la FIH incluyen enfermedades cardíacas isquémicas (angina

pectoris, infarto del miocardio, etc.), trastornos cerebrovasculares isquémicos (infarto cerebral, embolia cerebral, ataque transitorio de isquemia cerebral, etc.), insuficiencias renales crónicas (nefropatía isquémica, trastorno intersticial del túbulo renal, etc.), complicaciones diabéticas (herida diabética, etc.), desequilibrios cognitivos (demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, etc.) y similares.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Problemas a ser resueltos por la invención

A partir de los hallazgos que se obtuvieron de los estudios hasta este momento, se ha clarificado que un medicamento que inhibe la prolil hidroxilasa (PHD) promueve la producción de eritropoyetina (EPO) y es eficaz para la profilaxis o el tratamiento de varias enfermedades y patologías (trastornos) originados por la producción disminuida de la EPO, en particular para el tratamiento de anemia.

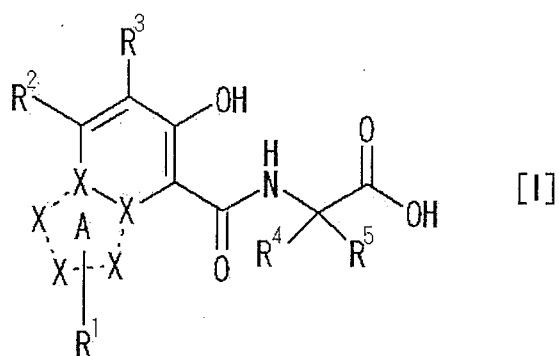
En consecuencia, la presente invención apunta a proveer un medicamento que tenga una acción inhibidora de la prolil hidroxilasa (PHD). Además, la presente invención apunta a proveer un medicamento que tenga la capacidad de inducir la producción de la EPO.

Medios para resolver los problemas

Los actuales inventores han hallado un compuesto que tiene un acción inhibidora de la prolil hidroxilasa (PHD) y la capacidad de inducir la producción de la EPO, y realizaron la presente invención.

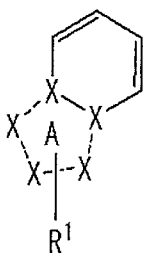
En particular, la presente invención provee lo siguiente.

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula [I] (en adelante denominado "el compuesto de la presente invención") o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

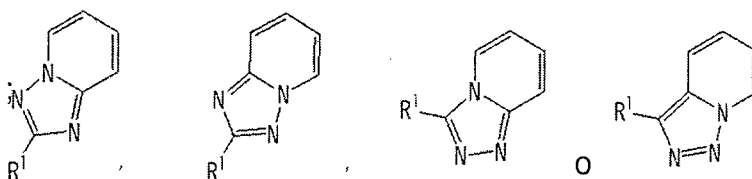


donde

la fórmula estructural parcial:



es un grupo representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:



R¹ es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆,
- (3) un grupo arilo C₆₋₁₄,
- (4) un grupo cicloalquilo C₃₋₈,
- (5) un grupo aril C₆₋₁₄-alquilo C₁₋₆,
- (6) un grupo cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆;

R² es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₁₀,
- (3) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo B,
- (4) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido con los mismos o

diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo B,

(5) un grupo cicloalquenilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo B,

(6) un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo B (donde el heteroarilo tiene, además de los átomos de carbono, 1 a 6 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre),

(7) un grupo aril C_{6-14} -alquilo C_{1-6} (donde arilo C_{6-14} está opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo B), o

(8) un grupo cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} (donde cicloalquilo C_{3-8} está opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo B);

R^3 es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno,
- (3) un grupo alquilo C_{1-6} ,
- (4) un grupo arilo C_{6-14} ,
- (5) un grupo cicloalquilo C_{3-8} , o
- (6) un grupo aril C_{6-14} -alquilo C_{1-6} , y

R^4 y R^5 son cada uno de ellos independientemente

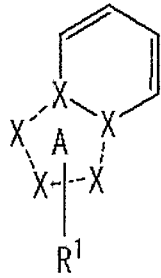
- (1) un átomo de hidrógeno, o
- (2) un grupo alquilo C_{1-6} ,

grupo B:

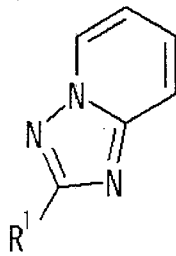
- (a) un átomo de halógeno;
- (b) un grupo alquilo C_{1-6} ,
- (c) un grupo cicloalquilo C_{3-8} ,
- (d) un grupo ciano, y

(e) un grupo haloalquilo C₁₋₆.

2. El compuesto que se describe en [1] anterior donde la fórmula estructural parcial:

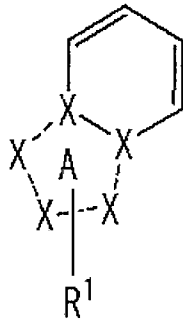


es un grupo representado por la siguiente fórmula

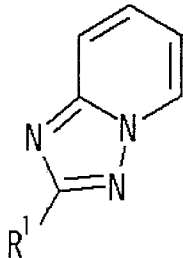


o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

3. El compuesto que se describe en [1] anterior, donde la fórmula estructural parcial:

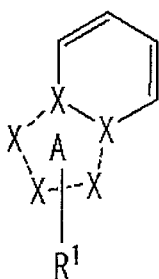


es un grupo representado por la siguiente fórmula

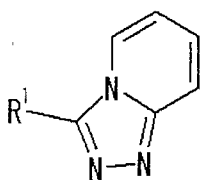


o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

4. El compuesto que se describe en [1] anterior, donde la fórmula estructural parcial:

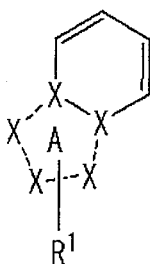


es un grupo representado por la siguiente fórmula

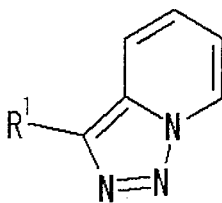


o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

5. El compuesto que se describe en [1] anterior, donde la fórmula estructural parcial:



es un grupo representado por la siguiente fórmula



o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

6. El compuesto que se describe en cualquiera de [1] a [5] anteriormente mencionados, donde ambos R^4 y R^5 son átomos de hidrógeno, o sus sales aceptables farmacéuticamente, o un solvato de los mismos.

7. El compuesto que se describe en cualquiera de [1] a [5] anteriormente mencionados, donde R^3 es un átomo de hidrógeno, o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

8. El compuesto que se describe en cualquiera de [1] a [5] anteriormente mencionados, donde R^1 es un átomo de hidrógeno, o su sal aceptable

farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

9. El compuesto que se describe en cualquiera de [1] a [5] anteriormente mencionados, donde R^2 es

(1) un grupo alquilo C_{1-10} ,

(2) un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo B antes mencionado,

(3) un grupo aril C_{6-14} -alquilo C_{1-6} (donde arilo C_{6-14} está opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo B antes mencionado), o

(4) un grupo cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} (donde cicloalquilo C_{3-8} está opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo B antes mencionado), o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

10. El compuesto que se describe en [2] anteriormente mencionado, donde ambos R^4 y R^5 son átomos de hidrógeno, o sus sales aceptables farmacéuticamente, o un solvato de los mismos.

11. El compuesto que se describe en [10] anteriormente mencionado, donde R^3 es un átomo de hidrógeno, o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

12. El compuesto que se describe en [11] anteriormente mencionado, donde R^1 es un átomo de hidrógeno, o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

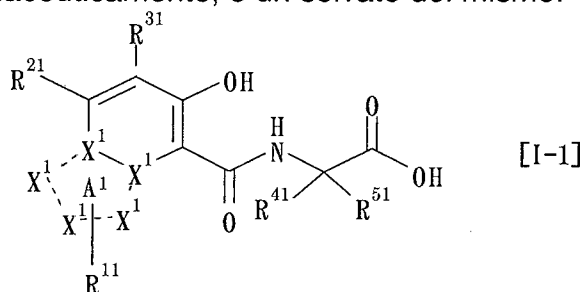
13. El compuesto que se describe en [12] anteriormente mencionado, donde R^2 es

(1) un grupo alquilo C_{1-10} , o

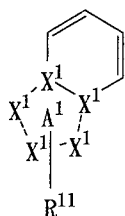
(2) un grupo aril C_{6-14} -alquilo C_{1-6} (donde arilo C_{6-14} está opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo B antes mencionado),

o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

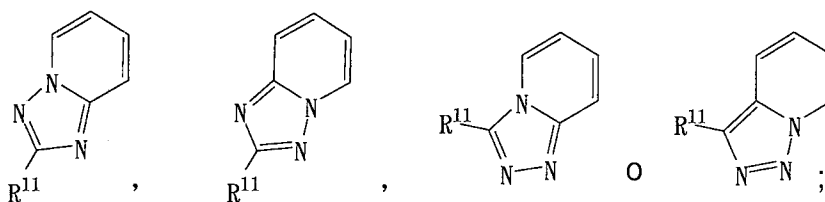
14. Un compuesto representado por la siguiente fórmula [I-1] o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.



donde la fórmula estructural parcial:



es un grupo representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:



R^{11} es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo C_{1-6} ,
- (3) un grupo fenilo,
- (4) un grupo cicloalquilo C_{3-8} ,
- (5) un grupo fenil alquilo C_{1-6} , o
- (6) un grupo cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} ;

R^{21} es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo C_{1-10} ,
- (3) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1

a 5 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo B,

- (4) un grupo cicloalquilo C_{3-8} ,

(5) un grupo cicloalquenilo C₃₋₈,

(6) un grupo tienilo opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo B,

(7) un grupo fenil-alquilo C₁₋₆ (donde fenilo está opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo B, o

(8) un grupo cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆;

R³¹ es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un átomo de halógeno,

(3) un grupo alquilo C₁₋₆,

(4) un grupo fenilo,

(5) un grupo cicloalquilo C₃₋₈, o

(6) un grupo fenil-alquilo C₁₋₆, y

R⁴¹ y R⁵¹ son cada uno de ellos independientemente

(1) un átomo de hidrógeno, o

(2) un grupo alquilo C₁₋₆

grupo B:

(a) un átomo de halógeno;

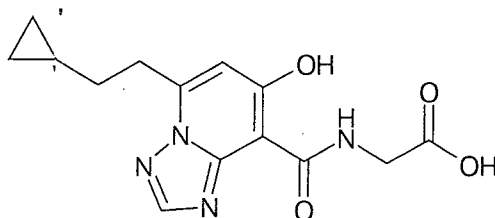
(b) un grupo alquilo C₁₋₆,

(c) un grupo cicloalquilo C₃₋₈,

(d) un grupo ciano, y

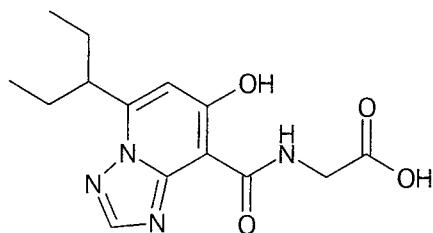
(e) un grupo haloalquilo C₁₋₆.

15. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



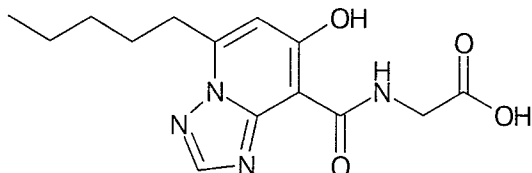
o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

16. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



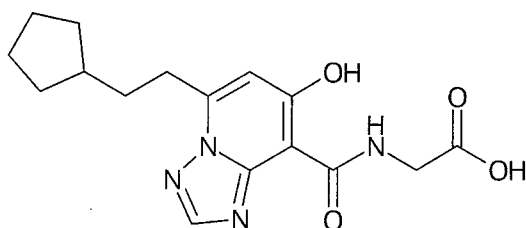
o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

17. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



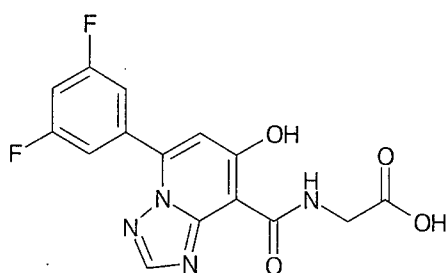
o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

18. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



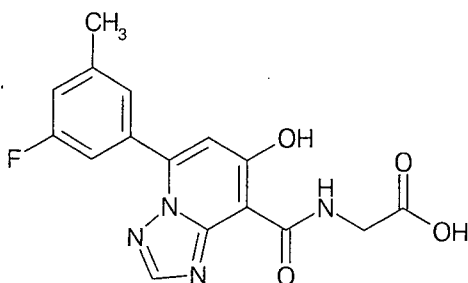
o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

19. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



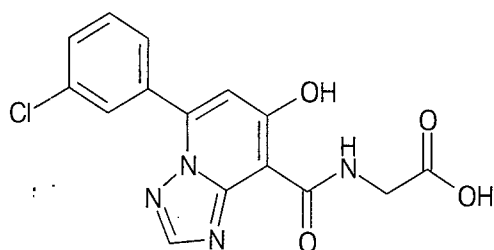
o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

20. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



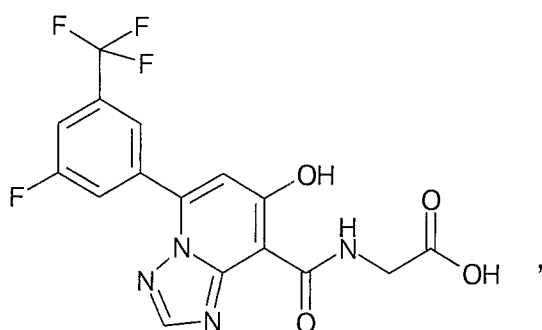
o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

21. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



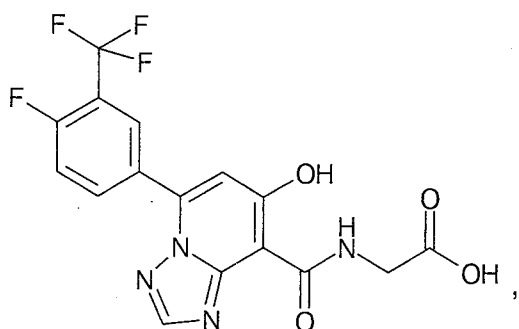
o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

22. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



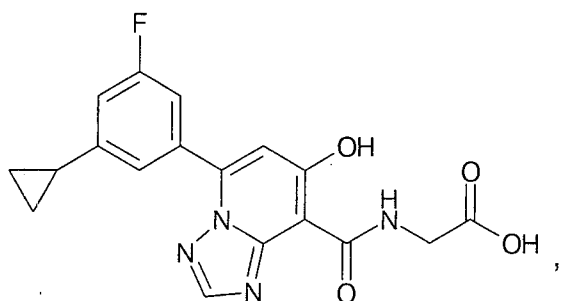
o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

23. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



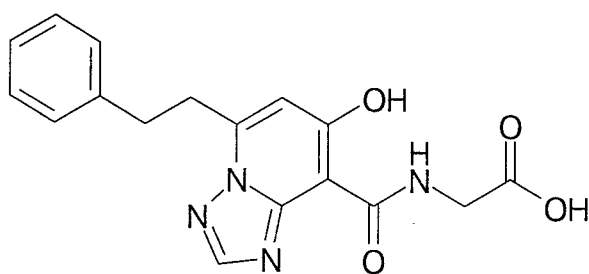
o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

24. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

25. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

26. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto que se describe en cualquiera de [1] a [25] anteriormente mencionados, o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo, y un vehículo aceptable farmacéuticamente (en adelante denominada "la composición farmacéutica de la presente invención").

27. Un inhibidor de prolil hidroxilasa que comprende el compuesto que se describe en cualquiera de [1] a [25], o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

28. Un agente que induce la producción de eritropoyetina que comprende el compuesto que se describe en cualquiera de [1] a [25], o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

29. Un agente terapéutico para la anemia comprende el compuesto que se describe en cualquiera de [1] a [25], o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

30. Un agente terapéutico para la anemia renal comprende el compuesto que se describe en cualquiera de [1] a [25], o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

31. El uso del compuesto que se describe en cualquiera de [1] a [25], o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo, para la producción de un inhibidor de prolil hidroxilasa.

32. El uso del compuesto que se describe en cualquiera de [1] a [25], o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo, para la producción de un agente que induce la producción de eritropoyetina.

33. El uso del compuesto que se describe en cualquiera de [1] a [25], o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo, para la producción de un agente terapéutico para la anemia.

34. El uso del compuesto que se describe en cualquiera de [1] a [25], o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo, para la producción de un agente terapéutico para la anemia renal.

35. Un método para inhibir la prolil hidroxilasa, que comprende la administración a un mamífero de una cantidad eficaz del compuesto que se describe en cualquiera de [1] a [25] anteriormente mencionados, o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

36. Un método para inducir la producción de eritropoyetina que comprende la administración a un mamífero de una cantidad eficaz del compuesto que se describe en cualquiera de [1] a [25] anteriormente mencionados, o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

37. Un método para tratar la anemia, que comprende la administración a un mamífero de una cantidad eficaz del compuesto que se describe en cualquiera de [1] a [25] anteriormente mencionados, o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

38. Un método para tratar la anemia renal, que comprende la administración a un mamífero de una cantidad eficaz del compuesto que se describe en cualquiera de [1] a [25] anteriormente mencionados, o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

39. Un envase comercial que comprende la composición farmacéutica que se describe en [26] anteriormente mencionado y un prospecto asociado con el mismo, el prospecto establece que la composición farmacéutica se puede o debe utilizar para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad seleccionada de la anemia y la anemia renal.

40. Un kit que comprende la composición farmacéutica que se describe en

[26] anteriormente mencionado y un prospecto asociado con el mismo, el prospecto establece que la composición farmacéutica se puede o debe utilizar para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad seleccionada de la anemia y la anemia renal.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La definición de cada sustituyente o cada resto a ser utilizado en la presente especificación es la siguiente.

El "átomo de halógeno" es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

El "grupo alquilo C₁₋₁₀" es un grupo alquilo de cadena recta o cadena ramificada que tiene un número de carbono de 1 a 10, con preferencia un grupo alquilo de cadena recta o cadena ramificada que tiene un número de carbono de 1 a 7. Por ejemplo, se puede mencionar, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo ter-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo ter-pentilo, un grupo etilpropilo, un grupo neopentilo, un grupo hexilo, un grupo 2-etilbutil, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo 3,3-dimetilpentilo, un grupo heptilo, un grupo octilo, un grupo nonilo, un grupo decilo, y similares.

El "grupo alquilo C₁₋₆" es un grupo alquilo de cadena recta o cadena ramificada que tiene un número de carbono de 1 a 6, con preferencia un grupo alquilo de cadena recta o cadena ramificada que tiene un número de carbono de 1 a 3. Por ejemplo, se pueden mencionar los ejemplos que se mencionaron anteriormente para el "grupo alquilo C₁₋₁₀" y que tiene un número de carbono de 1 a 6.

El "grupo alquilo C₁₋₃" es un grupo alquilo de cadena recta o cadena ramificada que tiene un número de carbono de 1 a 3. Por ejemplo, se pueden mencionar los ejemplos que se mencionaron anteriormente para el grupo alquilo y que tiene un número de carbono de 1 a 3.

El "grupo arilo C₆₋₁₄" es un grupo hidrocarbonado aromático que tiene un número de carbono de 6 a 14. Por ejemplo, se pueden mencionar un grupo fenilo, un

grupo naftilo, un grupo antrilo, un grupo indenilo, un grupo azulenilo, un grupo fluorenilo, un grupo fenantrilo, un grupo pentalenilo y similares, dando preferencia al grupo fenilo.

El "grupo cicloalquilo C_{3-8} " es un grupo cicloalquilo saturado que tiene un número de carbono de 3 a 8, con preferencia 3 a 5, y, por ejemplo se pueden mencionar, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo ciclooctilo y similares.

El "grupo cicloalquilo C_{3-5} " es un grupo cicloalquilo saturado que tiene un número de carbono de 3 a 5. Por ejemplo, se pueden mencionar los ejemplos que se mencionaron anteriormente para el grupo "cicloalquilo C_{3-8} " y que tiene un número de carbono de 3 a 5.

El "grupo aril C_{6-14} -alquilo C_{1-6} " es un grupo aril C_{6-14} -alquilo C_{1-6} donde el resto arilo C_{6-14} del mismo es el grupo "arilo C_{6-14} " que se definió anteriormente y el resto alquilo C_{1-6} del mismo es el "grupo alquilo C_{1-6} que se definió anteriormente, dando preferencia a un grupo aril C_{6-14} -alquilo C_{1-6} donde el resto alquilo C_{1-6} es un grupo alquilo C_{1-6} de cadena recta. Ejemplos del grupo aril C_{6-14} -alquilo C_{1-6} incluyen un grupo fenilmetilo, un grupo feniletilo, un grupo fenilpropilo, un grupo fenilbutilo, un grupo fenilpentilo, un grupo fenilhexilo, un grupo naftilmetilo, un grupo naftiletilo, un grupo naftilpropilo, un grupo naftilbutilo, un grupo naftilpentilo, un grupo naftilhexilo, un grupo antrilmetilo, un grupo indenilmetilo, un grupo azulenilmetilo, un grupo fluorenilmetilo, un grupo fenantrilmetilo, un grupo pentalenilmetilo y similares.

El "grupo cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} " es un grupo cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} donde el resto cicloalquilo C_{3-8} del mismo es el "grupo cicloalquilo C_{3-8} " que se definió anteriormente y el resto alquilo C_{1-6} del mismo es el "grupo alquilo C_{1-6} que se definió anteriormente. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo ciclopropilmetilo, un grupo ciclopropiletilo, un grupo ciclopropilpropilo, un grupo ciclopropilbutilo, un grupo ciclopropilpentilo, un grupo ciclopropilhexilo, un grupo ciclobutilmetilo, un grupo ciclobutiletilo, un grupo ciclobutilpropilo, un grupo ciclobutilbutilo, un grupo ciclobutilpentilo, un grupo ciclobutilhexilo, un grupo ciclopentilmetilo, un grupo

ciclopentiletilo, un grupo ciclopentilpropilo, un grupo ciclopentilbutilo, un grupo ciclopentilpentilo, un grupo ciclopentilhexilo, un grupo ciclohexilmetilo, un grupo ciclohexiletilo, un grupo ciclohexilpropilo, un grupo ciclohexilbutilo, un grupo ciclohexilpentilo, un grupo ciclohexilhexilo, un grupo cicloheptilmetilo, un grupo cicloheptiletilo, un grupo cicloheptilpropilo, un grupo cicloheptilbutilo, un grupo cicloheptilpentilo, un grupo cicloheptilhexilo, un grupo ciclooctilmetilo, un grupo ciclooctiletilo, un grupo ciclooctilpropilo, un grupo ciclooctilbutilo, un grupo ciclooctilpentilo, un grupo ciclooctilhexilo y similares.

El "grupo cicloalquenilo C₃₋₈" es un grupo cicloalquenilo que tiene un número de carbono de 3 a 8 y contiene al menos uno, preferentemente 1 ó 2 enlaces dobles. Por ejemplo se pueden mencionar, un grupo ciclopropenilo, un grupo ciclobutenilo, un grupo ciclopentenilo, un grupo ciclopentadienilo, un grupo ciclohexenilo, un grupo ciclohexadienilo (un grupo 2,4-ciclohexadien-1-ilo, un grupo 2,5-ciclohexadien-1-ilo etc.), un grupo cicloheptenilo, un grupo ciclooctenilo y similares.

El "grupo heteroarilo" es un heterociclo aromático que tiene, como átomo constituyente del anillo además del átomo de carbono, 1 a 6 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, donde el número de átomos que constituyen el anillo es 3 a 14, incluyendo el anillo monociclo y fusionado.

El "grupo heteroarilo monocíclico" es un grupo heteroarilo monocíclico que tiene preferentemente 1 a 4 heteroátomos y, por ejemplo se pueden mencionar, un grupo tienilo (por ejemplo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo), un grupo furilo (por ejemplo, furan-2-ilo, furan-3-ilo etc.), un grupo pirrolilo (por ejemplo, 2-pirrolin-1-ilo, 3-pirrolin-3-ilo etc.), un grupo oxazolilo (por ejemplo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo etc.), un grupo isoxazolilo (por ejemplo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo etc.), un grupo tiazolilo (por ejemplo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo etc.), un grupo isotiazolilo (por ejemplo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo etc.), un grupo imidazolilo (por

ejemplo, imidazol-1-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-imidazol-4-ilo etc.), un grupo pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 2H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo etc.), un grupo oxadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,5-oxadiazol-3-ilo etc.), un grupo tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo etc.), un grupo triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,3,4-triazol-1-ilo etc.), un grupo tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-1-ilo, tetrazol-2-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 2H-tetrazol-5-ilo etc.), un grupo piridilo (por ejemplo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo etc.), un grupo pirimidinilo (por ejemplo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo etc.), un grupo piridazinilo (por ejemplo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo etc.), un grupo pirazinilo (por ejemplo, pirazin-2-ilo etc.), un grupo triazinilo (por ejemplo, 1,3,5-triazin-2-ilo etc.)

Ejemplos del "grupo heteroarilo fusionado" incluyen un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo quinazolinilo, un grupo quinoxalilo, un grupo f talazinilo, un grupo cinnolinilo, un grupo naftiridinilo, un grupo indolilo, un grupo bencimidazolilo, un grupo indolinilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzotienilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzodioxinilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo tetrahydroquinolilo, un grupo dihydrobenzofuranilo, un grupo dihydrobenzotienilo, un grupo dihydrobenzodioxinilo, un grupo indenotiazolilo, un grupo tetrahydrobenzotiazolilo, un grupo 5,7-dihidropirrol[3,4-d]pirimidinilo, un grupo 6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidinilo, un grupo imidazo[2,1-b]tiazolilo, un grupo pteridinilo, un grupo purinilo y similares.

El "grupo halo-alquilo C_{1-6} " es un grupo alquilo C_{1-6} que se definió anteriormente, el cual está sustituido con iguales o diferentes 1 a 5 átomos de halógeno, y, por ejemplo, se pueden mencionar clorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, bromometilo, cloroetilo, fluoroetilo, bromoetilo, cloropropilo, fluoropropilo, bromopropilo y similares.

El "grupo B" incluye los siguientes grupos sustituyentes (a) a (e).

- (a) el "átomo de halógeno" que se definió anteriormente,
- (b) el grupo alquilo C_{1-6} que se definió anteriormente,
- (c) el grupo cicloalquilo C_{3-8} que se definió anteriormente,
- (d) un grupo ciano, y
- (e) el grupo haloalquilo C_{1-6} que se definió anteriormente.

El "grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con iguales o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo B" es el "grupo arilo C_{6-14} " que se definió anteriormente, el cual está opcionalmente sustituido con iguales o diferentes 1 a 5 sustituyentes, e incluye el grupo arilo C_{6-14} no sustituido. Los sustituyentes son iguales o diferentes y se seleccionan del "grupo B" que se definió anteriormente.

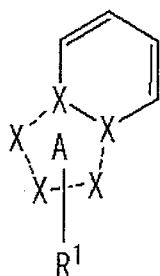
El "grupo cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con iguales o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo B" es el "grupo cicloalquilo C_{3-8} " que se definió anteriormente, el cual está opcionalmente sustituido con iguales o diferentes 1 a 5 sustituyentes, e incluye el grupo cicloalquilo C_{3-8} no sustituido. Los sustituyentes son iguales o diferentes y se seleccionan del "grupo B" que se definió anteriormente.

El "grupo cicloalquenilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con iguales o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo B" es el "grupo cicloalquenilo C_{3-8} " que se definió anteriormente, el cual está opcionalmente sustituido con iguales o diferentes 1 a 5 sustituyentes, e incluye el grupo cicloalquenilo C_{3-8} no sustituido. Los sustituyentes son iguales o diferentes y se seleccionan del "grupo B" que se definió anteriormente.

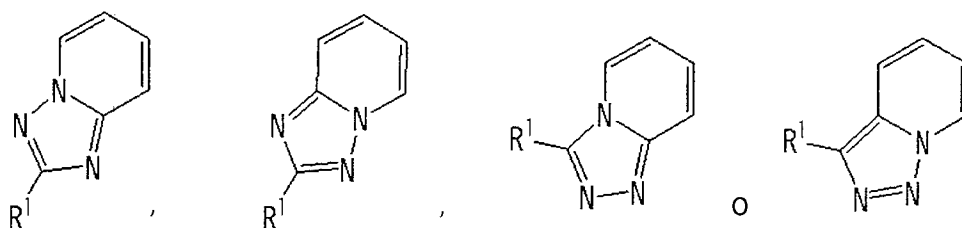
El "grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con iguales o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo B" es el "grupo heteroarilo" que se definió anteriormente el cual está opcionalmente sustituido con iguales o diferentes 1 a 5 sustituyentes, e incluye el grupo heteroarilo no sustituido. Los sustituyentes son iguales o diferentes y se seleccionan del "grupo B" que se definió anteriormente.

En la fórmula [I] antes mencionada, los grupos preferidos son los que se describen a continuación.

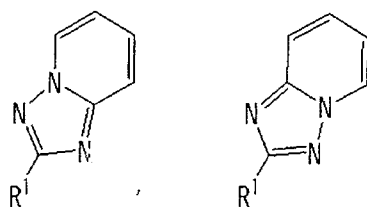
La fórmula estructural parcial:



es un grupo representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:

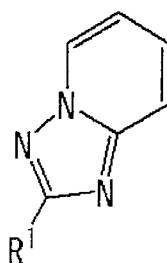


Como la fórmula estructural parcial, se prefieren los grupos representados por



y similares.

Como la fórmula estructural parcial, se prefieren en su mayoría los grupos representados por



R¹ es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆,
- (3) un grupo arilo C₆₋₁₄,
- (4) un grupo cicloalquilo C₃₋₈,

(5) un grupo aril C_{6-14} -alquilo C_{1-6} , o

(6) un grupo cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} .

R^1 es preferentemente

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo),

(3) un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo),

(4) un grupo cicloalquilo C_{3-5} (por ejemplo, ciclopropilo),

(5) un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) - alquilo C_{1-3} (preferentemente alquilo C_{1-3} de cadena recta, por ejemplo, etilo),

(6) un grupo cicloalquil C_{3-8} (por ejemplo, ciclohexilo) -alquilo C_{1-3} (por ejemplo, etilo), o similares.

R^1 es con mayor preferencia un átomo de hidrógeno.

R^2 es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C_{1-10} ,

(3) un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo B antes mencionado,

(4) un grupo cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo B antes mencionado,

(5) un grupo cicloalquenilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo B antes mencionado,

(6) un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo B antes mencionado (donde el heteroarilo tiene, además de los átomos de carbono, 1 a 6 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre),

(7) un grupo aril C_{6-14} -alquilo C_{1-6} (donde arilo C_{6-14} está opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo B antes mencionado), o

(8) un grupo cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} (donde cicloalquilo C_{3-8} está opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo B antes mencionado).

R^2 es preferentemente

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C_{1-10} ,

(3) un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo B antes mencionado,

(4) un grupo cicloalquilo C_{3-8} (por ejemplo, ciclopropenilo, ciclohexilo, cicloheptilo),

(5) un grupo cicloalquenilo C_{3-8} (por ejemplo, ciclohexenilo),

(6) un grupo heteroarilo (preferentemente un grupo heteroarilo monocíclico, por ejemplo, tienilo) opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 (por ejemplo, 1) sustituyentes seleccionados del grupo B antes mencionado

(por ejemplo (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro), y

(b) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo))

(donde el heteroarilo tiene, además de los átomos de carbono, 1 a 6 (por ejemplo, 1 a 4) heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre (por ejemplo, un átomo de azufre)),

(7) un grupo aril C_{6-14} -alquilo C_{1-6} (donde arilo C_{6-14} está opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo B antes mencionado), o

(8) un grupo cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-3} (donde cicloalquilo C_{3-8} está opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo B antes mencionado).

R^2 es con mayor preferencia

(1) un grupo alquilo C_{1-10} (por ejemplo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, ter-pentilo, hexilo, 1-etilpropilo, 2-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo,

3,3-dimetilpentilo),

(2) un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 (por ejemplo, 1 a 3) sustituyentes seleccionados del grupo B antes mencionado

(por ejemplo (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro, átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo),

(c) un grupo cicloalquilo C_{3-5} (por ejemplo, ciclopropilo),

(d) un grupo ciano, y

(e) un grupo halo-alquilo C_{1-3} (por ejemplo, trifluorometilo)),

(3) un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) - alquilo C_{1-6} (preferentemente alquilo C_{1-6} de cadena recta, por ejemplo, metilo, etilo, propilo)

(el grupo arilo C_{6-14} está opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 (por ejemplo, 1 a 3) sustituyentes seleccionados del grupo B antes mencionado

(por ejemplo (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro, átomo de flúor),

(b) un grupo cicloalquilo C_{3-8} (por ejemplo, ciclopropilo), y

(c) un grupo halo-alquilo C_{1-3} (por ejemplo, trifluorometilo))), o

(4) un grupo cicloalquil C_{3-8} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo) -alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo, etilo)

(el grupo cicloalquilo C_{3-8} está opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo B antes mencionado).

R^2 es incluso con mayor preferencia

(1) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, butilo, pentilo, 1-etilpropilo),

(2) fenilo opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro, átomo de flúor),

- (b) un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo),
- (c) un grupo cicloalquilo C_{3-5} (por ejemplo, ciclopropilo), y
- (d) un grupo halo-alquilo C_{1-3} (por ejemplo, trifluorometilo),
- (3) feniletilo, o
- (4) ciclopentiletilo.

R^2 es en particular con preferencia butilo, feniletilo o 4-fluoro-3-trifluorometilfenilo.

En otra modalidad de la presente invención, R^2 es preferentemente

- (1) un grupo alquilo C_{1-10} , o
- (2) un grupo aril C_{6-14} -alquilo C_{1-6} (donde arilo C_{6-14} está opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo B antes mencionado).

R^3 es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno,
- (3) un grupo alquilo C_{1-6} ,
- (4) un grupo arilo C_{6-14} ,
- (5) un grupo cicloalquilo C_{3-8} , o
- (6) un grupo aril C_{6-14} -alquilo C_{1-6} .

R^3 es preferentemente

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro),
- (3) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, etilo, pentilo),
- (4) un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo), o
- (5) un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) - alquilo C_{1-6} (preferentemente alquilo C_{1-6} de cadena recta, por ejemplo, etilo).

R^3 es con mayor preferencia un átomo de hidrógeno.

R^4 y R^5 son cada uno de ellos independientemente

(1) un átomo de hidrógeno, o

(2) un grupo alquilo C_{1-6} .

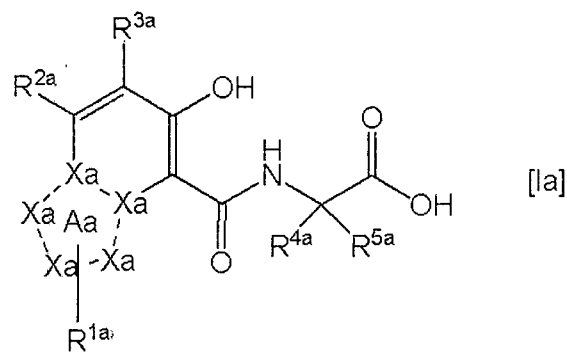
R^4 y R^5 son cada uno de ellos con preferencia independientemente

(1) un átomo de hidrógeno, o

(2) un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo).

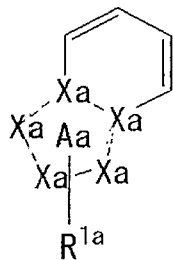
R^4 y R^5 son cada uno de ellos con preferencia ambos átomos de hidrógeno.

En la formula [I], un compuesto representado por la siguiente fórmula [Ia]

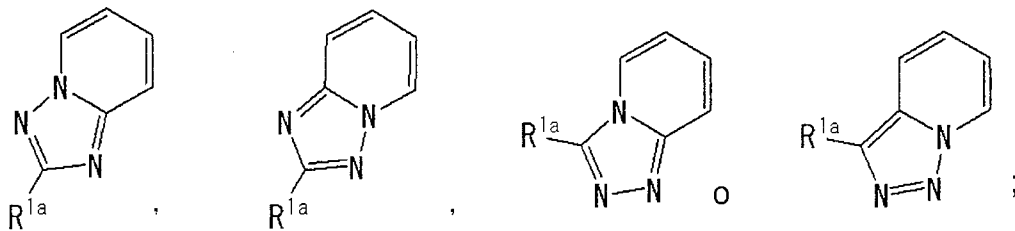


donde

la fórmula estructural parcial:



es un grupo representado por



R^{1a} es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo),

(3) un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo),

(4) un grupo cicloalquilo C_{3-5} (por ejemplo, ciclopropilo),

(5) un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) - alquilo C_{1-3} (preferentemente alquilo C_{1-3} de cadena recta, por ejemplo, etilo), o

(6) un grupo cicloalquil C_{3-8} (por ejemplo, ciclohexilo) -alquilo C_{1-3} (por ejemplo, etilo);

R^{2a} es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C_{1-10} ,

(3) un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo B antes mencionado,

(4) un grupo cicloalquilo C_{3-8} (por ejemplo, ciclopropentilo, ciclohexilo, cicloheptilo),

(5) un grupo cicloalquenilo C_{3-8} (por ejemplo, ciclohexenilo),

(6) un grupo heteroarilo (preferentemente un grupo heteroarilo monocíclico, por ejemplo, tienilo) opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 (por ejemplo, 1) sustituyentes seleccionados del grupo B antes mencionado

(por ejemplo (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro), y

(b) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo))

(donde el heteroarilo tiene, además de los átomos de carbono, 1 a 6 (por ejemplo, 1 a 4) heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre (por ejemplo, un átomo de azufre)),

(7) un grupo aril C_{6-14} -alquilo C_{1-6} (donde arilo C_{6-14} está opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo B antes mencionado), o

(8) un grupo cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-3} (donde cicloalquilo C_{3-8} está opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo B antes mencionado);

R^{3a} es

(1) un átomo de hidrógeno,

- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro),
- (3) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, etilo, pentilo),
- (4) un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo), o
- (5) un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) - alquilo C_{1-6} (preferentemente alquilo C_{1-6} de cadena recta, por ejemplo, etilo); y

R^{4a} y R^{5a} son cada uno de ellos independientemente

- (1) un átomo de hidrógeno, o
 - (2) un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo)]
- es más preferible.

Como el compuesto de la presente invención, un compuesto representado por la fórmula [Ia] antes mencionada, donde

R^{1a} es un átomo de hidrógeno;

R^{2a} es

- (1) un grupo alquilo C_{1-10} (por ejemplo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, ter-pentilo, hexilo, 1-etilpropilo, 2-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilpentilo),

- (2) un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 (por ejemplo, 1 a 3) sustituyentes seleccionados del grupo B antes mencionado

(por ejemplo (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro, átomo de flúor),

- (b) un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo),
- (c) un grupo cicloalquilo C_{3-5} (por ejemplo, ciclopropilo),
- (d) un grupo ciano, y
- (e) un grupo halo-alquilo C_{1-3} (por ejemplo, trifluorometilo)),

- (3) un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) - alquilo C_{1-6} (preferentemente alquilo C_{1-6} de cadena recta, por ejemplo, metilo, etilo, propilo)

(el grupo arilo C_{6-14} está opcionalmente sustituido con los mismos o

diferentes 1 a 5 (por ejemplo, 1 a 3) sustituyentes seleccionados del grupo B antes mencionado

(por ejemplo (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro, átomo de flúor),

(b) un grupo cicloalquilo C_{3-8} (por ejemplo, ciclopropilo), y

(c) un grupo halo-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, trifluorometilo))), o

(4) un grupo cicloalquil C_{3-8} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo)-alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo, etilo)

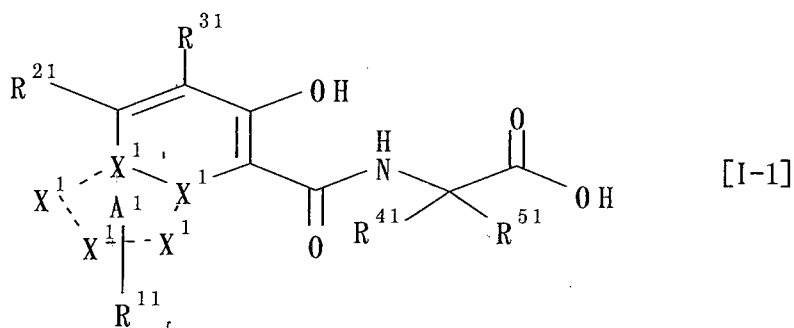
(el grupo cicloalquilo C_{3-8} está opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo B antes mencionado);

R^{3a} es un átomo de hidrógeno; y

R^{4a} y R^{5a} son ambos átomos de hidrógeno;

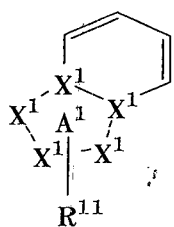
es el más preferible.

En otra modalidad de la presente invención, a partir de los compuestos representados por la fórmula [I], un compuesto representado por la siguiente fórmula [I-1]:

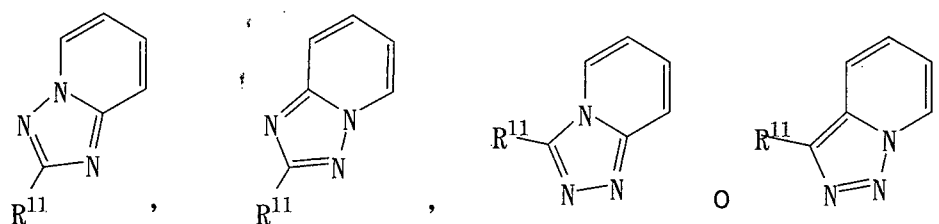


donde

la fórmula estructural parcial:



es un grupo representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:



R^{11} es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo),
- (3) un grupo fenilo,
- (4) un grupo cicloalquilo C_{3-8} (por ejemplo, ciclopropilo),
- (5) un grupo fenil alquilo C_{1-6} , o
- (6) un grupo cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} ;

R^{21} es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo C_{1-10} (por ejemplo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo, n-hexilo, 1-etilpropilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 3,3-dimetilpentilo),
- (3) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, metilo, ciano, ciclopropilo, trifluorometilo) seleccionados del grupo B antes mencionado,
- (4) un grupo cicloalquilo C_{3-8} (por ejemplo, ciclopropentilo, ciclohexilo, cicloheptilo),
- (5) un grupo cicloalquenilo C_{3-8} (por ejemplo, ciclohexenilo),
- (6) un grupo tienilo opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes (por ejemplo, átomo de cloro, metilo) seleccionados del grupo B antes mencionado,
- (7) un grupo fenil-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, fenilmetilo, feniletilo, fenilpropilo) (donde fenilo está opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes (por ej, átomo de flúor, átomo de cloro, ciclopropilo, trifluorometilo)

seleccionados del grupo B antes mencionado), o

(8) un grupo cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutiletilo, ciclopentiletilo, ciclohexiletilo);

R^{31} es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro),
- (3) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, etilo, n-pentilo),
- (4) un grupo fenilo,
- (5) un grupo cicloalquilo C_{3-8} , o
- (6) un grupo fenil-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, feniletilo); y

R^{41} y R^{51} son cada uno de ellos independientemente

- (1) un átomo de hidrógeno, o
- (2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo)

es el preferible.

De los compuestos representados por la fórmula [I-1], un compuesto

donde

R^{11} es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo),
- (3) un grupo fenilo, o
- (4) un grupo cicloalquilo C_{3-8} (por ejemplo, ciclopropilo);

R^{21} es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo C_{1-10} (por ejemplo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo, n-hexilo, 1-etilpropilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 3,3-dimetilpentilo),
- (3) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes.1

a 5 sustituyentes (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, metilo, ciano, ciclopropilo, trifluorometilo) seleccionados del grupo B antes mencionado,

(4) un grupo cicloalquilo C_{3-8} (por ejemplo, ciclopropentilo, ciclohexilo, cicloheptilo),

(5) un grupo cicloalquenilo C_{3-8} (por ejemplo, ciclohexenilo),

(6) un grupo tienilo opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes (por ejemplo, átomo de cloro, metilo) seleccionados del grupo B antes mencionado,

(7) un grupo fenil-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, fenilmetilo, feniletilo, fenilpropilo) (donde fenilo está opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes (por ej, átomo de flúor, átomo de cloro, ciclopropilo, trifluorometilo) seleccionados del grupo B antes mencionado), o

(8) un grupo cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} (por ejemplo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutiletilo, ciclopentiletilo, ciclohexiletilo);

R^{31} es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro),

(3) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, etilo, n-pentilo),

(4) un grupo fenilo, o

(6) un grupo fenil-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, feniletilo);

R^{41} y R^{51} son cada uno de ellos independientemente

(1) un átomo de hidrógeno, o

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

es preferible,

R^{11} es un átomo de hidrógeno, metilo, fenilo, o ciclopropilo;

R^{21} es un átomo de hidrógeno; etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo, n-hexilo, 1-etilpropilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 3,3-

dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 3,3-dimetilpentilo; fenilo opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados de átomo de flúor, átomo de cloro, metilo, ciano, ciclopropilo y trifluorometilo; ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo; ciclohexenilo; tienilo opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados de átomo de cloro y metilo; fenilmetilo, feniletilo, fenilpropilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados de átomo de flúor, átomo de cloro, ciclopropilo y trifluorometilo); ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutiletilo, ciclopentiletilo, o ciclohexiletilo;

R^{31} es un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, etilo, n-pentilo, fenilo o feniletilo; y

R^{41} y R^{51} son cada uno de ellos independientemente un átomo de hidrógeno o metilo,

es más preferible.

Como el compuesto de la presente invención o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo, los compuestos que se describen en los Ejemplos 1 - 122 son los preferidos, los compuestos que se describen en los Ejemplos 1, 2, 21, 31, 40, 44, 47, 52, 60, 74, 79, 116, 118, 119, 120, 121 y 122 son particularmente preferidos.

Una sal aceptable farmacéuticamente del compuesto representado por la fórmula [I] puede ser cualquier sal en la medida que forme una sal no tóxica con el compuesto de la presente invención. Ejemplos de los mismos incluyen sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos, sales con bases inorgánicas, sales con bases orgánicas, sales con aminoácidos y similares.

Ejemplos de sales con ácido inorgánico incluyen sal con ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, y similares.

Ejemplos de sales con ácido orgánico incluyen sales con ácido oxálico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico,

ácido tartárico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Ejemplos de sales con base inorgánica incluyen sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio, sal de magnesio, sal de amonio y similares.

Ejemplos de sales con base orgánica incluyen metilamina, dietilamina, trimetilamina, trietilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina, tris(hidroximetil)metilamina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, guanidina, piridina, picolina, colina, cinconina, meglumina y similares.

Ejemplos de sales con aminoácidos ácidos incluyen sales con lisina, arginina, ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

Cada sal se puede obtener haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula [I] con una base inorgánica, base orgánica, ácido inorgánico, ácido orgánico o aminoácido de acuerdo con un método conocido.

El "solvato" es un compuesto representado por la fórmula [I] o su sal aceptable farmacéuticamente donde una molécula del solvente está coordinada, y además incluye hidratos. Como el solvato, se prefiere un solvato aceptable farmacéuticamente e incluye, por ejemplo, hidrato, etanolato, dimetilsufoxiato y similares del compuesto representado por la fórmula [I] o su sal aceptable farmacéuticamente. Ejemplos específicos de los mismos incluyen hemhidrato, monohidrato, dihidrato y monoetanolato del compuesto representado por la fórmula [I], monohidrato de sal de sodio, 2/3 etanolato de diclorhidrato, y similares del compuesto representado por la fórmula [I].

El solvato del compuesto de la presente invención o su sal aceptable farmacéuticamente se puede obtener de acuerdo con un método conocido per se.

Además, el compuesto representado por la fórmula [1] o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo tiene varios isómeros. Por ejemplo, la forma E y la forma Z están presentes como isómeros geométricos, cuando un átomo de carbono asimétrico está presente, enantiómero y diastereómero están presentes como

estereoisómeros basados en los mismos, y cuando la quiralidad axial está presente, los estereoisómeros basados en los mismos están presentes. Además, los tautómeros también pueden estar presentes. En consecuencia, la presente invención abarca todos estos isómeros y sus mezclas.

Además, el compuesto de la presente invención o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo se pueden etiquetar con un isótopo (por ejemplo, ^3H , ^{14}C , ^{35}S etc.).

Como el compuesto representado por la fórmula [I] o su sal aceptable farmacéuticamente o un solvato del mismo, se prefiere un compuesto representado por la fórmula [I] o su sal aceptable farmacéuticamente o un solvato del mismo, cada uno de los cuales está sustancialmente purificado. Se prefiere con mayor preferencia un compuesto representado por la fórmula [I] o su sal aceptable farmacéuticamente o un solvato del mismo, cada uno de los cuales está purificado con una pureza tal que se puede utilizar como producto farmacéutico.

En la presente invención, un profármaco del compuesto representado por la fórmula [I] también puede ser un medicamento útil. El "profármaco" es un derivado del compuesto de la presente invención que tiene un grupo degradable química o metabólicamente el cual, después de la administración al cuerpo, restituye al compuesto original mediante, por ejemplo, hidrólisis, solvólisis o descomposición en condiciones fisiológicas, y muestra eficacia inherente. Incluye un complejo no covalente, y una sal. El profármaco se utiliza, por ejemplo, para mejorar la absorción en la administración oral, o focalizar a un resto blanco.

Ejemplos del resto modificado incluyen, en el compuesto de la presente invención, un grupo funcional muy reactivo tal como un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo amino y similares.

Ejemplos específicos del grupo modificador de hidroxilo incluyen un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo isobutirilo, un grupo pivaloilo, un grupo palmitoilo, un grupo benzoilo, un grupo 4-metilbenzoilo, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo

dimetilaminometilcarbonilo, un grupo sulfo, un grupo alanilo, un grupo fumarilo y similares. Además, se pueden mencionar la sal de sodio del grupo 3-carboxibenzoílo, el grupo 2-carboxicarbonilo y similares.

Ejemplos específicos del grupo modificador del carboxilo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo ter-butilo, un grupo pivaloíloximetilo, un grupo carboximetilo, un grupo dimetilaminometilo, un grupo 1-(acetiloxi)etilo, un grupo 1-(etoxicarboniloxi)etilo, un grupo 1-(isopropiloxicarboniloxi)etilo, un grupo 1-(ciclohexiloxicarboniloxi)etilo, un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, un grupo bencilo, un grupo fenilo, un grupo o-tolilo, un grupo morfolinetilo, un grupo N,N-dietilcarbamoílmétilo, un grupo ftalidilo y similares.

Ejemplos específicos el grupo modificador amino incluyen un grupo ter-butilo, un grupo docosanoílo, un grupo pivaloíloximetilo, un grupo alanilo, un grupo hexilcarbamoílo, un grupo pentilcarbamoílo, un grupo 3-metiltio-1-(acetilamino)propilcarbonilo, un grupo 1-sulfo-1-(3-etoxi-4-hidroxifenil)metilo, un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxicarbonilo, un grupo tetrahidrofurano, un grupo pirrolidilmetilo y similares.

Ejemplos de la "composición farmacéutica" incluyen preparaciones orales tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvo, pastillas, jarabes, emulsiones, suspensiones y similares, y agentes parenterales tales como preparaciones externas, supositorios, inyecciones, gotas oculares, preparaciones nasales, preparaciones pulmonares y similares.

La composición farmacéutica de la presente invención se produce de acuerdo con un método conocido en la técnica de preparaciones farmacéuticas, mezclando un compuesto representado por la fórmula [I] o su sal aceptable farmacéuticamente o un solvato del mismo con una cantidad adecuada de al menos una clase de vehículo aceptable farmacéuticamente y similares según sea apropiado. Mientras el contenido del compuesto representado por la fórmula [I] o su sal aceptable

farmacéuticamente, o un solvato del mismo en la composición farmacéutica varía dependiendo de la forma de dosificación, la dosis y similares, es, por ejemplo, 0,1 a 100% en peso de la composición completa.

Ejemplos del "vehículo aceptable farmacéuticamente" incluyen varias sustancias vehiculares orgánicas o inorgánicas utilizadas convencionalmente como materiales de preparación, por ejemplo, excipientes, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes y similares para preparaciones sólidas, y solventes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agente de isotonicidad, agentes amortiguadores, calmantes y similares para preparaciones líquidas. Cuando sea necesario, además, se utilizan aditivos tales como conservantes, antioxidantes, colorantes, agentes endulzantes y similares.

Ejemplos de "excipientes" incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, D-sorbitol, almidón de maíz, dextrina, celulosa microcristalina, celulosa cristalina, carmelosa, carmelosa cálcica, almidón de carboximetil sodio, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, goma arábica, y similares.

Ejemplos de "desintegrantes" incluyen carmelosa, carmelosa cálcica, carmelosa sódica, almidón de carboximetil sodio, croscarmelosa sódica, crospovidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa cristalina, y similares.

Ejemplos de "aglutinantes" incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona, celulosa cristalina, sacarosa, dextrina, almidón, gelatina, carmelosa sódica, goma arábica, y similares.

Ejemplos de "deslizantes" incluyen ácido silícico anhidro, estearato de magnesio y similares.

Ejemplos de "lubricantes" incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, y similares.

Ejemplos de "solventes" incluyen agua purificada, etanol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva y similares.

Ejemplos de "agentes solubilizantes" incluyen propilenglicol, D-manitol, benzoato bencílico, etanol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio y similares.

Ejemplos de "agentes de suspensión" incluyen cloruro de benzalconio, carmelosa, hidroxipropilcelulosa, propilenglicol, povidona, metilcelulosa, glicerol monoestearato y similares.

Ejemplos de "agentes de isotonicidad" incluyen glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, D-manitol, y similares.

Ejemplos de "agentes amortiguadores" incluyen hidrógeno fosfato de sodio, acetato de sodio, carbonato de sodio, citrato de sodio y similares.

Ejemplos de "agentes calmantes" incluyen alcohol bencílico y similares.

Ejemplos de "conservantes" incluyen parahidrobenczoato de etilo, clorobutanol, alcohol bencílico, dehidroacetato de sodio, ácido sórbico y similares.

Ejemplos de "antioxidantes" incluyen sulfito de sodio, ácido ascórbico y similares.

Ejemplos de "colorantes" incluyen colorantes alimenticios (por ejemplo, colorante alimenticio rojo No. 2 ó 3, colorante alimenticio amarillo No. 4 ó 5, etc.), β -caroteno y similares.

Ejemplos de "endulzantes" incluyen sacarina sódica, glicirizinato dipotásico, aspartame, y similares.

El compuesto de la presente invención o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo tiene una actividad que induce la producción de la EPO debido a una acción inhibidora de la prolil hidroxilasas (PHD), y se puede utilizar para la profilaxis o el tratamiento de varias enfermedades y patologías (trastornos) originados por la producción disminuida de la EPO.

Como las diversas enfermedades y patologías (trastornos) originados por la producción disminuida de la EPO, la anemia y enfermedades similares se pueden monitorear.

En general, la anemia incluye anemia debido a la normalidad de la hematopoyesis en la médula ósea, anemia debido a la falta de hierro, vitamina B₁₂ o ácido fólico, sangrado durante un accidente o en una operación, anemia asociada con la inflamación crónica (enfermedades autoinmunes, tumor maligno, enfermedades de transmisión crónicas, discrasia de células plasmáticas, etc.), anemia asociada con enfermedades endocrinas (hipotiroidismo, síndrome poliglandular autoinmune, diabetes tipo IA, metrorragia funcional, etc.), anemia asociada con la insuficiencia cardíaca crónica, anemia asociada con la úlcera, anemia asociada con enfermedades hepáticas, anemia senil, anemia inducida por fármacos, anemia renal (anemia asociada con insuficiencia renal), anemia asociada con terapia química, y similares.

Ejemplos de las enfermedades que se espera mejoren por la inhibición de la PHD para estabilizar la FIH incluyen enfermedades cardíacas isquémicas (angina pectoris, infarto del miocardio, etc.), trastornos cerebrovasculares isquémicos (infarto cerebral, embolia cerebral, ataque transitorio de isquemia cerebral, etc.), insuficiencias renales crónicas (nefropatía isquémica, trastorno intersticial del túbulo renal, etc), complicaciones diabéticas (herida diabética, etc.), desequilibrios cognitivos (demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, etc.) y similares.

El inhibidor de la prolil hidroxilasa (PHD) y el agente que induce la producción de la EPO de la presente invención se utiliza preferentemente como agente terapéutico para la anemia, con mayor preferencia un agente terapéutico para la anemia renal.

La composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar por vía oral o parenteral (por ejemplo, administración tópica, rectal, intravenosa, etc.) a seres humanos como también mamíferos que no sean humanos (por ejemplo, ratón, rata, hámster, conejillo de Indias, conejo, gato, perro, cerdo, bovino, caballo, ovino, mono, etc.) La dosis varía dependiendo del sujeto de administración, la enfermedad, los síntomas, la forma de dosificación, la vía de la administración y

similares. Por ejemplo, la dosis diaria para la administración oral a un paciente adulto (peso corporal: aproximadamente 60 kg) oscila en general entre aproximadamente 1 mg a 1 g, sobre la base del compuesto de la presente invención en la forma del principio activo. Esta cantidad se puede administrar en una a varias porciones.

Dado que el compuesto de la presente invención o su sal aceptables farmacéuticamente, o un solvato del mismo inhiben la PHD e induce la producción de la EPO, se puede utilizar en forma de principio activo de un agente terapéutico agente profiláctico para la anemia.

Para "inhibir la PHD" significa inhibir específicamente la función del a prolil hidroxilasa y eliminar o atenuar la actividad. Por ejemplo, significa inhibir específicamente la función como prolil hidroxilasa sobre la base de las condiciones mencionadas en el Ejemplo Experimental 1 que se describe a continuación. Para "inhibir la PHD" significa preferentemente inhibir la PHD humana. Como "inhibidor de la PHD", se prefiere un "inhibidor de la PHD humana".

Para "inducir la producción de EPO" significa que se promueve la producción de eritropoyetina en el riñón, etc. Por ejemplo, significa que la producción de eritropoyetina es inducida obre la base de las condiciones mencionadas en el Ejemplo Experimental 2 que se describe a continuación. Para "inducir la producción de EPO" significa preferentemente "inducir la producción de la EPO humana". Un "agente que induce la producción de EPO" es preferentemente un "agente que induce la producción de EPO humana".

El compuesto antes mencionado representado por la fórmula [I] o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo se puede utilizar en combinación con una o una pluralidad de otros medicamentos (en adelante denominados fármaco concomitante) de acuerdo con un método empleado en general en el campo médico (en adelante denominado uso combinado).

El período de administración del compuesto antes mencionado representado por la fórmula [I] o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del

mismo, y un fármaco concomitante no es limitado, y se pueden administrar a un sujeto en forma de una preparación combinada, o ambas preparaciones se pueden administrar en forma simultánea o en intervalos establecidos. Además, la composición farmacéutica de la presente invención y un fármaco concomitante se pueden utilizar como medicamento en la forma de un kit. La dosis del fármaco concomitante es similar a la dosis empleada clínicamente y se puede seleccionar en forma apropiada de acuerdo con el sujeto de administración, la enfermedad, el síntoma, la forma de dosificación, la vía de administración, el tiempo de administración, la combinación y similares. La forma de administración del fármaco concomitante no es limitada en particular, y sólo necesita ser combinada con el compuesto de la presente invención o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

Ejemplos de fármaco concomitante incluyen un agente para el tratamiento y/o la profilaxis de la anemia y similares, y el compuesto de la presente invención se puede utilizar en combinación.

Ejemplos de "agentes terapéuticos y/o agentes profilácticos de la anemia" incluyen citrato ferroso, sulfato de hierro y similares.

Como PHD, se pueden mencionar PHD2 y PHD3.

A continuación, los métodos de producción del compuesto de la presente invención o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo se explican específicamente. Sin embargo, ni que decir que la presente invención no está limitada a estos métodos de producción. Para la producción del compuesto de la presente invención o su sal aceptables farmacéuticamente, o un solvato del mismo, el orden de las reacciones se puede cambiar en forma apropiada. La reacción se puede iniciar desde el paso o el resto de sustitución que parece ser razonable.

Además, un paso de conversión del sustituyente apropiado (conversión o posterior modificación del sustituyente) se puede insertar entre los pasos respectivos. Cuando un grupo funcional reactivo está presente, la protección y desprotección se

pueden realizar en forma apropiada. Para promover el avance de la reacción, además, se puede utilizar en forma adecuada un reactivo diferente al reactivo ejemplificado. Más aún, un compuesto de partida cuyo método de producción no se describe está disponible en el comercio o bien se puede preparar fácilmente mediante una combinación de reacciones de síntesis conocidas.

El compuesto obtenido en cada paso se puede purificar mediante un método convencional tal como destilación, recristalización cromatografía de columna y similares. En algunos casos, el compuesto se puede aplicar al próximo paso sin aislamiento y purificación.

En el siguiente método de producción, la "temperatura ambiente" significa 1 - 40°C.

triethylsilo, un grupo ter-butildimetilsilo, un grupo triisopropilsilo, un grupo ter-butildifenilsilo y similares, X^{11a} y X^{11b} son cada uno de ellos un átomo de halógeno tales como un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un átomo de flúor y similares, un grupo saliente tales como un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo metanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, y similares.

Paso 1

El compuesto [I-1-2] se puede obtener sometiendo el compuesto [I-1-1] a metalación de acuerdo con un método convencional, e introducir un grupo carboxilo utilizando dióxido de carbono. La metalación se lleva a cabo mediante la reacción con un reactivo metálico orgánico tales como n-butilitio, sec-butilitio, litio diisopropilamida, litio bis(trimetilsilil)amida, bis(trimetilsilil)amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de potasio, amida de litio, amida de sodio, y similares en condiciones de baja temperatura en hexano, benceno, tolueno, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano y similares solos o una mezcla de solventes de los mismos la cual es seguida de la reacción con dióxido de carbono para dar el compuesto [I-1-2].

Paso 2

El compuesto [I-1-3] se puede obtener introduciendo un grupo protector en el grupo carboxilo del compuesto [I-1-2] de acuerdo con un método convencional. Por ejemplo, cuando el grupo protector es un grupo ter-butilo, el compuesto [I-1-3] se puede obtener mediante la reacción con 2,2,2-tricloroacetimidato de ter-butilo en condiciones de baja temperatura hasta calentamiento en presencia de un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, trifluoruro borónico, tricloruro borónico, tribromuro borónico, tricloruro de aluminio, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, y similares en hexano, cloroformo, cloruro de metileno, acetato de etilo, tolueno, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dimetil sulfóxido, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo y similares solos o una mezcla de solvente de los mismos.

Paso 3

El compuesto [I-1-4] se puede obtener introduciendo un grupo hidroxilo protegido por un grupo protector representado por R^{11b} en el compuesto [I-1-3] de acuerdo con un método convencional. Por ejemplo, cuando se introduce un grupo hidroxilo protegido por un grupo bencilo, el compuesto [I-1-3] se hace reacción con alcohol bencílico en condiciones de baja temperatura hasta calentamiento en presencia de una base tales como trietilamina, ter-butóxido de potasio, carbonato de potasio, hidruro de sodio, n-butillitio, diisopropilamida de litio y similares en hexano, dimetil sulfóxido, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno y similares solos o una mezcla de solvente de los mismos, por lo que se puede obtener el compuesto [I-1-4].

Paso 4

El compuesto [I-1-5] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [I-1-4] con monohidrato hidrazina en condiciones de baja temperatura hasta calentamiento en cloroformo, tolueno, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, 2-propanol, dimetil sulfóxido, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, agua y similares solos o una mezcla de solvente de los mismos.

Paso 5

El compuesto [I-1-6] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [I-1-5] con un compuesto ortoéster tales como trimetil ortoformiato, trietil ortoformiato y similares o ácido fórmico en condiciones de baja temperatura hasta calentamiento en presencia de un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, trifluoruro borónico, tricloruro borónico, tribromuro borónico, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, y similares en hexano, cloroformo, cloruro de metileno, acetato de etilo, tolueno, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, 2-propanol, dimetil sulfóxido, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo y similares solos o una mezcla de solvente o sin solvente.

Paso 6

El compuesto [I-1-7] se puede obtener llevando a cabo una reacción de redistribución endocíclica del compuesto [I-1-6] a temperatura ambiente en condiciones de calentamiento en presencia de una base tal como hidróxido de sodio, morfolina, piperidina, pirrolidina y similares en hexano, cloroformo, cloruro de metileno, acetato de etilo, tolueno, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, 2-propanol, dimetil sulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo y similares solos o una mezcla de solvente de los mismos.

Paso 7

El compuesto [I-1-8] se puede obtener removiendo el grupo protector carboxilo del compuesto [I-1-7] de acuerdo con un método convencional. Por ejemplo, cuando R^{11a} es un grupo ter-butilo, el compuesto [I-1-8] se puede obtener mediante la reacción con un ácido tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, trifluoruro borónico, tricloruro borónico, tribromuro borónico, tricloruro de aluminio, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, y similares en condiciones de baja temperatura hasta calentamiento en hexano, cloroformo, cloruro de metileno, acetato de etilo, tolueno, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, metanol, etanol, 2-propanol, dimetil sulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo, agua y similares solos o una mezcla de solvente de los mismos. Cuando R^{11a} es un grupo metilo, grupo etilo o grupo ter-butilo, el compuesto [I-1-8] se puede obtener hidrolizando el compuesto [I-1-7] en condiciones de baja temperatura hasta calentamiento en presencia de una base tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de litio y similares en una mezcla de solvente de agua y un solvente tales como metanol, 2-propanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo y similares.

Paso 8

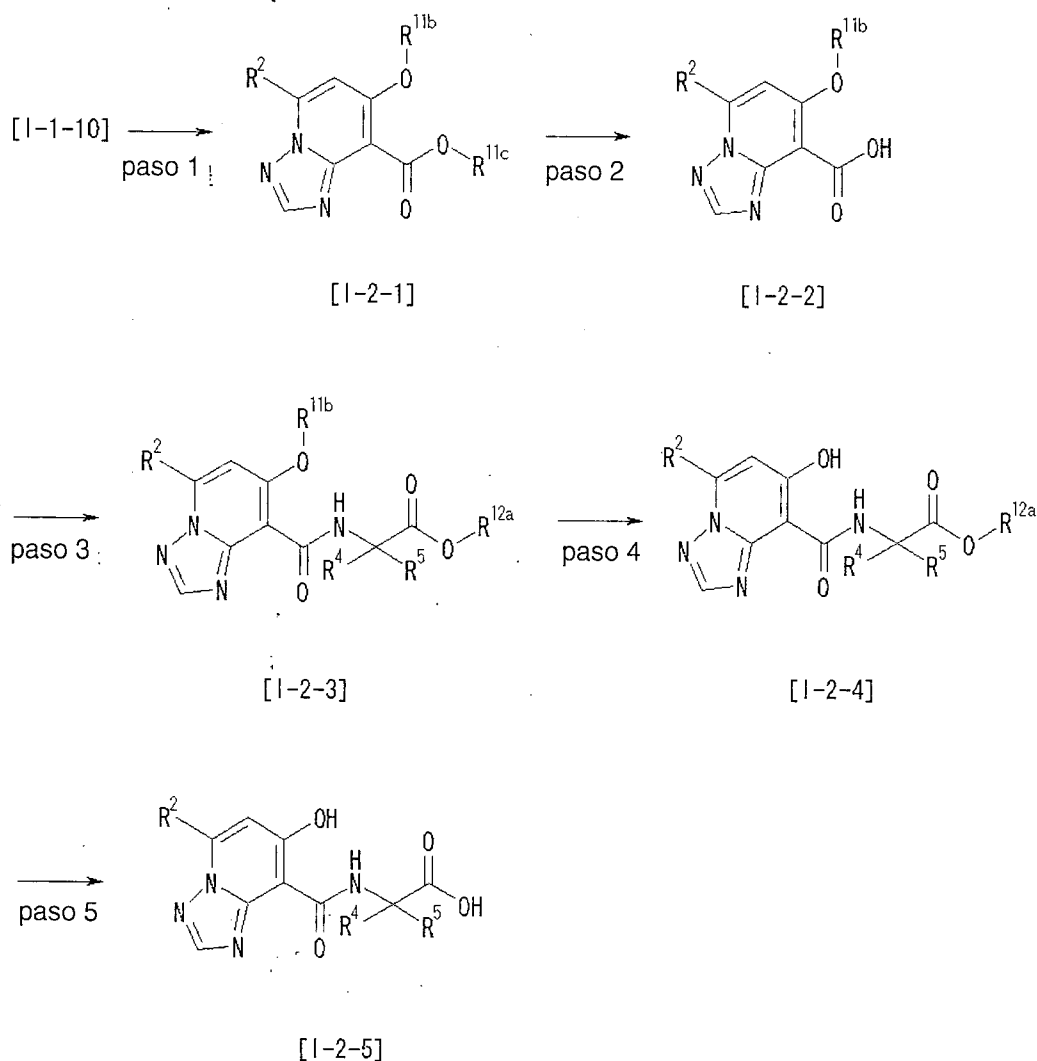
El compuesto [I-1-9] se puede obtener introduciendo un grupo protector en el grupo carboxilo del compuesto [I-1-8] de acuerdo con un método convencional. Por ejemplo, cuando el grupo protector es un grupo etilo, el compuesto [I-1-9] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [I-1-8] con N,N-dimetilformamida dietil acetal en condiciones de baja temperatura hasta calentamiento en cloroformo, cloruro de metileno, acetato de etilo, tolueno, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, 2-propanol, dimetil sulfóxido, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo y similares solos o una mezcla de solvente de los mismos

El paso 7 y el paso 8 se pueden omitir. En este caso, $R^{11a}=R^{11c}$

Paso 9

El compuesto [I-1-10] se puede obtener introduciendo un grupo saliente en el anillo de piridina del compuesto [I-1-9] de acuerdo con un método convencional. El compuesto disustituido [I-1-11] se puede obtener. Cuando el grupo saliente es un átomo de yodo, el compuesto [I-1-10] y el compuesto [I-1-11] se pueden obtener] mediante la reacción con un reactivo metálico orgánico tales como n-butillitio, sec-butillitio, litio diisopropilamida, litio bis(trimetilsilil)amida, bis(trimetilsilil)amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de potasio, amida de litio, amida de sodio, y similares en condiciones de baja temperatura en hexano, benceno, tolueno, 1,2-dimetoxietano, éter dietílico, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano y similares solos o una mezcla de solventes de los mismos para llevar a cabo la metalación, seguida de la reacción con yodo.

Método de producción I-2



donde R^{12a} es un grupo protector carboxilo tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo bencilo, un grupo ter-butilo y similares, y otros símbolos son como se definieron anteriormente. Incluso cuando R^2 de [I-2-1] a [I-2-4] es diferente de los sustituyentes definidos, se puede utilizar en la medida que el sustituyente definido se pueda obtener finalmente mediante la conversión del sustituyente apropiado.

Paso 1

El compuesto [I-2-1] se puede obtener introduciendo el sustituyente R^2 o un precursor del mismo en el compuesto [I-1-10] de acuerdo con un método convencional. Por ejemplo, cuando R^2 es un grupo butilo, el compuesto [I-2-1] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [I-1-10] con ácido butilborónico en condiciones de temperatura ambiente hasta calentamiento en presencia de un

catalizador de paladio tales como [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) dicloruro, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, bis(trifenilfosfina)paladio(II) dicloruro, paladio acetato-trifenilfosfina y similares y una base tales como acetato de potasio, carbonato de potasio, carbonato hidrógeno de potasio, carbonato hidrógeno de sodio, fosfato de potasio, trietilamina, diisopropiletilamina, fosfato de hidrógeno sodio, carbonato de cesio y similares, agregando una sal de plata necesaria tales como carbonato de plata, nitrato de plata, óxido de plata (I) y similares en hexano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, agua y similares solos o una mezcla de solvente de los mismos.

Paso 2

El compuesto [I-2-2] se puede obtener removiendo el grupo protector carboxilo del compuesto [I-2-1] de la misma manera que en el método de producción I-1, paso 7.

Paso 3

El compuesto [I-2-3] se puede obtener condensando el compuesto [I-2-2] con un derivado de glicina representado por $H_2NC(R^4)(R^5)COOR^{12a}$ de acuerdo con un método convencional. Por ejemplo, el compuesto [I-2-3] se puede obtener condensando el compuesto [I-2-2] con un derivado de glicina representado por $H_2NC(R^4)(R^5)COOR^{12a}$ en condiciones de baja temperatura hasta calentamiento en presencia de un agente de condensación tales como dicitclohexilcarbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida o una sal de los mismos, difenilfosforil azida y similares y, según sea necesario, N-hidroxisuccinimida, 1-hidroxibenzotriazol, dimetilaminopiridina y similares y, según sea necesario, agregar una base tales como carbonato de potasio, carbonato hidrógeno de sodio, carbonato de cesio, trietilamina, diisopropiletilamina, morfolina, piridina y similares en un solvente tales como N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, tetrahidrofurano, cloroformo, acetato de etilo, cloruro de metileno, tolueno y similares.

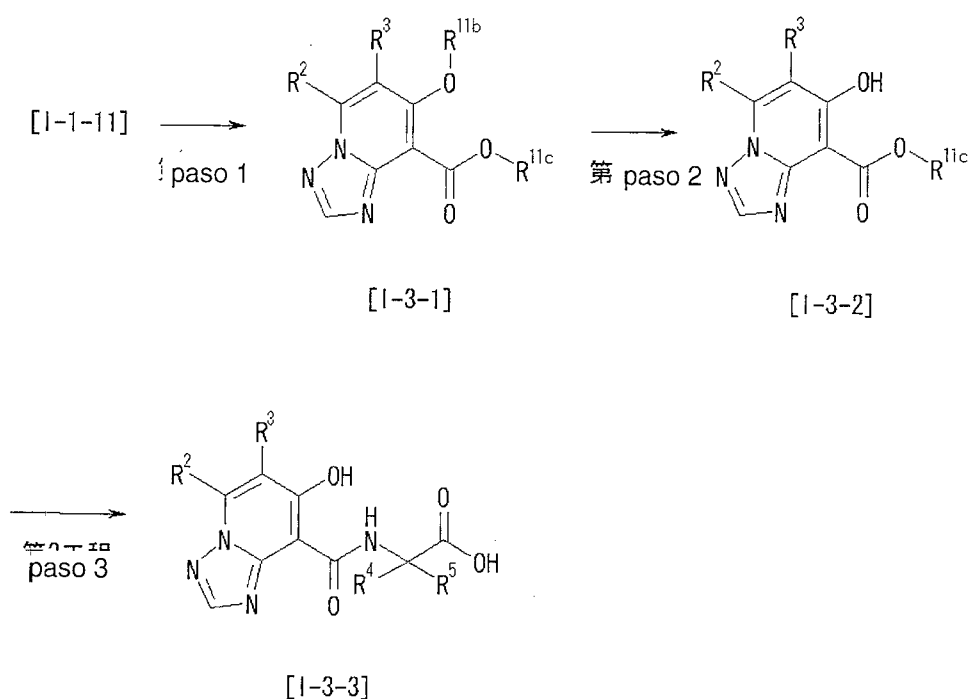
Paso 4

El compuesto [I-2-4] se puede obtener removiendo el grupo protector hidroxilo R^{11b} del compuesto [I-2-3] de acuerdo con un método convencional. Por ejemplo, cuando R^{11b} es un grupo bencilo, el compuesto [I-2-4] se puede obtener por hidrogenación en condiciones de temperatura ambiente hasta calentamiento en una atmósfera de hidrógeno a presión normal en condiciones de presurización en presencia de un catalizador tales como carbono de paladio, hidróxido de paladio, óxido de platino, carbono de platino, níquel Raney y similares en hexano, metanol, etanol, 2-propanol, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetato de etilo, ácido acético, agua y similares solos o una mezcla de solvente de los mismos.

Paso 5

El compuesto [I-2-5] se puede obtener de la misma manera que en el método de producción I-1, paso 7, removiendo el grupo protector carboxilo del compuesto [I-2-4].

Método de producción I-3



donde incluso cuando R^2 y R^3 de [I-3-1] y [I-3-2] son diferentes de los sustituyentes definidos, se pueden utilizar en la medida que los sustituyentes definidos pueden finalmente obtenerse por la conversión del sustituyente apropiada, y otros símbolos son como se definieron anteriormente.

Paso 1

El compuesto [I-3-1] se puede obtener introduciendo los sustituyentes R^2 y R^3 o un precursor del mismo en el compuesto [I-1-11] de la misma manera que en el método de producción I-2, paso 1. Por ejemplo, cuando un grupo alquenilo se introduce como precursor de R^2 y R^3 , el compuesto [I-3-1] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [I-1-11] con ácido alquenilborónico de la misma manera que en el método de producción I-2, paso 1.

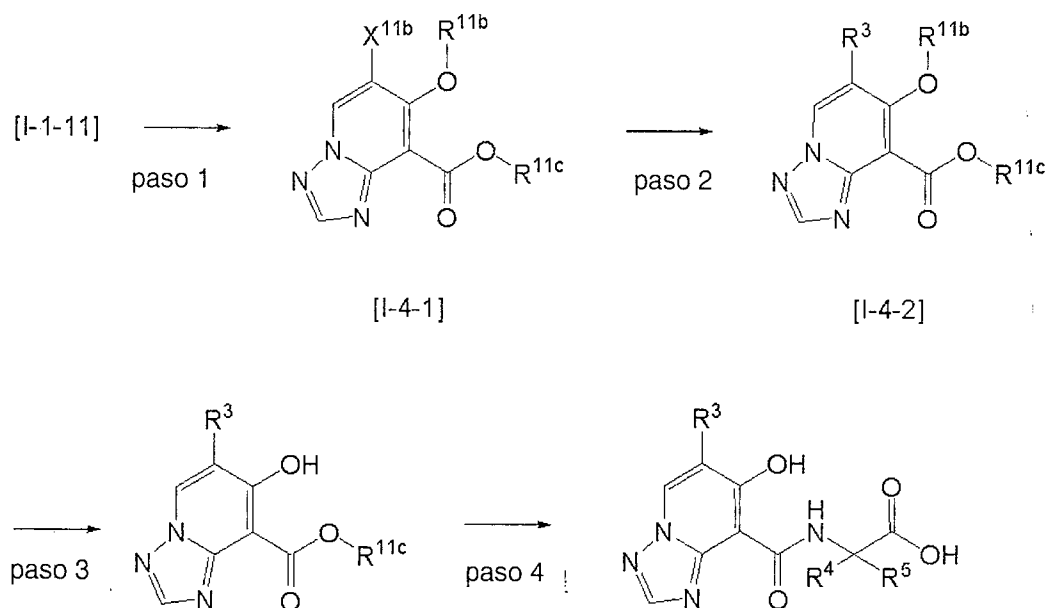
Paso 2

El compuesto [I-3-2] se puede obtener por la desprotección de R^{11b} del compuesto [I-3-1] de la misma manera que en el método de producción I-2, paso 4.

Paso 3

El compuesto [I-3-3] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [I-3-2] con un derivado de glicina representado por $H_2NC(R^4)(R^5)COOH$. Por ejemplo, el compuesto [I-3-3] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [I-3-2] con una sal de sodio del derivado de glicina en condiciones de baja temperatura hasta calentamiento en hexano, cloroformo, cloruro de metileno, tolueno, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, 2-propanol, 2-metoxietanol, dimetil sulfóxido, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, agua y similares solos o una mezcla de solvente de los mismos.

Método de producción I-4



donde incluso cuando R^3 de [I-4-2] y $[I-4-4]$ son diferentes de los sustituyentes definidos, se pueden utilizar en la medida que los sustituyentes definidos pueden finalmente obtenerse por la conversión del sustituyente apropiada, y otros símbolos son como se definieron anteriormente.

Paso 1

El compuesto [I-4-1] se puede obtener agitando el compuesto [I-1-11] en condiciones de baja temperatura hasta calentamiento en presencia de un catalizador de paladio tales como [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) dicloruro, tetrakis (trifenilfosfina)paladio, bis(trifenilfosfina)paladio(II) dicloruro, paladio acetato-trifenilfosfina y similares y un agente reductor tales como tri-n-butilestaño hidruro y similares en hexano, cloroformo, cloruro de metileno, acetato de etilo, benceno, tolueno, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, acetonitrilo, agua y similares solos o una mezcla de solvente de los mismos.

Paso 2

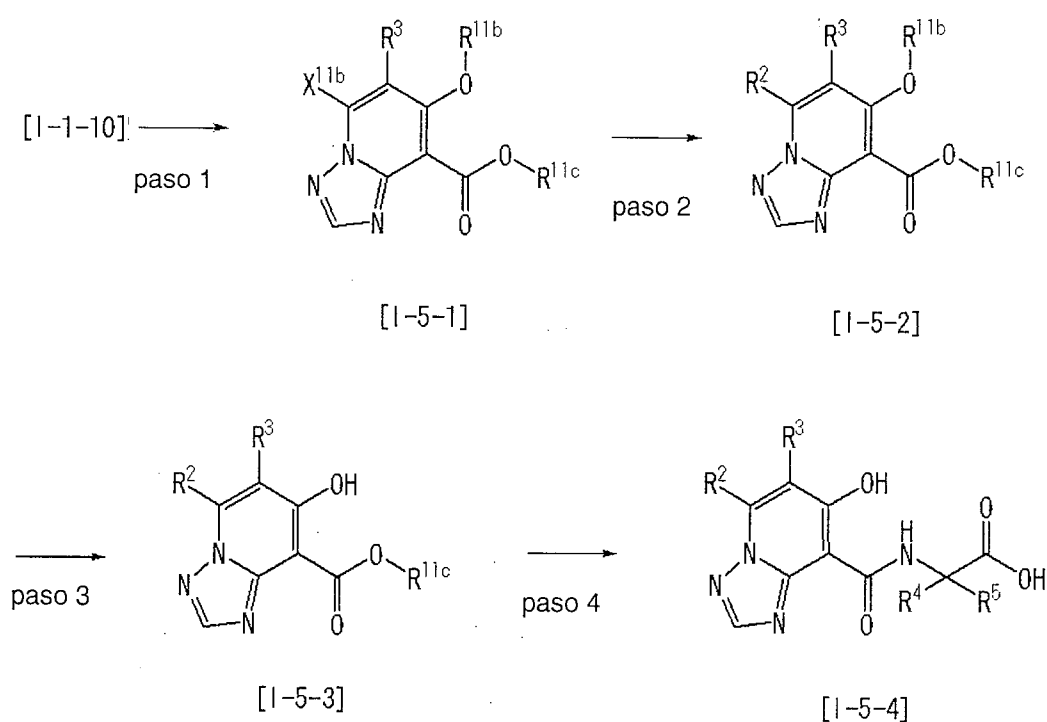
El compuesto [I-4-2] se puede obtener por la sustitución de X^{11b} del compuesto [I-4-1] con R^3 o un precursor del mismo de la misma manera que en el método de producción I-2, paso 1.

Paso 3

El compuesto [I-4-3] se puede obtener por la desprotección de R^{11b} del compuesto [I-4-2] de la misma manera que en el método de producción I-2, paso 4.

Paso 4

El compuesto [I-4-4] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [I-4-3] con un derivado de glicina representado por $H_2NC(R^4)(R^5)COOH$ o una sal con una especie metálica del mismo de la misma manera que en el método de producción I-3, paso 3.

Método de producción I-5

donde cada símbolo es como se definió anteriormente.

Paso 1

El compuesto [I-5-1] se puede obtener introduciendo el sustituyente R^3 en el compuesto [I-1-10] de acuerdo con un método convencional. Por ejemplo, cuando R^3 es un grupo cloro, el compuesto [I-5-1] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [I-1-10] con un agente de clorinación tal como hexacloroetano y similar en condiciones de baja temperatura en presencia de un reactivo metálico orgánico tales como n-butilitio, litio hexametil disilazida, bis(trimetilsilil)amida de sodio, hexametil disilazida de potasio, diisopropilamida de litio, ter-butoxido y similares en hexano,

benceno, tolueno, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano y similares solos o una mezcla de solvente de los mismos.

Paso 2

El compuesto [I-5-2] se puede obtener sustituyendo el sustituyente X^{11b} del compuesto [I-5-1] con el sustituyente R^2 o un precursor del mismo de la misma manera que en el método de producción I-2, paso 1.

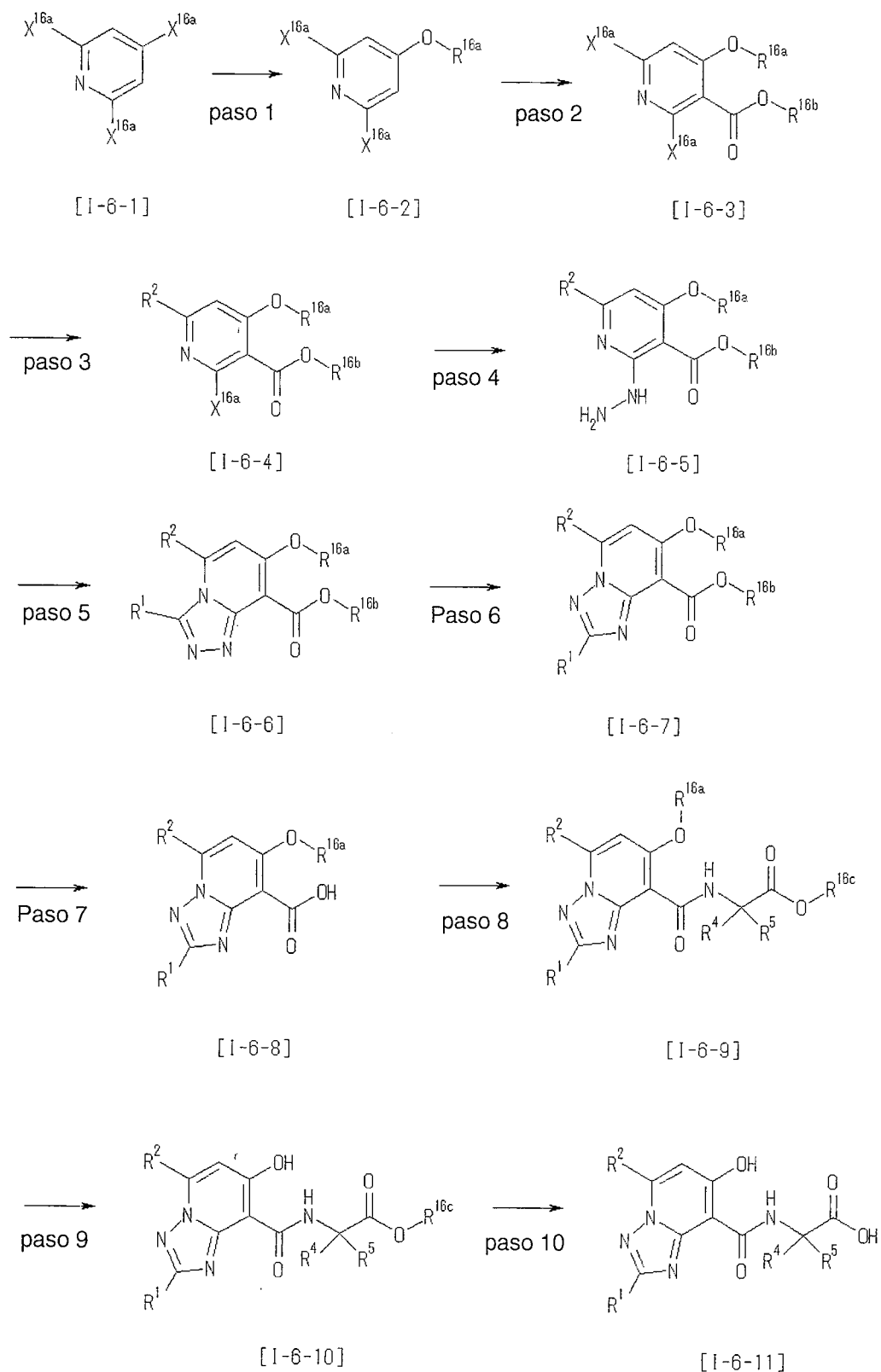
Paso 3

El compuesto [I-5-3] se puede obtener por la desprotección de R^{11b} del compuesto [I-5-2] de la misma manera que en el método de producción I-2, paso 4.

Paso 4

El compuesto [I-5-4] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [I-5-3] con un derivado de glicina representado por $H_2NC(R^4)(R^5)COOH$ o una sal con una especie metálica del mismo de la misma manera que en el método de producción I-3, paso 3.

Método de producción I-6



donde R^{16a} es un grupo protector hidroxilo tales como un grupo acetilo, un grupo bencilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo trimetilsililo, un grupo trietilsililo, un grupo ter-butildimetilsililo, un grupo triisopropilsililo, un grupo ter-butildifenilsililo y similares, R^{16b} y R^{16c} son cada uno de ellos un grupo protector

carboxilo tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo bencilo, un grupo terbutilo y similares, X^{16a} es un átomo de halógeno tal como un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo y similares, o un grupo saliente tales como un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo metanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, y similares, y otros símbolos son como se definieron anteriormente. Incluso cuando R^2 de [1-6-4] a [1-6-10] son diferentes de los sustituyentes definidos, se pueden utilizar en la medida que los sustituyentes definidos se puedan obtener finalmente mediante la conversión del sustituyente apropiado.

Paso 1

El compuesto [I-6-2] se puede obtener introduciendo un grupo hidroxilo protegido por un grupo protector R^{16a} en el compuesto [I-6-1] de la misma manera que en el método de producción I-1, paso 3.

Paso 2

El compuesto [I-6-3] se puede obtener introduciendo un grupo carboxilo protegido por un grupo protector R^{16b} en el compuesto [I-6-2] de la misma manera que en el método de producción I-1, paso 1.

Paso 3

El compuesto [I-6-4] se puede obtener introduciendo el sustituyente R^2 o un precursor del mismo en el compuesto [I-6-3] de la misma manera que en el método de producción I-2, paso 1.

Paso 4

El compuesto [I-6-5] se puede obtener a partir del compuesto [I-6-4] de la misma manera que en el método de producción I-1, paso 4.

Paso 5

El compuesto [I-6-6] se puede obtener a partir del compuesto [I-6-5] de la misma manera que en el método de producción I-1, paso 5.

Paso 6

El compuesto [I-6-7] se puede obtener a partir del compuesto [I-6-6] de la

misma manera que en el método de producción I-1, paso 6.

Paso 7

El compuesto [I-6-8] se puede obtener removiendo el grupo protector carboxilo del compuesto [I-6-7] de la misma manera que en el método de producción I-1, paso 7.

Paso 8

El compuesto [I-6-9] se puede obtener condensando el compuesto [I-6-8] con un derivado de glicina representado por $\text{H}_2\text{NC}(\text{R}^4)(\text{R}^5)\text{COOR}^{16\text{c}}$ de la misma manera que en el método de producción I-2, paso 3.

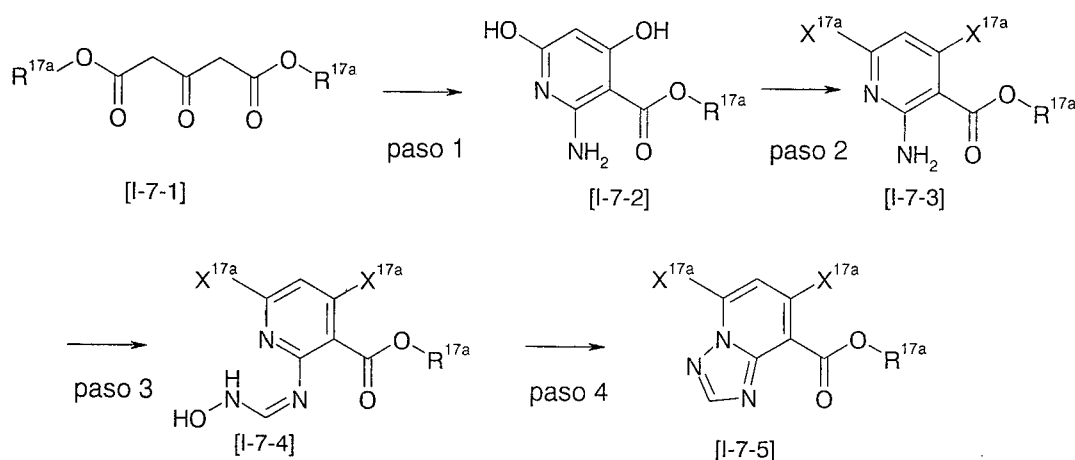
Paso 9

El compuesto [I-6-10] se puede obtener removiendo el grupo protector hidroxilo $\text{R}^{16\text{a}}$ del compuesto [I-6-9] de la misma manera que en el método de producción I-2, paso 4.

Paso 10

El compuesto [I-6-11] se puede obtener removiendo el grupo protector carboxilo del compuesto [I-6-10] de la misma manera que en el método de producción I-1, paso 7.

Método de producción I-7



donde $\text{R}^{17\text{a}}$ es un grupo protector carboxilo tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo bencilo, un grupo ter-butilo y similares, $\text{X}^{17\text{a}}$ es un átomo de

halógeno tales como un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo y similares o un grupo saliente tales como un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo metanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, y similares.

Paso 1

El compuesto [I-7-2] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [I-7-1] con cianamida en presencia de un reactivo metálico orgánico tal como acetilacetato de níquel (II) y similar en condiciones de baja temperatura hasta calentamiento en hexano, acetato de etilo, cloroformo, cloruro de metileno, tolueno, 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, 2-propanol, dimetil sulfóxido, N,N-dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidona, acetonitrilo, agua y similares solos o una mezcla de solvente de los mismos.

Paso 2

El compuesto [I-7-3] se puede obtener convirtiendo el grupo hidroxilo del compuesto [I-7-2] en un grupo saliente de acuerdo con un método convencional. Por ejemplo, cuando el grupo saliente X^{17a} es un átomo de cloro, el compuesto [I-7-3] se puede obtener clorando el compuesto [I-7-2] con cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, trifosgeno, pentacloruro de fósforo, oxiclورو de fósforo y similares en condiciones de baja temperatura hasta calentamiento en hexano, acetato de etilo, acetona, cloroformo, cloruro de metileno, tolueno, 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, 2-propanol, dimetil sulfóxido, N,N-dimetilformamida, 2-pirrolidona, acetonitrilo, y similares solos o una mezcla de solvente de los mismos o sin solvente en presencia, donde sea necesario, una base tales como trietilamina, piridina, 4-(dimetilamino)piridina, N-metilmorfolina, diisopropiletilamina, tetrametiletilendiamina y similares y, donde sea necesario, N,N-dimetilformamida.

Paso 3

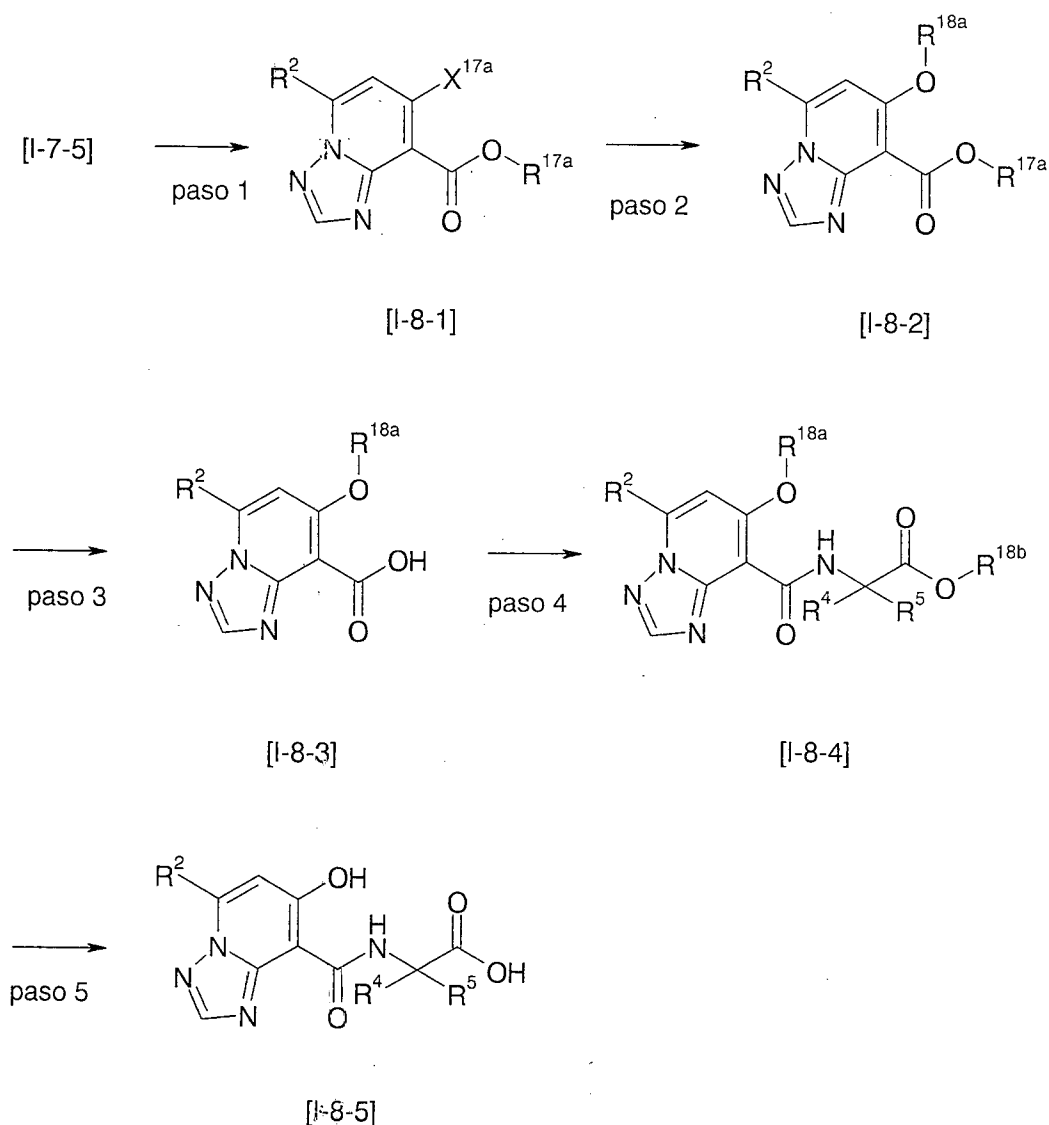
El compuesto [I-7-4] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [I-7-3] con N,N-dimetilformamida dialquil acetal en condiciones de baja temperatura hasta calentamiento en acetato de etilo, cloroformo, tolueno, 1,4-dioxano,

tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, 2-propanol, dimetil sulfóxido, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, y similares solos o una mezcla de solvente de los mismos, y a continuación con hidroxilamina o un clorhidrato del mismo.

Paso 4

El compuesto [I-7-5] se puede obtener sometiendo el compuesto [I-7-4] a una reacción deshidratante utilizando ácido polifosfórico, cloruro de tionilo, oxiclورو de fósforo, cloruro de p-toluenosulfonilo, anhídrido acético, cloruro de acetilo, anhídrido trifluoroacético y similares en condiciones de baja hasta alta temperatura en hexano, acetato de etilo, acetona, cloroformo, tolueno, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, dimetil sulfóxido, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, y similares solos o una mezcla de solvente de los mismos.

Método de producción I-8



donde R^{18a} es un grupo protector hidroxilo tales como un grupo acetilo, un grupo bencilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo trimetilsililo, un grupo trietilsililo, un grupo ter-butildimetilsililo, un grupo triisopropilsililo, un grupo ter-butildifenilsililo y similares, R^{18b} es un grupo protector carboxilo tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo bencilo, un grupo ter-butilo y similares, y otros símbolos son como se definieron anteriormente.

Paso 1

El compuesto [I-8-1] se puede obtener introduciendo el sustituyente R^2 o un precursor del mismo en el compuesto [I-7-5] de acuerdo con un método convencional de la misma manera que en el método de producción I-2, paso 1.

Paso 2

El compuesto [I-8-2] se puede obtener introduciendo un grupo hidroxilo protegido por un grupo protector representado por R^{18a} en el compuesto [I-8-1]. Por ejemplo, cuando se introduce un grupo hidroxilo protegido por un grupo metilo, el compuesto [I-8-2] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [I-8-1] con metóxido de sodio en condiciones de baja temperatura hasta calentamiento en hexano, dimetil sulfóxido, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, metanol, agua y similares solos o una mezcla de solvente de los mismos, o con una base tales como trietilamina, ter-butóxido de potasio, carbonato de potasio, hidruro de sodio, n-butilitio, diisopropilamida de litio y similares en condiciones de baja temperatura hasta calentamiento en metanol solos o una mezcla de solvente de los mismos con hexano, dimetil sulfóxido, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno y similares.

Paso 3

El compuesto [I-8-3] se puede obtener removiendo el grupo protector carboxilo del compuesto [I-2-2] de la misma manera que en el método de producción I-1, paso 7.

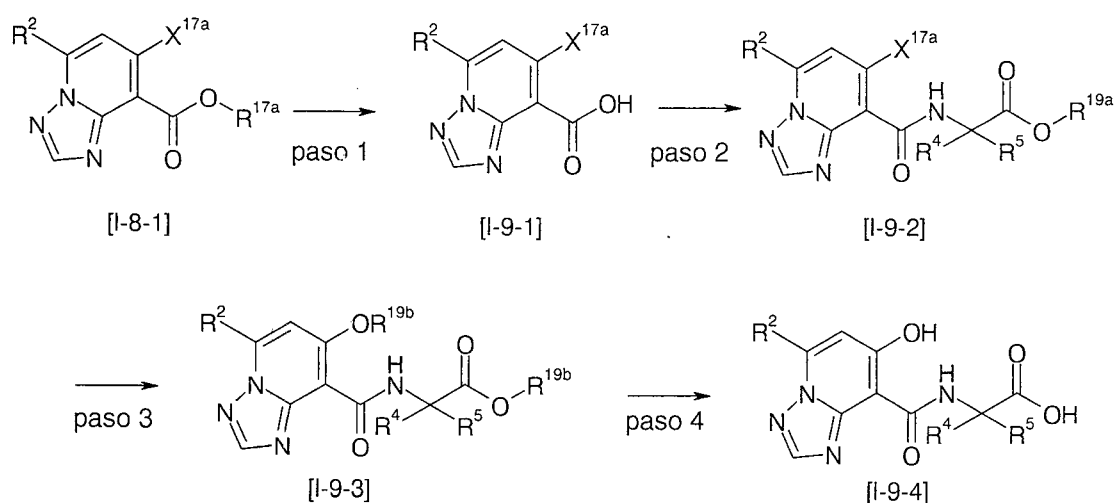
Paso 4

El compuesto [I-8-4] se puede obtener condensando el compuesto [I-8-3] con un derivado de glicina representado por $\text{H}_2\text{NC}(\text{R}^4)(\text{R}^5)\text{COOR}^{18\text{b}}$ de la misma manera que en el método de producción I-2, paso 3.

Paso 5

El compuesto [I-8-5] se puede obtener removiendo el grupo protector hidroxilo $\text{R}^{18\text{a}}$ y el grupo protector carboxilo $\text{R}^{18\text{b}}$ del compuesto [I-8-4] de acuerdo con un método convencional. Por ejemplo, cuando $\text{R}^{18\text{a}}$ es un grupo metilo y $\text{R}^{18\text{b}}$ es un grupo ter-butilo, el compuesto [I-8-5] se puede obtener agitando el compuesto [I-8-4] en condiciones de temperatura ambiente hasta calentamiento en presencia de un ácido tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, trifluoruro borónico, complejo trifluoruro borónico-éter dietílico, tricloruro borónico, tribromuro borónico, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, y similares en hexano, acetato de etilo, acetona, cloroformo, cloruro de metileno, acetato de etilo, tolueno, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, isopropanol, dimetil sulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo, ácido acético, agua y similares solos o una mezcla de solvente de los mismos.

Método de producción I-9



donde $\text{R}^{19\text{a}}$ es un grupo protector hidroxilo tales como un grupo metilo, un

grupo etilo, un grupo bencilo, un grupo ter-butilo y similares, R^{19b} es una especie metálica que forma una sal con ácido carboxílico o fenol, tales como litio, sodio, calcio, etc. y otros símbolos son como se definieron anteriormente.

Paso 1

El compuesto [I-9-1] se puede obtener removiendo el grupo protector carboxilo del compuesto [I-8-1] de la misma manera que en el método de producción I-1, paso 7.

Paso 2

El compuesto [I-9-2] se puede obtener condensando el compuesto [I-9-1] con un derivado de glicina representado por $H_2NC(R^4)(R^5)COOR^{19a}$ de la misma manera que en el método de producción I-2, paso 3.

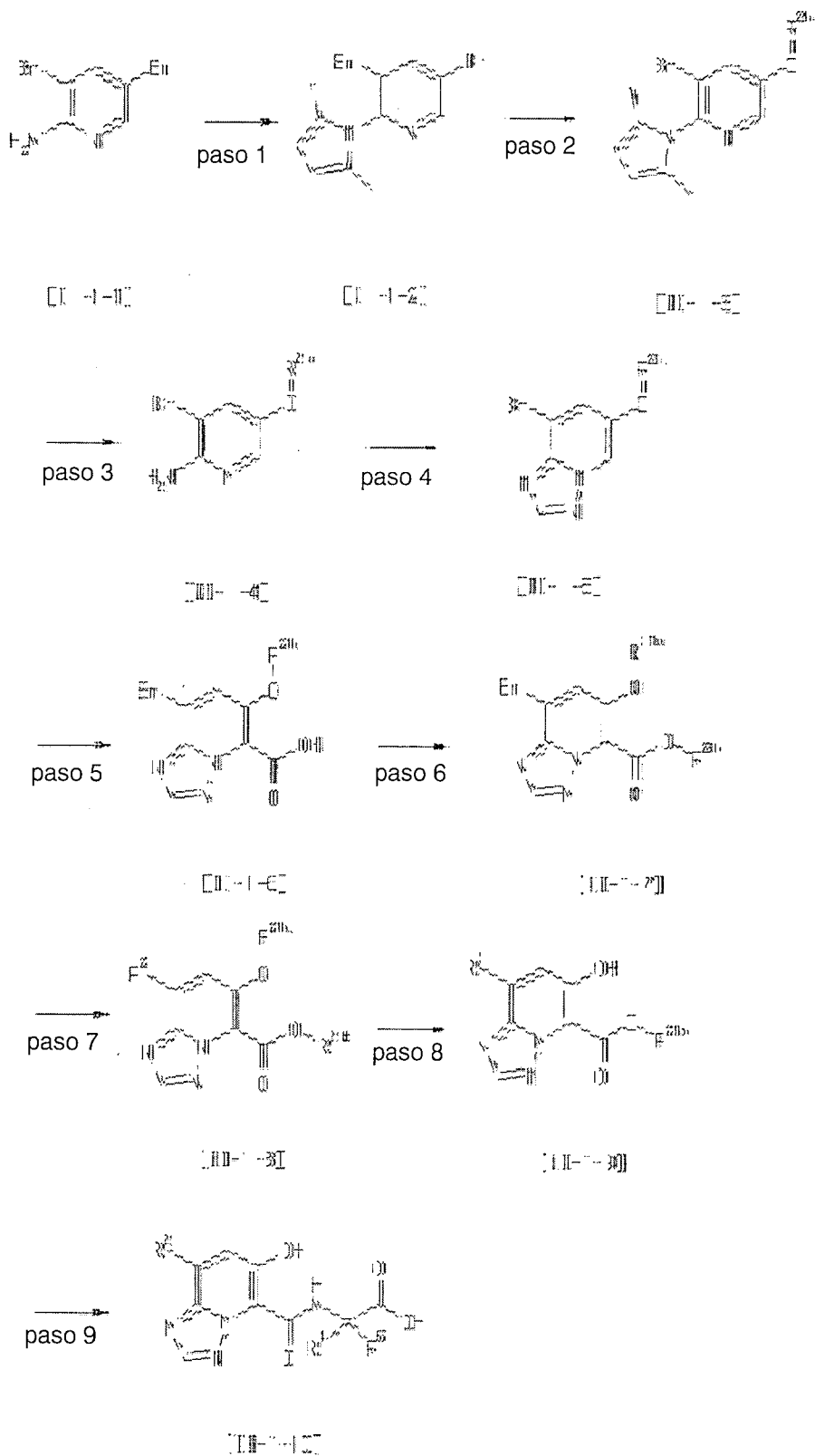
Paso 3

El compuesto [I-9-3] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [I-9-2] con una base. Por ejemplo, cuando R^{19b} es sodio, el compuesto [I-9-3] se puede producir haciendo reaccionar el compuesto [I-9-2] con hidróxido de sodio en condiciones de temperatura ambiente hasta calentamiento en dimetil sulfóxido, N,N-dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, metanol, etanol, 2-propanol, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, agua y similares solos o una mezcla de solvente de los mismos.

Paso 4

El compuesto [I-9-4] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [I-9-3] con un ácido tales como ácido acético, p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, y similares en condiciones de temperatura baja hasta calentamiento en dimetil sulfóxido, N,N-dimetilformamida, acetona, acetonitrilo, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, metanol, etanol, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, agua y similares solos o una mezcla de solvente de los mismos.

Método de producción II-1



donde R^{21a} es un grupo protector hidroxilo tales como un grupo bencilo, un grupo acetilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo trimetilsililo, un grupo trietilsililo, un grupo ter-butildimetilsililo, un grupo triisopropilsililo, un grupo ter-butildifenilsililo y similares, R^{21b} es un grupo protector carboxilo tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo bencilo, un grupo ter-butilo y similares, y otros símbolos

son como se definieron anteriormente. Incluso cuando R^2 de [II-1-8-4] a [II-1-9] son diferentes de los sustituyentes definidos, se pueden utilizar en la medida que los sustituyentes definidos se puedan obtener finalmente mediante la conversión del sustituyente apropiado.

Paso 1

El compuesto [II-1-2] se puede obtener mediante la reacción con [II-1-1] con 2,5-hexanodiona en condiciones de baja temperatura hasta calentamiento en presencia de un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, trifluoruro borónico, tricloruro borónico, tribromuro borónico, tricloruro de aluminio, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido acético, ácido trifluoroacético y similares en hexano, cloroformo, cloruro de metileno, acetato de etilo, metanol, etanol, 2-propanol, tolueno, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dimetil sulfóxido, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, agua y similares solos o una mezcla de solvente de los mismos.

Paso 2

El compuesto [II-1-3] se puede obtener introduciendo un grupo hidroxilo protegido por un grupo protector representado por R^{21a} en el compuesto [II-1-2] de la misma manera que en el método de producción I-1, paso 3.

Paso 3

El compuesto [II-1-4] se puede obtener agitando el compuesto [II-1-3] en condiciones de baja temperatura hasta calentamiento en presencia de una base tales como trietilamina, ter-butóxido de potasio, carbonato de potasio, hidruro de sodio, diisopropilamida de litio y similares y cloruro de hidroxilamonio en metanol, etanol, 2-propanol, dimetil sulfóxido, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, agua y similares solos o una mezcla de solvente de los mismos.

Paso 4

El compuesto [II-1-4] se hace reaccionar con N,N-dimetilformamida dimetil acetal en condiciones de temperatura ambiente hasta calentamiento en acetato de etilo,

cloroformo, tolueno, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, 2-propanol, dimetil sulfóxido, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, y similares solos o una mezcla de solvente de los mismos para dar un compuesto que se hace reaccionar con hidroxilamina o una sal del mismo en presencia de una base tales como trietilamina, diisopropiletilamina, morfolina, piridina y similares en condiciones de baja temperatura hasta calentamiento en hexano, acetato de etilo, acetona, cloroformo, tolueno, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, 2-propanol, dimetil sulfóxido, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, y similares solos o una mezcla de solvente de los mismos, y se hace reaccionar con ácido polifosfórico o ácido hidroxilamina-O-sulfónico, por lo que se puede obtener el compuesto [II-1-5].

Paso 5

El compuesto [II-1-6] se puede obtener introduciendo un grupo carboxilo en el compuesto [II-1-5] de la misma manera que en el método de producción I-1, paso 1.

Paso 6

El compuesto [I-1-7] se puede obtener introduciendo un grupo protector R^{21b} en el grupo carboxilo del compuesto [II-1-6] de acuerdo con un método convencional. Por ejemplo, cuando R^{21b} es un grupo etilo, el compuesto [II-1-7] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [II-1-6] con N,N-dimetilformamida dietil acetal en condiciones de temperatura ambiente hasta calentamiento en hexano, cloroformo, cloruro de metileno, acetato de etilo, tolueno, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dimetil sulfóxido, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo y similares solos o una mezcla de solvente de los mismos.

Paso 7

El compuesto [II-1-8] se puede obtener introduciendo un sustituyente R^2 o un precursor del mismo en el compuesto [II-1-7] de acuerdo con un método convencional. Por ejemplo, cuando se introduce un grupo ter-butilacetileno el compuesto [II-1-8] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [II-1-7] con ter-

butilacetileno en condiciones de temperatura ambiente hasta calentamiento en presencia de un catalizador de paladio tales como [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) dicloruro, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, bis(trifenilfosfina)paladio (II) dicloruro, paladio acetato-trifenilfosfina y similares y una base tales como acetato de potasio, carbonato de potasio, carbonato hidrógeno de potasio, carbonato hidrógeno de sodio, fosfato de potasio, trietilamina, diisopropiletilamina, fosfato de hidrógeno sodio, carbonato de cesio y similares, y yoduro de cobre en hexano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, agua y similares solos o una mezcla de solvente de los mismos.

Paso 8

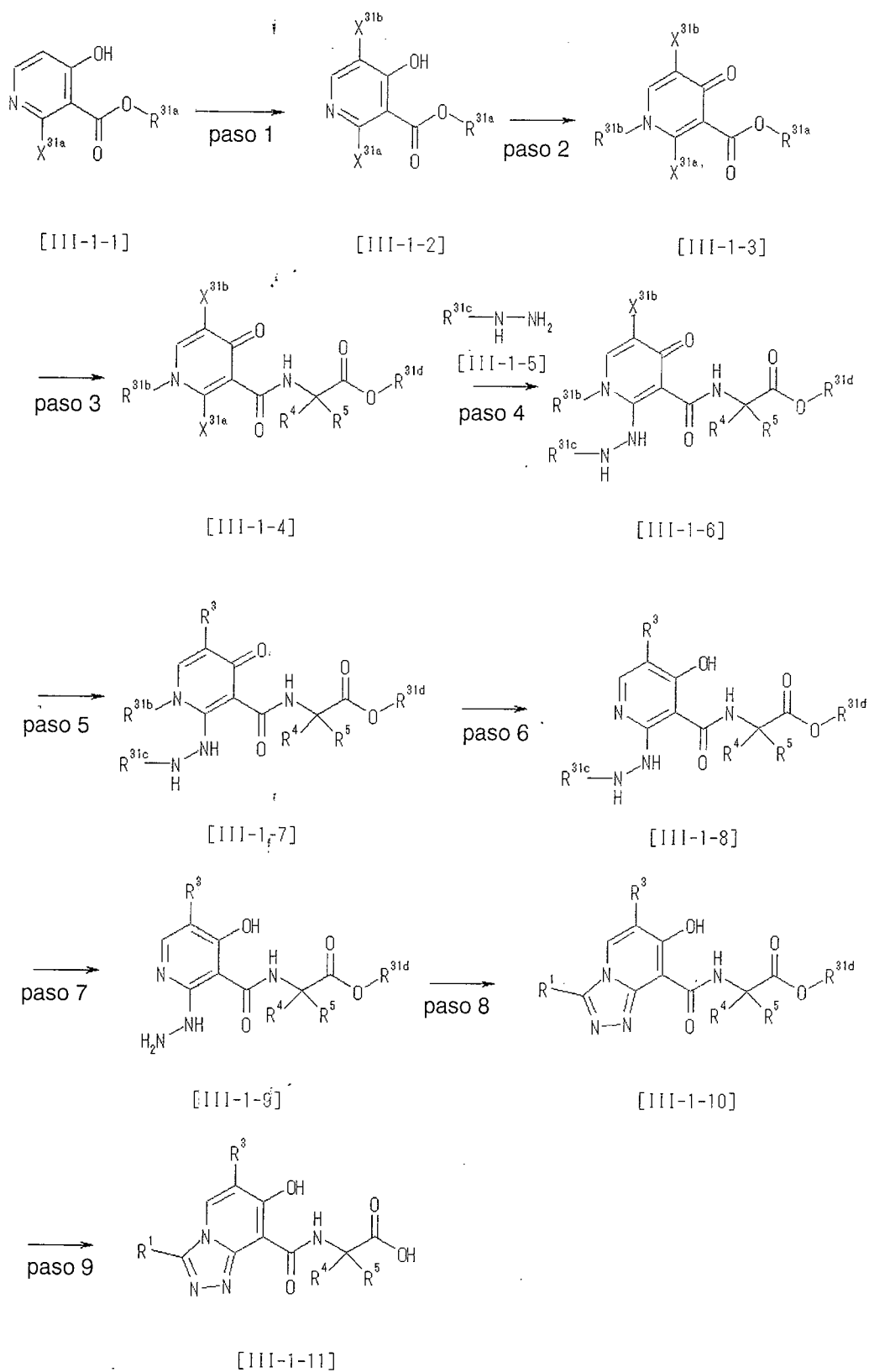
El compuesto [II-1-9] se puede obtener por la desprotección del grupo protector hidroxilo R^{21a} del compuesto [II-1-8] de la misma manera que en el método de producción I-2, paso 4.

Paso 9

El compuesto [II-1-10] se puede obtener a partir del compuesto [II-1-9] de la misma manera que en el método de producción I-3, paso 3.

En este método de producción, un método de producción cuando R^1 es un átomo de hidrógeno ha sido descrito. Cuando R^1 es el sustituyente antes mencionado y diferente de un átomo de hidrógeno, N,N-dimetilformamida dimetil acetal sustituido con un sustituyente deseado se puede utilizar en lugar de N,N-dimetilformamida dimetil acetal en el paso 4, y paso 5 y lo siguiente se puede realizar mediante un método similar al método que se describe en este método de producción.

Método de producción III-1



donde R^{31a} y R^{31d} son cada uno de ellos un grupo protector carboxilo tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo bencilo, un grupo ter-butilo y similares, R^{31b} y R^{31c} son cada uno de ellos un grupo protector amino tales como un grupo benciloxycarbonilo, un grupo ter-butoxicarbonilo, un grupo bencilo y similares, X^{31a} y X^{31b} son cada uno de ellos un átomo de halógeno tales como un átomo de flúor, un átomo de

cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo y similares, un grupo saliente tales como un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo metanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo y similares, y los otros símbolos son como se describieron anteriormente.

Paso 1

El compuesto [III-1-2] se puede obtener introduciendo un grupo saliente X^{31b} de acuerdo con un método convencional en el compuesto [III-1-1] que se obtuvo desprotegiendo R^{11b} del compuesto [I-1-4] de la misma manera que en el método de producción I-2, paso 4. Por ejemplo, cuando X^{31b} es un átomo de bromo, el compuesto [III-1-2] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [III-1-1] con bromo o N-bromosuccinimida en condiciones de baja temperatura hasta calentamiento en hexano, cloroformo, cloruro de metileno, acetato de etilo, tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, agua y similares solos o una mezcla de solvente de los mismos.

Paso 2

El compuesto [III-1-3] se puede obtener introduciendo R^{31b} en el compuesto [III-1-2] de acuerdo con un método convencional. Por ejemplo, cuando R^{31b} es un grupo bencilo, el compuesto [III-1-3] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [III-1-2] con cloruro de bencilo o bromuro de bencilo en presencia de una base tales como carbonato de potasio, ter-butoxido de potasio, hidruro de sodio, carbonato de cesio y similares en acetato de etilo, cloroformo, tolueno, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dimetil sulfóxido, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, agua y similares solos o una mezcla de solvente de los mismos.

Paso 3 y Paso 4

El [III-1-6] se puede obtener desprotegiendo R^{31a} del compuesto [III-1-3] de la misma manera que en el método de producción I-1, paso 7, convirtiendo el compuesto en cloruro ácido de acuerdo con un método convencional, haciendo reaccionar el cloruro ácido con un derivado de glicina representado por $H_2NC(R^4)(R^5)COOR^{31d}$ en presencia de una base tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina y similares en condiciones de baja temperatura hasta calentamiento en hexano, cloroformo, cloruro de metileno, acetato de

etilo, tolueno, tetrahidrofurano, y similares solos o una mezcla de solvente de los mismos para dar el compuesto [III-1-4], haciendo reaccionar el compuesto con el compuesto [III-1-5] en condiciones de baja temperatura hasta calentamiento en presencia de una base tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina y similares en hexano, cloroformo, cloruro de metileno, acetato de etilo, tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, agua y similares solos o una mezcla de solvente de los mismos.

Paso 5

El compuesto [III-1-7] se puede obtener a partir del compuesto [III-1-6] de la misma manera que en el método de producción I-2, paso 1.

Paso 6

El compuesto [III-1-8] se puede obtener por la desprotección de R^{31b} del compuesto [III-1-7] de la misma manera que en el método de producción I-2, paso 4.

Paso 7

El compuesto [III-1-9] se puede obtener removiendo el grupo protector amino R^{31c} del compuesto [III-1-8] de acuerdo con un método convencional. Por ejemplo, cuando R^{31c} es un grupo ter-butoxicarbonilo, el compuesto [III-1-9] se puede obtener agitando en condiciones de baja temperatura hasta temperatura ambiente en presencia de un ácido tales como cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético y similares en hexano, cloroformo, cloruro de metileno, acetato de etilo, tolueno, metanol, etanol, 2-propanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, agua y similares solos o una mezcla de solvente de los mismos.

Paso 8

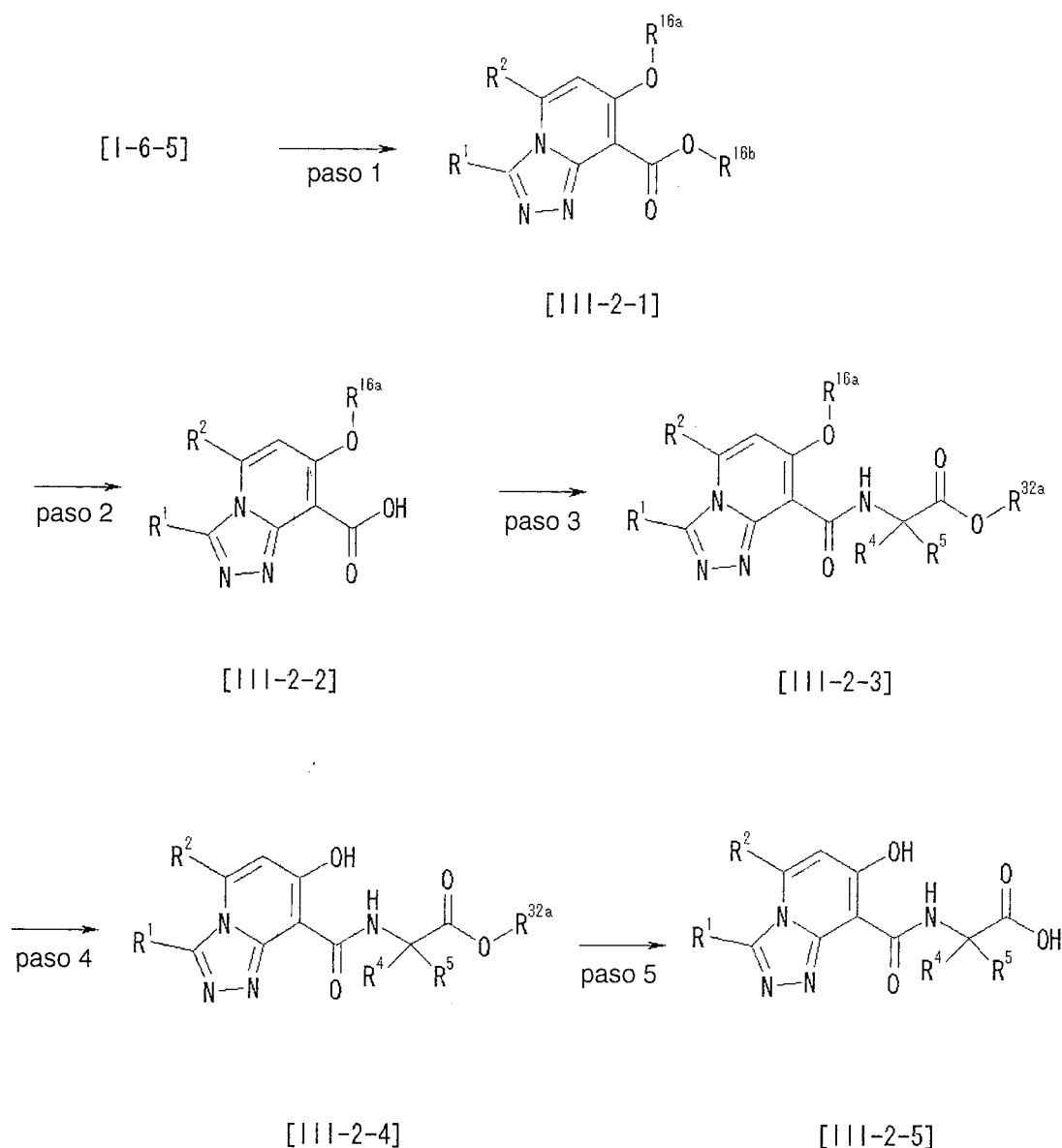
El compuesto [III-1-10] se puede obtener a partir del compuesto [III-1-9] de la misma manera que en el método de producción I-1, paso 5.

Paso 9

El compuesto [III-1-11] se puede obtener removiendo el grupo protector

carboxilo del compuesto [III-1-10] de la misma manera que en el método de producción I-1, paso 7.

Método de producción III-2



donde R^{32a} es un grupo protector carboxilo tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo bencilo, un grupo ter-butilo y similares, y otros símbolos son como se definieron anteriormente.

Paso 1

El compuesto [III-2-1] se puede obtener a partir del compuesto [I-6-5] de la misma manera que en el método de producción I-1, paso 5.

Paso 2

El compuesto [III-2-2] se puede obtener removiendo el grupo protector carboxilo del compuesto [III-2-1] de la misma manera que en el método de producción I-1, paso 7.

Paso 3

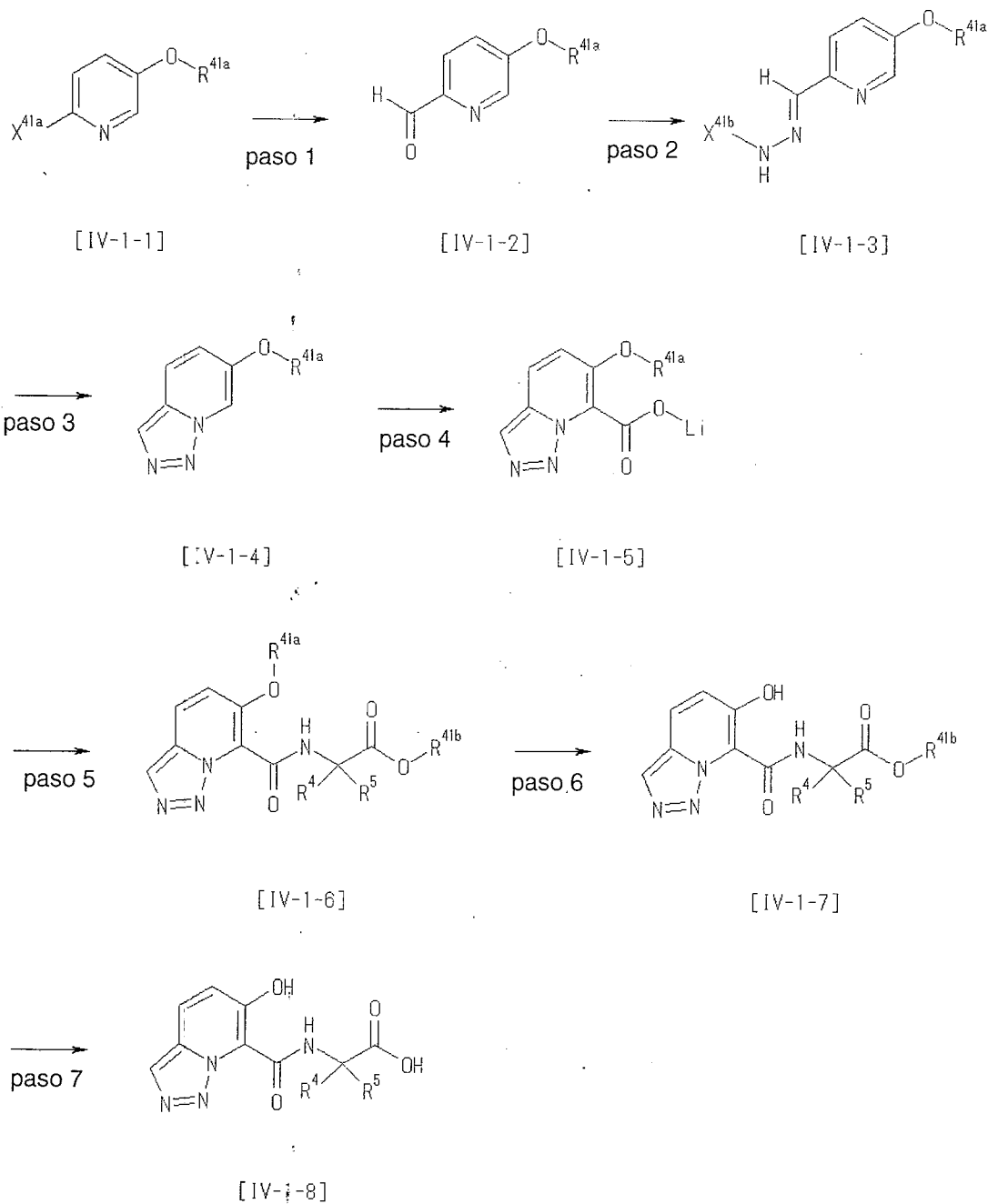
El compuesto [III-2-3] se puede obtener condensando el compuesto [III-2-2] con un derivado de glicina representado por $\text{H}_2\text{NC}(\text{R}^4)(\text{R}^5)\text{COOR}^{32a}$ de la misma manera que en el método de producción I-2, paso 3.

Paso 4

El compuesto [III-2-4] se puede obtener por la desprotección de R^{16a} del compuesto [III-2-3] de la misma manera que en el método de producción I-2, paso 4.

Paso 5

El compuesto [III-2-5] se puede obtener removiendo el grupo protector carboxilo del compuesto [III-2-4] de la misma manera que en el método de producción I-1, paso 7.

Método de producción IV-1

donde R^{41a} es un grupo protector hidroxilo tales como un grupo acetilo, un grupo bencilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo trimetilsililo, un grupo trietilsililo, un grupo ter-butildimetilsililo, un grupo triisopropilsililo, un grupo ter-butildifenilsililo y similares, R^{41b} es un grupo protector carboxilo tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo bencilo, un grupo ter-butilo y similares, X^{41a} y X^{41b} son cada uno de ellos un átomo de halógeno tales como un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo y similares, un grupo saliente tales como un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo metanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo metanosulfonilo y similares, y otros símbolos son como se definieron anteriormente.

Paso 1

El compuesto [IV-1-2] se puede obtener convirtiendo el grupo saliente X^{41a} del compuesto [IV-1-1] en un grupo formilo de acuerdo con un método convencional. El compuesto [IV-1-2] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [IV-1-1] con un reactivo metálico orgánico tales como n-butillitio, sec-butillitio, litio diisopropilamida, litio bis(trimetilsilil)amida, bis(trimetilsilil)amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de potasio, amida de litio, amida de sodio, y similares en condiciones de baja temperatura en hexano, benceno, tolueno, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano y similares solos o una mezcla de solventes de los mismos, y a continuación con N,N-dimetilformamida.

Paso 2 y Paso 3

El compuesto [IV-1-4] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [IV-1-2] con hidrazina que tiene un grupo saliente X^{41b} en condiciones de temperatura ambiente hasta calentamiento en acetato de etilo, cloroformo, tolueno, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, isopropanol, dimetil sulfóxido, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo y similares solos o una mezcla de solvente de los mismos, a continuación agregando una base tales como morfolina, piperidina, pirrolidina y similares, y agitando la mezcla.

Paso 4

El compuesto [IV-1-5] se puede obtener a partir del compuesto [V-1-4] de la misma manera que en el método de producción I-1, paso 1.

Paso 5

El compuesto [IV-1-6] se puede obtener condensando el compuesto [IV-1-5] con un derivado de glicina de la misma manera que en el método de producción I-2, paso 3.

Paso 6

El compuesto [IV-1-7] se puede obtener por la desprotección de R^{41a} del compuesto [IV-1-6] de la misma manera que en el método de producción I-2, paso 4.

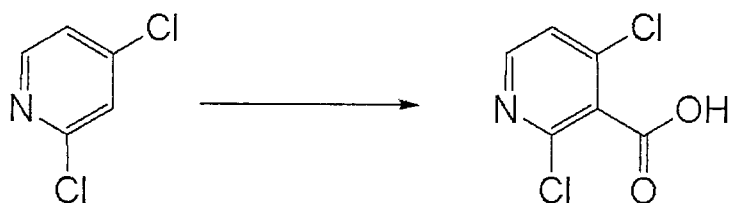
Paso 7

El compuesto [VI-1-8] se puede obtener removiendo el grupo protector carboxilo del compuesto [IV-1-7] de la misma manera que en el método de producción I-1, paso 7.

En este método de producción, un método de producción cuando R^1 es un átomo de hidrógeno ha sido descrito. Cuando R^1 es el sustituyente antes mencionado y diferente de un átomo de hidrógeno, N,N-dimetilformamida sustituido con un sustituyente deseado se puede utilizar en lugar de N,N-dimetilformamida en el paso 1, y paso 2 y lo siguiente se puede realizar mediante un método similar al método que se describe en este método de producción.

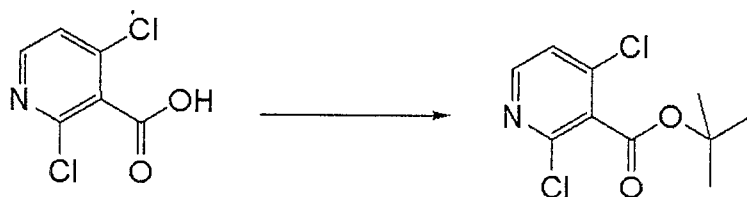
EJEMPLOS

A continuación, el método de producción del compuesto de la presente invención o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo se explica específicamente por medio de Ejemplos. Sin embargo, la presente invención no está limitada por los Ejemplos.

EJEMPLO 1**Producción de clorhidrato del ácido {[5-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino}acético****Paso 1-1**

En una corriente de nitrógeno, se agregaron diisopropilamina (198 ml) y tetrahidrofurano (1000 ml), y n-butilitio (2,76 M, 500 ml) se agregó gota a gota en enfriamiento en un baño de hielo/hexano. Después de agitar en el baño de hielo seco/hexano durante 1. hora, se agregó 2,4-dicloropiridina gota a gota. Después de agitar bajo enfriamiento en el baño de hielo seco/hexano durante una hora, se sopló dióxido de carbono hasta que cesó el alza de temperatura evitando una temperatura no menor de -60°C . A continuación se sopló dióxido de carbono nuevamente durante 30 min en enfriamiento en el baño de hielo seco/hexano, y se agregó gota a gota ácido clorhídrico 4N (1000 ml). La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (cada 1000 ml, 500 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido obtenido se suspendió en hexano para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (243 g, 96%).

^1H -RMN (DMSO-D_6) δ : 7,74 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,47 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 14,53 (1H, br s).

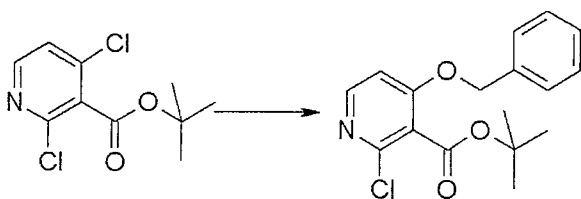
Paso 1-2

El compuesto (234 g) que se obtuvo en el paso 1-1 y tetrahidrofurano

(1200 ml) se mezclaron, y se agregó complejo de trifluoruro borónico-éter dietílico (8 ml). A continuación, se agregó 2,2,2-tricloroacetimidato de ter-butilo (361 ml) gota a gota en enfriamiento con hielo. A esta reacción se agregaron solución de carbonato de hidrógeno y sodio acuoso saturado (1200 ml) y agua (1200 ml), y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (1200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. Se agregó hexano (1800 ml) al residuo obtenido. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (326 g) en forma de un producto bruto.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,63 (9H, s), 7,31 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,31 (1H, d, $J = 5,2$ Hz).

Paso 1-3

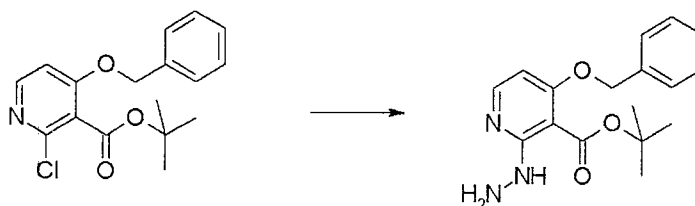


En una corriente de nitrógeno, se mezclaron hidruro de sodio (60% de suspensión oleosa) (58 g) y N,N-dimetilformamida (1000 ml) en enfriamiento con hielo. El compuesto (326 g) obtenido en el paso 1-2 se disolvió en N,N-dimetilformamida (300 ml) y se agregó al mismo. A esta mezcla se agregó una mezcla de alcohol bencílico (136 ml) y N,N-dimetilformamida (200 ml). Después de agitar en enfriamiento con hielo durante 15 min, se agregó hidruro de sodio (60% suspensión oleosa) (5,2 g). Después de agitar en enfriamiento con hielo durante 20 min más, se agregó agua (3000 ml) y el sólido precipitado se filtró, y el filtrado se secó a presión reducida a 50°C durante toda la noche. El sólido se purificó por cromatografía de columna (eluyente: hexano/acetato de etilo=10/1 - acetato de etilo solo). El sólido obtenido se suspendió posteriormente en hexano para dar el producto del título. El filtrado en este momento se concentró, se purificó por cromatografía de columna, y se suspendió en hexano para dar el producto del título. Se combinaron para dar el compuesto que se describió en el esquema antes

mencionado (334 g, 83% de rendimiento).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,55 (9H, s), 5,17 (2H, s), 6,83 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,32-7,42 (5H, m), 8,24 (1H, d, $J = 6,0$ Hz).

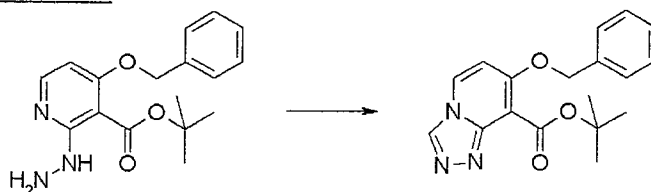
Paso 1-4



El compuesto (167 g) que se obtuvo en el paso 1-3, monohidrato de hidrazina (127 ml) y 1,4-dioxano (1200 ml) se mezclaron, y la mezcla de reacción se agitó a 94°C durante 17 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó acetato de etilo (1700 ml), y la mezcla se lavó sucesivamente con solución de carbonato de hidrógeno y sodio acuoso saturado (500 ml)/ agua (500 ml), solución de carbonato de hidrógeno y sodio acuoso saturado (250 ml)/ agua (250 ml), y solución de carbonato de hidrógeno y sodio acuoso saturado (200 ml)/ agua (200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Al realizar la operación dos veces, se obtuvo el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (266 g) en forma de un producto bruto.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,42 (9H, s), 3,98 (2H, br s), 5,09 (2H, s), 6,32 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,28-7,45 (5H, m), 7,96 (1H, br s), 8,08 (1H, d, $J = 5,6$ Hz).

Paso 1-5

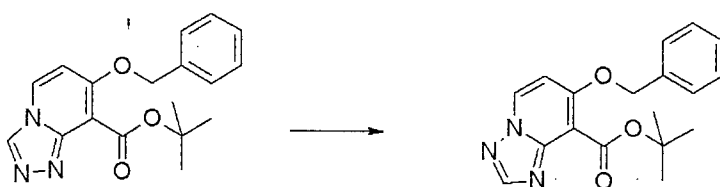


El compuesto (266 g) que se obtuvo de la misma manera que en el paso 1-4 y trimetil ortoformiato (1000 ml) se mezclaron, se agregó ácido p-toluenosulfónico (80 g), y la mezcla se agitó a 56°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se suspendió en hexano/acetato de etilo =

2/1. Más aún, el residuo se suspendió en solución de carbonato de hidrógeno y sodio acuoso saturado /agua = 1/1 para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (209 g, 76%).

^1H -RMN (DMSO-D_6) δ : 1,49 (9H, s), 5,36 (2H, s), 7,22 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,32-7,50 (5H, m), 8,62 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 9,13 (1H, s).

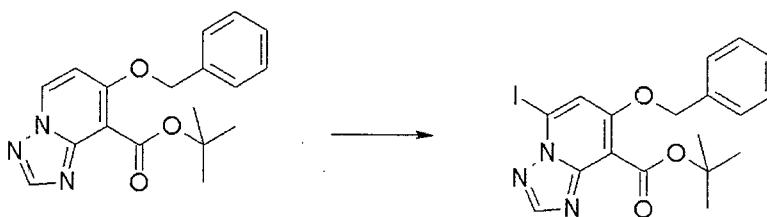
Paso 1-6



El compuesto (200 g) que se obtuvo en el paso 1-5 y acetato de etilo (600 ml) se mezclaron, se agregó morfolina (160 ml) y la mezcla se agitó a 74°C durante 3 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y se agregó agua (600 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (400 ml), las capas orgánicas se combinaron y se lavaron sucesivamente con 5% de solución de hidrógeno sulfato de potasio acuoso (600 ml) y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto que se describió en el esquemá antes mencionado (194 g, 97%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,59 (9H, s), 5,28 (2H, s), 6,85 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,33-7,46 (5H, m), 8,29 (1H, s), 8,50 (1H, d, $J = 7,6$ Hz).

Paso 1-7

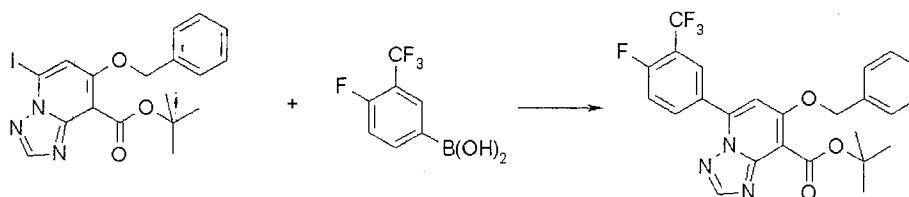


En una corriente de nitrógeno, se mezclaron el compuesto (194 g) que se obtuvo en el paso 1-6 y tetrahidrofurano (600 ml) en enfriamiento en un baño de hielo seco/hexano, y se agregó una solución de yodo (151 g) en tetrahidrofurano (500 ml) gota a gota. A esta mezcla se agregó gota a gota 1,6 M de bis(trimetilsilil)amida de litio (788 ml) mientras se evitaba un temperatura no inferior a -60°C . Después de agitar en

enfriamiento en un baño de hielo/hexano durante 2 horas, se agregó gota a gota ácido clorhídrico 4N-acetato de etilo (315 ml) gota a gota mientras se evitaba una temperatura no inferior a -60°C . A esta mezcla de reacción se agregaron sulfito de sodio (76 g), solución de cloruro de amonio acuoso saturado (1000 ml), agua (800 ml) y hexano/acetato de etilo = 1/1 (1000 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución de carbonato de hidrógeno y sodio acuoso saturado (500 ml) y salmuera saturada (800 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar un producto bruto. El producto bruto se suspendió en hexano para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (188 g, 70%).

^1H -RMN (DMSO-D_6) δ : 1,46 (9H, s), 5,39 (2H, s), 7,33-7,51 (5H, m), 7,87 (1H, s), 8,43 (1H, s).

Paso 1-8

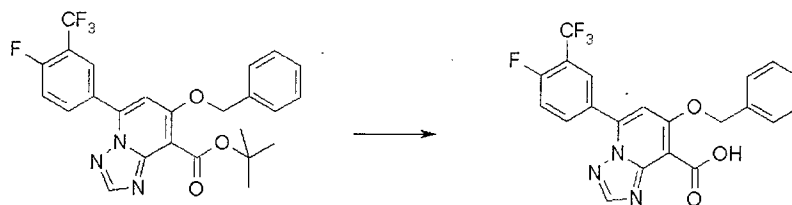


El compuesto (60 g) que se obtuvo en el paso 1-7, ácido 4-fluoro-3-(trifluorometil)fenilborónico (29 g), complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) dicloruro diclorometano (1:1) (5,4 g), fosfato de potasio (113 g) y 1,2-dimetoxietano (600 ml) se mezclaron, y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El sólido obtenido se purificó por cromatografía de columna (eluyente: cloroformo/acetato de etilo = 10/1 para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado. Esto se suspendió en éter diisopropílico/hexano = 1/1 (500 ml) para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (45 g, 70%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,61 (9H, s), 5,33 (2H, s), 6,88 (1H, s), 7,35-7,48 (6H,

m), 8,04 (1H, dd, $J = 6,7, 2,1$ Hz), 8,11-8,15 (1H, m), 8,31 (1H, s).

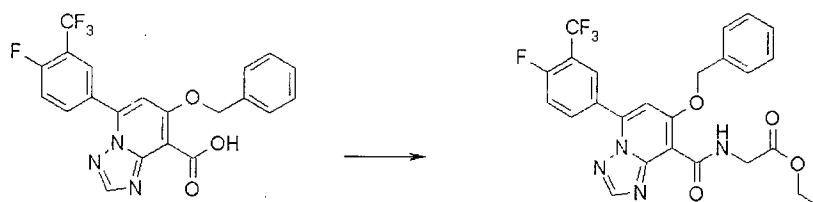
Paso 1-9



El compuesto (45 g) que se obtuvo en el paso 1-8 y 1,4-dioxano (450 ml) se mezclaron, y se agregó solución de hidróxido de sodio acuoso 4N (116 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a 100°C durante 17 horas, la mezcla se concentró bajo presión reducida. Se agregó agua (450 ml) a la misma, y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 6N (77 ml) en enfriamiento con hielo, y el sólido precipitado se recolectó por filtración para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (43 g).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6) δ : 5,51 (2H, s), 7,34-7,38 (1H, m), 7,41-7,45 (2H, m), 7,50-7,52 (2H, m), 7,63 (1H, s), 7,80 (1H, dd, $J = 10,5, 8,9$ Hz), 8,40-8,48 (2H, m), 8,48 (1H, s).

Paso 1-10

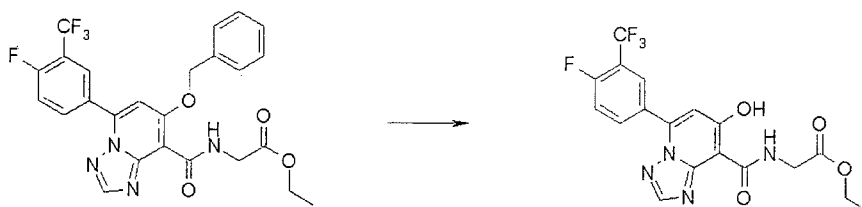


El compuesto (43 g) que se obtuvo en el paso 1-9, clorhidrato de glicina etiléster (15 g), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (17 g) y N,N-dimetilformamida (430 ml) se mezclaron, y se agregaron trietilamina (15 ml) y clorhidrato 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (21 g) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se agregaron agua (860 ml) y solución de carbonato de hidrógeno y sodio acuoso saturado (215 ml), y el sólido precipitado se recolectó por filtración para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (43 g, 84%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,33 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 4,28 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 4,35

(2H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,47 (2H, s), 6,95 (1H, s), 7,32-7,43 (4H, m), 7,54 (2H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,01 (1H, dd, $J = 6,4, 2,0$ Hz), 8,10-8,14 (1H, m), 8,31 (1H, s), 9,72 (1H, t, $J = 4,8$ Hz).

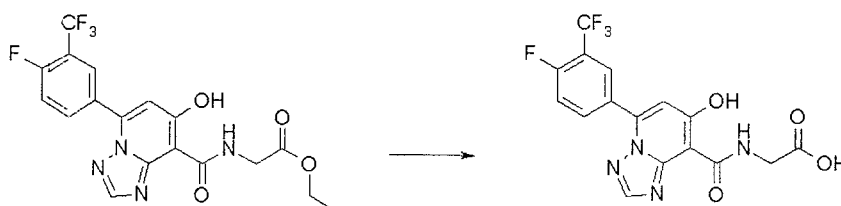
Paso 1-11



El compuesto (43 g) que se obtuvo en el paso 1-10 y ácido trifluoroacético (430 ml) se mezclaron y, después de agitar a 80°C durante 6 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se agregaron metanol (86 ml) y agua (430 ml) al residuo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y el sólido precipitado se recolectó por filtración. Este se purificó por cromatografía de columna (eluyente: cloroformo/acetato de etilo = 10/1 para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (28 g, 79%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,34 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 4,30 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 4,33 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 6,87 (1H, s), 7,41 (1H, dd, $J = 9,7, 8,9$ Hz), 8,16-8,20 (1H, m), 8,24 (1H, dd, $J = 6,9, 2,4$ Hz), 8,26 (1H, s), 10,15 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 14,13 (1H, s).

Paso 1-12



El compuesto (27 g) que se obtuvo en el paso 1-11 y 2-propanol (540 ml) se mezclaron, y se agregó solución de hidróxido de litio acuoso 4N (64 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a 70°C durante 1 hora, se agregó ácido clorhídrico 6N (43 ml). Este se dejó enfriar gradualmente con agitación y los cristales se precipitaron a 37°C. Se agregó agua (270 ml) y los cristales se recolectaron por

filtración para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (22 g, 87%).

^1H -RMN (DMSO-D_6) δ : 4,24 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,30 (1H, s), 7,77 (1H, dd, $J = 10,5, 9,3$ Hz), 8,36-8,40 (1H, m), 8,47 (1H, d, $J = 6,9$ Hz), 8,60 (1H, s), 9,97 (1H, br s), 14,38 (1H, br s).

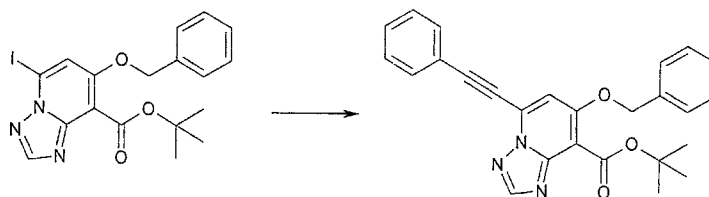
El compuesto combinado se convirtió en clorhidrato de acuerdo con un método convencional para dar el compuesto del Ejemplo 1.

^1H -RMN (DMSO-D_6) δ : 4,25 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 7,31 (s, 1H), 7,73-7,82 (m, 1H), 8,34-8,43 (m, 1H), 8,43-8,51 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,99 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz).

EJEMPLO 2

Producción de clorhidrato del ácido [(7-hidroxi-5-fenetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético

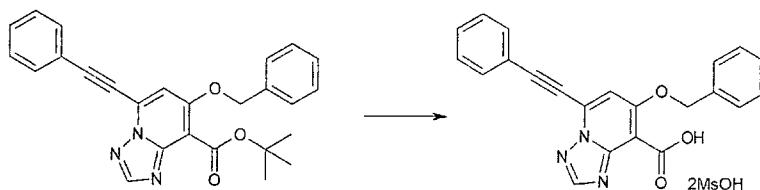
Paso 2-1



El compuesto (5,00 g) que se obtuvo en el paso 1-7, tolueno (35 ml) y fenilacetileno (1,34 ml) se mezclaron, y se agregaron bis(trifenilfosfina)paladio dicloruro (0,233 g), yoduro de cobre (0,063 g) y trietilamina (1,85 ml) sucesivamente con enfriamiento en hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se agregó 5% de amoníaco acuoso (35 ml) a la mezcla de reacción. La capa orgánica posteriormente se lavó sucesivamente con 5% de amoníaco acuoso, solución de cloruro de amonio acuoso saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (eluyente: hexano/acetato de etilo=3/1 - 1/1). El compuesto obtenido se suspendió en hexano para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (3,84 g, 82%).

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 1,48 (9H, s), 5,42 (2H, s), 7,36 (1H, tt, $J = 7,1, 1,8$ Hz), 7,40-7,45 (2H, m), 7,48 (2H, dt, $J = 7,0, 1,9$ Hz), 7,51-7,58 (3H, m), 7,72 (2H, dd, $J = 7,7, 1,6$ Hz), 7,78 (1H, s), 8,49 (1H, s).

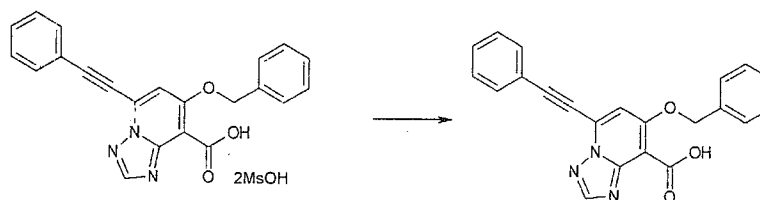
Paso 2-2



El compuesto (3,84 g) que se obtuvo en el paso 2-1, tolueno (29 ml) y acetato de etilo (9,5 ml) se mezclaron, una mezcla de ácido metanosulfónico (2,34 ml) y acetato de etilo (2,34 ml) se agregó gota a gota durante 10 min a temperatura ambiente con agitación. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, se agregó acetato de etilo (9,5 ml) a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recolectó por filtración para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (4,94 g, 98%).

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 2,38 (6H, s), 5,48 (2H, s), 7,37 (1H, tt, $J = 7,2, 1,7$ Hz), 7,41-7,45 (2H, m), 7,48-7,52 (2H, m), 7,53-7,62 (3H, m), 7,71-7,75 (2H, m), 7,86 (1H, s), 8,67 (1H, s).

Paso 2-3

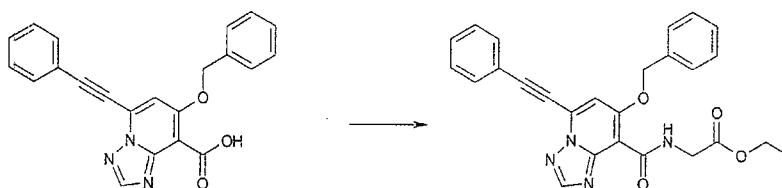


El compuesto (4,94 g) que se obtuvo en el paso 2-2 y N,N-dimetilformamida (30 ml) se mezclaron a temperatura ambiente, y se agregó agua (50 ml) gota a gota a 0°C durante 10 min. El sólido precipitado se recolectó por filtración para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (3,20 g, 98%).

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 5,45 (2H, s), 7,36 (1H, tt, $J = 7,4, 2,1$ Hz), 7,43 (2H,

t, J = 7,3 Hz), 7,49 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,52-7,60 (3H, m), 7,72 (2H, dd, J = 6,7,1,9 Hz), 7,78 (1H, s), 8,51 (1H, s), 13,59 (1H, s).

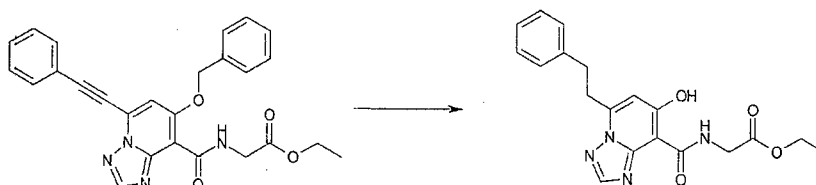
Paso 2-4



El compuesto (3,20 g) que se obtuvo en el paso 2-3 se hizo reaccionar con clorhidrato de glicina etil éster (1,33 g) mediante un método similar al Ejemplo 1, paso 1-10, para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (3,38 g, 81%).

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,10 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,13 (2H, q, J = 7,5 Hz), 5,44 (2H, s), 7,34 (1H, tt, J = 7,2, 1,7 Hz), 7,38-7,43 (2H, m), 7,52-7,58 (5H, m), 7,71-7,74 (2H, m), 7,75 (1H, s), 8,52 (1H, s), 9,18 (1H, t, J = 5,8 Hz).

Paso 2-5

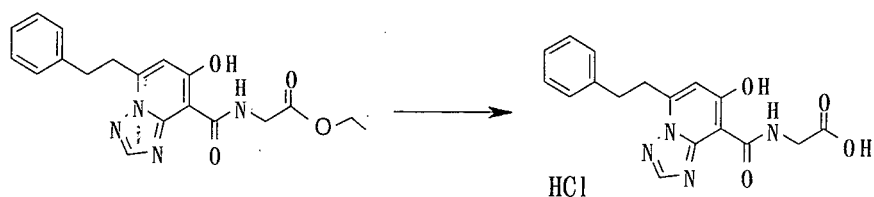


A una solución del compuesto (3,38 g) que se obtuvo en el paso 2-4 en tetrahidrofurano (34 ml) y metanol (17 ml) se agregó 5% de carbono de paladio (0,34 g), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno y presión normal durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (eluyente: cloroformo/metanol = 20/0 - 20/1) y se suspendió en hexano/éter diisopropílico = 1/1 para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (2,29 g, 83%).

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 1,23 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,12 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,41 (2H, t, J = 7,9 Hz), 4,17 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,29 (2H, d, J = 5,7 Hz), 6,82 (1H, s),

7,18-7,32 (5H, m), 8,58 (1H, s), 9,87 (1H, t, J = 5,6 Hz), 14,12 (1H, s).

Paso 2-6



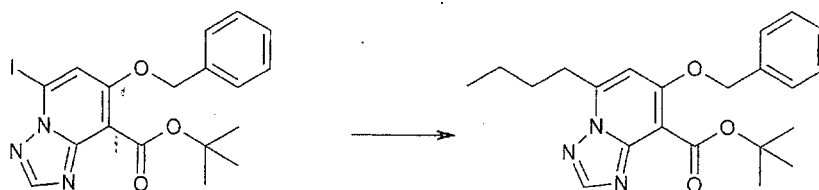
El compuesto (2,28 g) que se obtuvo en el paso 2-5 se hidrolizó mediante un método similar al del paso 1-12, y el compuesto obtenido se convirtió en clorhidrato de acuerdo con un método convencional para dar el compuesto del título (2,16 g).

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 3,12 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,41 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,81 (s, 1H), 7,14-7,33 (m, 5H), 8,60 (s, 1H), 9,85 (t, 1H, J = 5,6 Hz).

EJEMPLO 3

Producción de clorhidrato del ácido [(5-butil-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético

Paso 3-1

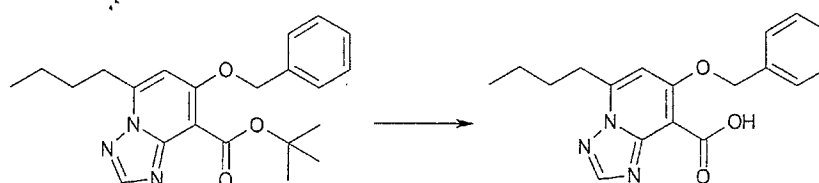


El compuesto (0,2 g) que se obtuvo en el paso 1-7, complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) dicloruro diclorometano (1:1) (0,011 g), ácido butilborónico (0,050 g), óxido de plata (I) (0,12 g), carbonato de potasio (0,15 g) y tetrahidrofurano (1,6 ml) se mezclaron, y la mezcla se agitó a 80°C durante 40 horas. El material insoluble se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (eluyente: hexano/acetato de etilo = 8/2 - 6/4) para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (0,13 g, 77%).

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 0,91 (t, 3H, J = 7,7 Hz), 1,28-1,39 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,71-1,81 (m, 2H), 3,11 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 5,38 (s, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,32-7,51 (m,

5H), 8,39 (s, 1H).

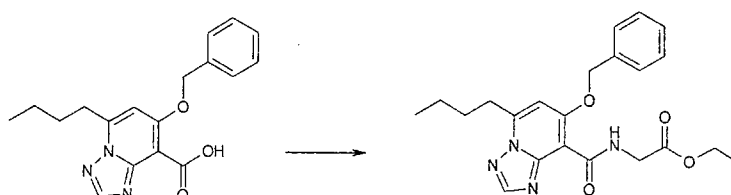
Paso 3-2



El grupo protector carboxilo del compuesto (53,7 g) que se obtuvo en el paso 3-1 se removió de la misma manera que en el paso 2-2 para dar una forma de ácido carboxílico en forma de una mezcla (69,8 g, 80%) con ácido metanosulfónico (290% en moles). La mezcla se trató de la misma manera que en el paso 2-3 para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado en forma de una mezcla (42,8 g, 99%) con ácido metanosulfónico (50% en moles).

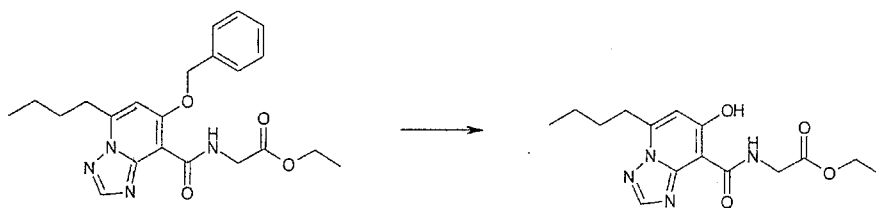
^1H -RMN ($\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ : 0,91 (t, 3H, $J = 7,7$ Hz), 1,29-1,40 (m, 2H), 1,71-1,80 (m, 2H), 2,34 (s, 1,5H), 3,14 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 5,47 (s, 2H), 7,32-7,45 (m, 4H), 7,48-7,53 (m, 2H), 8,73 (s, 1H).

Paso 3-3



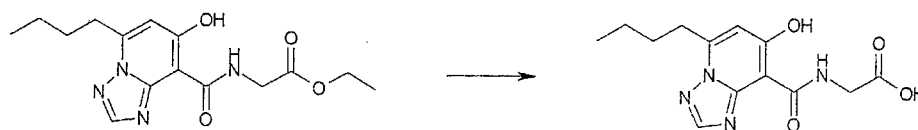
Mediante un método similar al paso 1-10, el compuesto (42,8 g) que se obtuvo en el paso 3-2 se hizo reaccionar con clorhidrato de glicina etil éster (19,3 g) para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (43,5 g, 92%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,94 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,31 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 1,34-1,43 (m, 2H), 1,70-1,79 (m, 2H), 3,11 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 4,26 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 4,33 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 5,41 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 7,29-7,55 (m, 5H), 8,28 (s, 1H), 9,77 (t, 1H, $J = 5,2$ Hz).

Paso 3-4

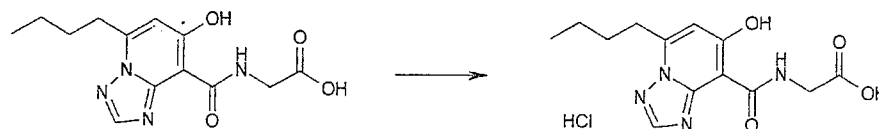
De la misma manera que en el paso 2-5, el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (5,0 g, 90%) se obtuvo a partir del compuesto (7,2 g) que se obtuvo en el paso 3-3.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ : 0,93 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,22 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz), 1,33-1,44 (m, 2H), 1,71-1,81 (m, 2H), 3,09 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 4,16 (q, 2H, $J = 7,3$ Hz), 4,29 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 6,85 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,88 (br s, 1H), 14,14 (s, 1H).

Paso 3-5

De la misma manera que en el paso 1-12, el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (4,56 g) se obtuvo a partir del compuesto (4,94 g) que se obtuvo en el paso 3-4.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ : 0,93 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,33-1,44 (m, 2H), 1,71-1,80 (m, 2H), 3,10 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 4,20 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 6,85 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,84 (br s, 1H), 14,26 (br s, 1H).

Paso 3-6

El compuesto (4,56 g) que se obtuvo en el paso 3-5 y solución de ácido clorhídrico 4N /acetato de etilo (91 ml) se mezclaron, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La suspensión de reacción se concentró bajo presión reducida, se agregó hexano (100 ml) al residuo y la mezcla se concentró dos veces a presión reducida. Al residuo se agregó una mezcla de solución (100 ml) de éter

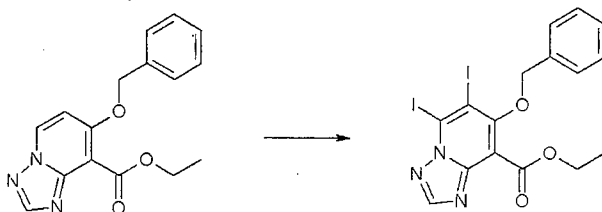
dietílico/hexano = 1/2 y la mezcla se agitó durante 30 min. El sólido se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (4,88 g, 96%).

^1H -RMN (DMSO-D_6) δ : 0,93 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,34-1,44 (m, 2H), 1,71-1,80 (m, 2H), 3,10 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 4,21 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 6,86 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,83 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz).

EJEMPLO 4

Producción de clorhidrato del ácido [(5,6-dietil-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético

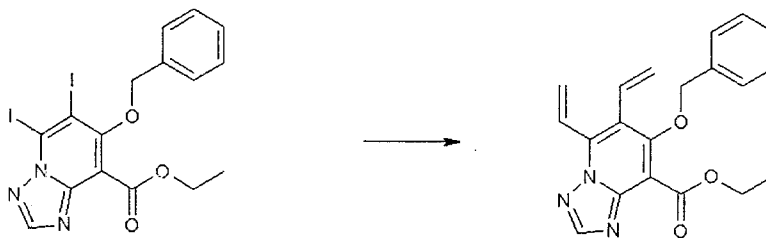
Paso 4-1



En una corriente de nitrógeno, se mezclaron el compuesto (3,98 g) que se obtuvo de la misma manera que en el paso 1-6 y tetrahidrofurano (40 ml) en enfriamiento en un baño de hielo seco/hexano, y se agregó una solución de yodo (3,4 g) en tetrahidrofurano (16 ml) gota a gota en enfriamiento con hielo seco /etanol desnaturalizado. A esta mezcla se agregó gota a gota 1 M de bis(trimetilsilil)amida de litio (26,8 ml) durante 10 min. Después de agitar como está durante 2,5 horas, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de solución de cloruro de amonio acuoso saturado (40 ml) y agua (40 ml) en enfriamiento con hielo. A esta mezcla se agregó sulfito de sodio (1,7 g), y la capa orgánica se separó a partir de la mezcla. La capa orgánica se concentró a presión reducida, el residuo obtenido se combinó con la capa acuosa, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (70 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna. El producto de purificación obtenido recristalizó a partir de heptano/cloroformo para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (0,295 g, 4%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,38 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 4,50 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 5,22 (s, 2H), 7,36-7,56 (m, 5H), 8,33 (s, 1H).

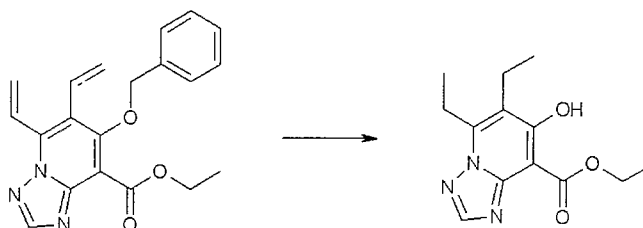
Paso 4-2



De la misma manera que en el Ejemplo 1, paso 1-8, el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (0,019 g, 30%) se obtuvo a partir del compuesto (0,1 g) que se obtuvo en el paso 4-1.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,38 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 4,50 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 5,09 (s, 2H), 5,73 (dd, 1H, $J = 17,7, 1,4$ Hz), 5,76 (dd, 1H, $J = 11,5, 1,4$ Hz), 6,05 (dd, 1H, $J = 11,5, 1,4$ Hz), 6,77 (dd, 1H, $J = 17,7, 11,7$ Hz), 6,87 (dd, 1H, $J = 17,7, 1,2$ Hz), 7,14 (dd, 1H, $J = 17,7, 11,5$ Hz), 7,35-7,44 (m, 5H), 8,37 (s, 1H).

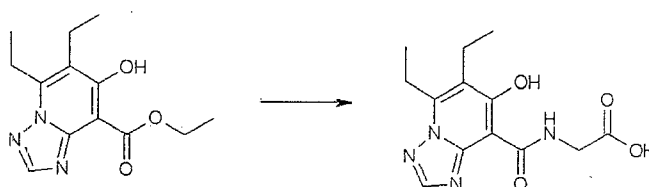
Paso 4-3



De la misma manera que en el Ejemplo 2, paso 2-5, el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (0,020 g, 75%) se obtuvo a partir del compuesto (0,036 g) que se obtuvo en el paso 4-2.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,23 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,36 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,52 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz), 2,78 (q, 2H, $J = 7,5$ Hz), 3,25 (q, 2H, $J = 7,5$ Hz), 4,64 (q, 2H, $J = 7,3$ Hz), 8,26 (s, 1H), 13,10 (s, 1H).

Paso 4-4



HCl

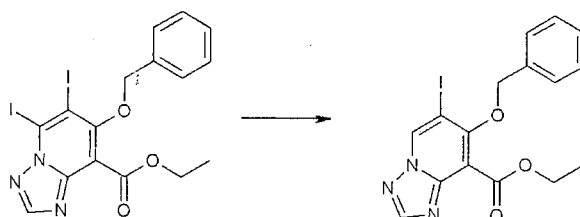
El compuesto (0,020 g) que se obtuvo en el paso 4-3 y 2-metoxietanol (2 ml) se mezclaron, y se agregó sal de glicina sódica (0,030 g). Después de agitar a 130°C durante 1,5 horas, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregaron ácido clorhídrico 1N (0,34 ml) y agua (10 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó. El precipitado se recolectó por filtración y se secó a presión reducida. Al sólido obtenido se agregaron acetato de etilo (1 ml) y ácido clorhídrico 4 N - acetato de etilo (0,1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. El sólido se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (0,052 mg, 67%).

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 1,15 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,29 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 2,72 (q, 2H, $J = 7,5$ Hz), 3,20 (q, 2H, $J = 7,6$ Hz), 4,21 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 8,52 (s, 1H), 9,95 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz).

EJEMPLO 5

Producción de clorhidrato del ácido [(7-hidroxi-6-fenetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético

Paso 5-1

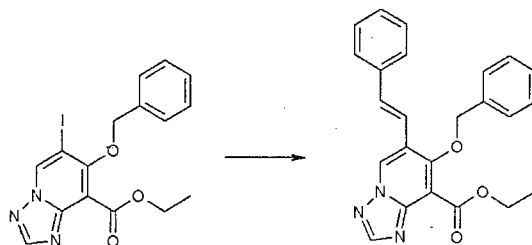


El compuesto (1,31 g) que se obtuvo mediante un método similar al Ejemplo 4, paso 4-1, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,137 g) y tetrahidrofurano (15 ml) se mezclaron, y se agregó tri-*n*-butilestano hidruro (0,7 ml) en enfriamiento con hielo. Después de agitar en enfriamiento con hielo durante 20 min, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (eluyente: hexano/acetato de etilo = 10/0 - 1/1) para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (0,44 g, 44%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,39 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 4,51 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 5,23

(s, 2H), 7,36-7,56 (m, 5H), 8,31 (s, 1H), 8,99 (s, 1H).

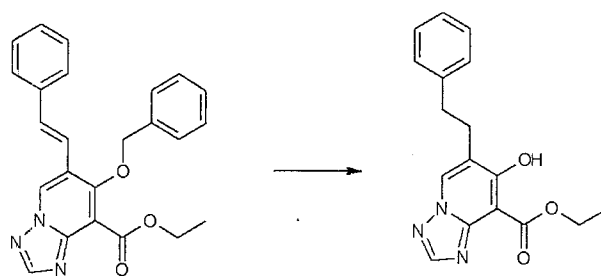
Paso 5-2



De la misma manera que en el Ejemplo 1, paso 1-8, el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (0,078 g, 109%) se obtuvo a partir del compuesto (0,070 g) que se obtuvo en el paso 5-1.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,43 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 4,54 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 5,17 (s, 2H), 7,13 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 7,29-7,45 (m, 11H), 8,34 (s, 1H), 8,80 (s, 1H).

Paso 5-3

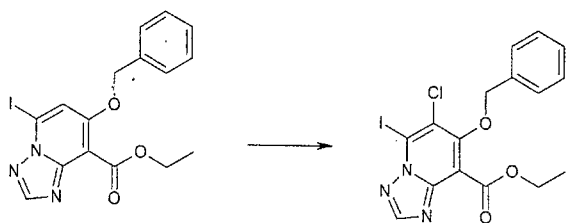


De la misma manera que en el Ejemplo 2, paso 2-5, el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (0,037 g, 72%) se obtuvo a partir del compuesto (0,070 g) que se obtuvo en el paso 5-2.

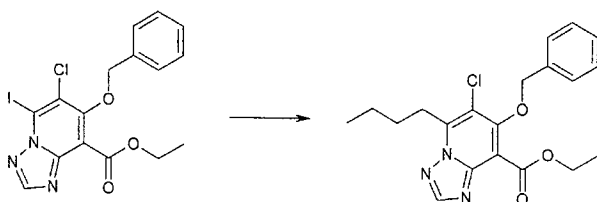
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,54 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 3,00 (s, 4H), 4,66 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 7,16-7,31 (m, 5H), 8,20 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 13,17 (s, 1H).

El compuesto que se obtuvo en este paso se convirtió en clorhidrato de la misma manera que en el Ejemplo 4, paso 4-4 y de acuerdo con un método convencional para dar el compuesto del título.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,93 (s, 4H), 4,22 (d, 2H, $J = 5,7$ Hz), 7,19 (tt, 1H, $J = 7,1, 1,8$ Hz), 7,23-7,31 (m, 4H), 8,50 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,97 (s, 1H).

EJEMPLO 6**Producción de clorhidrato del ácido [(5-butil-6-cloro-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético****Paso 6-1**

El compuesto (200 mg) que se obtuvo mediante un método similar al Ejemplo 4, paso 4-1, hexafluoroetano (224 mg) y tetrahidrofurano (4,0 ml) se mezclaron, y se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (0,473 ml) a -78°C . Después de agitar a -78°C durante 2 horas, la mezcla se entibió lentamente hasta -40°C . Posteriormente, la mezcla se agregó gota a gota a la solución de carbonato de hidrógeno y sodio acuoso saturado, y se agregó acetato de etilo. La capa orgánica se separó de la mezcla, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron dos veces con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo concentrado se purificó por cromatografía de columna (eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/1 - 2/1) para dar un producto bruto (180 mg) que contiene el compuesto que se describe en el esquema antes mencionado en forma de componente principal.

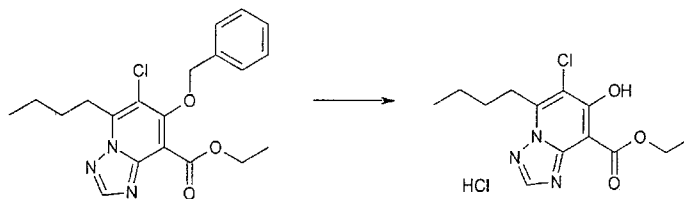
Paso 6-2

De la misma manera que en el Ejemplo 3, paso 3-1, el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (71 mg) se obtuvo a partir del compuesto (180 mg) que se obtuvo en el paso 6-1.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ : 0,94 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,28 (3H, t, $J = 7,1$ Hz),

1,37-1,47 (2H, m), 1,68-1,75 (2H, m), 3,32-3,37 (2H, m), 4,37 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 5,19 (2H, s), 7,37-7,52 (5H, m), 8,57 (1H, s).

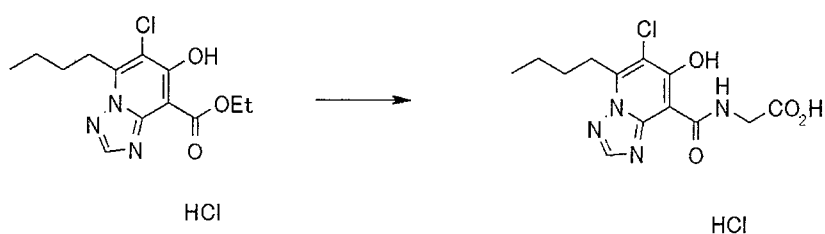
Paso 6-3



El compuesto (70 mg) que se obtuvo en el paso 6-2 y ácido trifluoroacético (1 ml) se mezclaron, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A esta reacción se agregó cloroformo y la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo concentrado se agregó ácido clorhídrico 4 N - acetato de etilo (1 ml) y la mezcla se agitó. Se agregó hexano (3 ml) y la mezcla se agitó. El sólido se recolectó por filtración para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (50 mg, 83%).

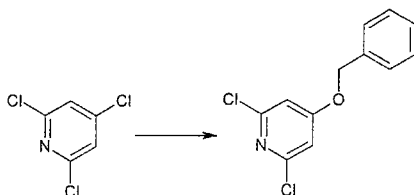
^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 0,92 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,31 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,37-1,45 (2H, m), 1,62-1,69 (2H, m), 3,17 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 4,35 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 8,69 (1H, s).

Paso 6-4



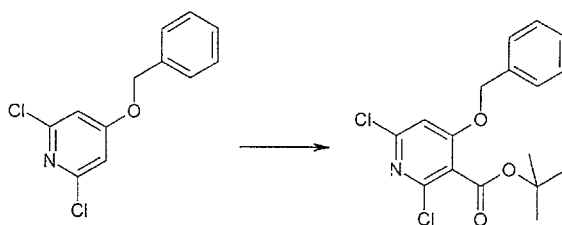
De la misma manera que en el Ejemplo 4, paso 4-4, el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (48 mg, 88%) se obtuvo a partir del compuesto (50 mg) que se obtuvo en el paso 6-3.

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 0,93 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz), 1,36-1,47 (m, 2H), 1,64-1,72 (m, 2H), 3,15-3,28 (m, 2H), 4,15 (d, 2H, $J = 2,8$ Hz), 8,74 (br s, 1H), 10,20 (br s, 1H).

EJEMPLO 7**Producción de clorhidrato del ácido [(7-hidroxi-2-metil-5-fenetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético****Paso 7-1**

Se mezclaron 2,4,6-tricloropiridina (50 g) y N,N-dimetilformamida (400 ml), y se agregó hidruro de sodio (60% de suspensión oleosa) (11,5 g) por porciones en enfriamiento con hielo. A esta mezcla se agregó gota a gota en enfriamiento con hielo alcohol bencílico (28 ml) durante 40 min, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Se agregó agua (550 ml) gota a gota con enfriamiento en hielo y el sólido resultante se recolectó por filtración para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (50 g, 72%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 5,11 (s, 2H), 6,86 (s, 2H), 7,36-7,46 (m, 5H).

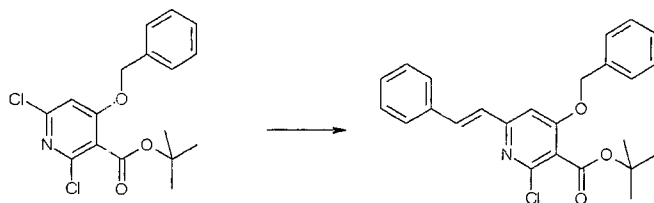
Paso 7-2

En enfriamiento en un baño de hielo seco/acetona, tetrahidrofurano (250 ml) y n-butillitio (1,65M, 119 ml) se mezclaron, una solución del compuesto (50 g) que se obtuvo en el paso 7-1 en tetrahidrofurano (110 ml) se agregó gota a gota durante 30 min. A esta mezcla se agregó gota a gota una solución de di-ter-butyl-dicarbonato (45 ml) en tetrahidrofurano (100 ml) durante 1 hora, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Se agregó agua (450 ml) para templar la reacción, se agregó acetato de etilo (200 ml) para separar la capa orgánica y la capa orgánica se lavó con agua (200 ml) y salmuera saturada (200 ml). La capa orgánica se concentró a

presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna (eluyente: hexano/acetato de etilo = 50/0 - 11/1) y el sólido obtenido se suspendió posteriormente en hexano (100 ml) para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (15,7 g, 31%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,53 (s, 9H), 5,11 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 7,32-7,46 (m, 5H).

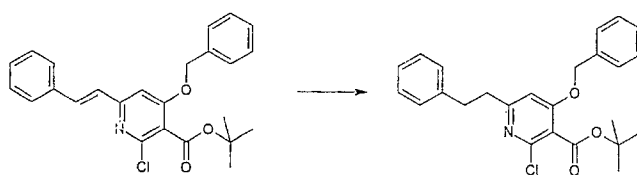
Paso 7-3



El compuesto (15 g) que se obtuvo en el paso 7-2, 1,4-dioxano (150 ml) se mezclaron, se agregaron carbonato de potasio (18 g), ácido fenilvinilbórico (7,1 g), complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) dicloruro diclorometano (1:1) (1,8 g), y agua (45 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 1,5 horas con calentamiento. Se agregó ácido fenilvinilbórico (0,64 g) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y se agregaron agua, acetato de etilo y salmuera saturada para separar la capa orgánica. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (eluyente: cloroformo). Al sólido obtenido se agregó alcohol isopropílico (100 ml) y la mezcla se suspendió a 70°C durante 0,5 hora y en enfriamiento con hielo para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (11,5 g, 62%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,55 (s, 9H), 5,21 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 7,01 (d, 1H, $J = 15,9$ Hz), 7,30-7,44 (m, 8H), 7,56 (d, 2H, $J = 7,1$ Hz), 7,65 (d, 1H, $J = 16,1$ Hz).

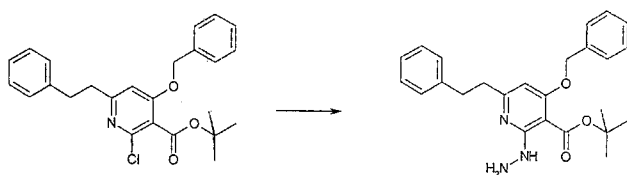
Paso 7-4



El compuesto (11,5 g) que se obtuvo en el paso 7-3, acetato de etilo (120 ml) y 2% de platino-carbono (2,5 g) se mezclaron, y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno ($3,8 \text{ kg/cm}^2$) a temperatura ambiente durante 23 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (11,5 g, 100%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,55 (s, 9H), 3,02 (br s, 4H), 5,05 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,16-7,41 (m, 10H).

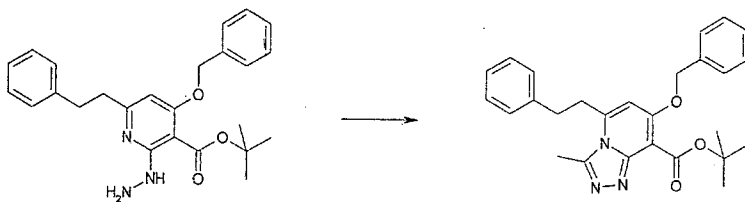
Paso 7-5



De la misma manera que en el Ejemplo 1, paso 1-4, el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (11,9 g, 104%) se obtuvo a partir del compuesto (11,5 g) que se obtuvo en el paso 7-4.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,39 (s, 9H), 2,92 (t, 2H, $J = 8,2 \text{ Hz}$), 3,03 (t, 2H, $J = 8,2 \text{ Hz}$), 4,05 (br s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 7,16-7,43 (m, 10H), 8,10 (s, 1H).

Paso 7-6

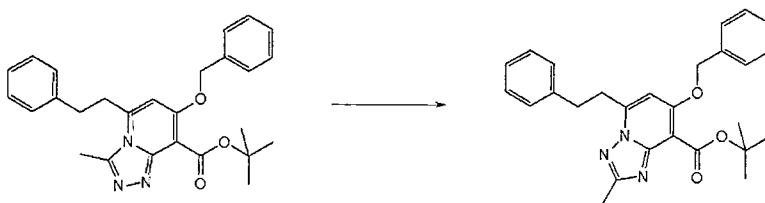


El compuesto (126 mg) que se obtuvo en el paso 7-5, monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (50 mg) y trimetil ortoformiato (1 ml) se mezclaron, se agregó tolueno (1 ml) y la mezcla se calentó a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se agregó gota a gota a temperatura ambiente a la solución de carbonato de hidrógeno y sodio acuoso saturado, y se agregó acetato de etilo para separar la capa orgánica. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo concentrado se purificó por cromatografía de columna de capa delgada (eluyente: cloroformo/metanol = 9:1) para

dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (32 mg, 24%).

^1H -RMN (CD_3OD) δ : 1,51 (9H, s), 2,93 (3H, s), 3,06 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 3,52 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 5,16 (2H, s), 6,72 (1H, s), 7,14-7,48 (10H, m).

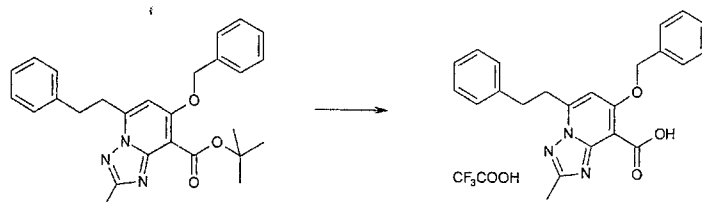
Paso 7-7



De la misma manera que en el Ejemplo 1, paso 1-6, el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (29 mg, 53%) se obtuvo a partir del compuesto (55 mg) que se obtuvo en el paso 7-6.

^1H -RMN (CD_3OD) δ : 1,49 (9H, s), 2,52 (3H, s), 3,13 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 3,42 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 5,16 (2H, s), 6,83 (1H, s), 7,15-7,19 (3H, m), 7,24-7,28 (2H, m), 7,32-7,44 (5H, m).

Paso 7-8



El compuesto (54 mg) que se obtuvo en el paso 7-7 y cloroformo (0,5 ml) se mezclaron, se agregó ácido trifluoroacético (0,22 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno para dar un producto bruto (69 mg) que contiene el compuesto que se describe en el esquema antes mencionado en forma de componente principal.

El compuesto que se obtuvo en este paso se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1, paso 1-10 a paso 1-12, y el compuesto obtenido se convirtió en clorhidrato mediante un método convencional para dar el compuesto del título.

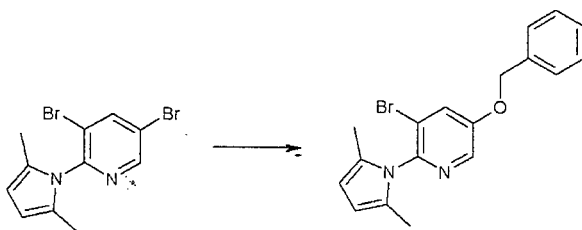
^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,52 (s, 3H), 3,10 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 3,35 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 4,19 (d, 2H, $J = 5,7$ Hz), 6,69 (s, 1H), 7,18-7,31 (m, 5H), 9,81 (t, 1H, $J = 5,5$

Hz).

EJEMPLO 8**Producción de clorhidrato del ácido {[8-(3,3-dimetil-butil)-6-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]amino}acético****Paso 8-1**

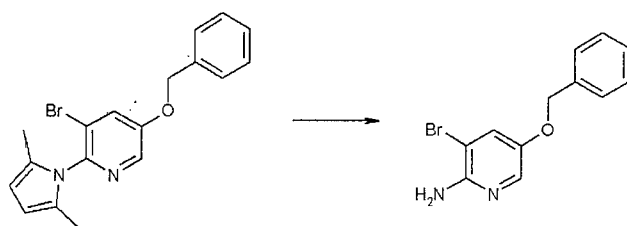
Se disolvieron 2-amino-3,5-dibromopiridina (50,4 g), 2,5-hexanodiona (23,5 g) y monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (2,7 g) en tolueno (300 ml), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 5 horas mientras se eliminaba agua. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó acetato de etilo, y la mezcla se lavó sucesivamente con solución de carbonato de hidrógeno y sodio acuoso saturado, agua y salmuera saturada (una vez cada una). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar el producto bruto (66,6 g) del compuesto que se describió en el esquema antes mencionado.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,00 (6H, s), 5,92 (2H, s), 8,22 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,63 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

Paso 8-2

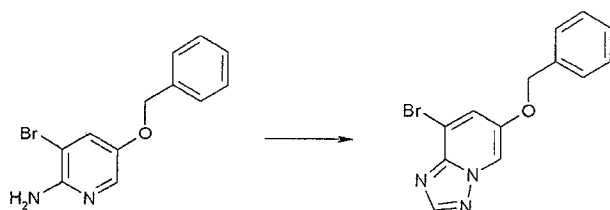
De la misma manera que en el Ejemplo 1, paso 1-3, el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (58,4 g, 82%) se obtuvo a partir del compuesto (66,6 g) que se obtuvo en el paso 8-1.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,99 (6H, s), 5,15 (2H, s), 5,89 (2H, s), 7,37-7,48 (5H, m), 7,64 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,31 (1H, d, $J = 2,8$ Hz).

Paso 8-3

El compuesto (58,4 g) que se obtuvo en el paso 8-2, cloruro de hidroxilamonio (233 g), etanol (600 ml) y agua (350 ml) se mezclaron. A esta mezcla se agregó gota a gota a temperatura ambiente trietilamina (46 ml), se agregó etanol (100 ml) y la mezcla se calentó bajo reflujo en una temperatura de baño de 95°C durante 89 horas. La mezcla de reacción se enfrió en hielo, y se agregaron sucesivamente 50% de solución de hidróxido de sodio acuoso (96 ml), solución de hidróxido de sodio acuoso 8 N (134 ml) y solución de carbonato de hidrógeno y sodio acuoso saturado (50 ml). Se agregó agua (1800 ml) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 1 hora y un sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido precipitado se secó a presión reducida para durante toda la noche y el producto bruto (49 g) se suspendió en 2-propanol (120 ml) para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (34,3 g, 75%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 4,60 (2H, br s), 5,00 (2H, s), 7,31-7,40 (5H, m), 7,41 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,83 (1H, d, $J = 2,8$ Hz).

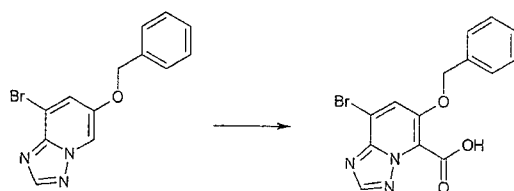
Paso 8-4

El compuesto (7,25 g) que se obtuvo en el paso 8-3, N,N-dimetilformamida (11 ml) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal (11 ml) se mezclaron, y la mezcla se agitó con calentamiento a 130°C durante 15 min. Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 min, la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se agregaron metanol (58 ml) y piridina (4,2 ml), y se agregó ácido hidroxilamina-O-sulfónico (4,1 g) a la mezcla en enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura

ambiente durante toda la noche, se agregaron agua (29 ml) y solución de carbonato de hidrógeno y sodio acuoso saturado (58 ml) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido resultante se recolectó por filtración para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (6,13 g, 78%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 5,09 (s, 2H), 7,36-7,45 (m, 5H), 7,66 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 8,19 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 8,29 (s, 1H).

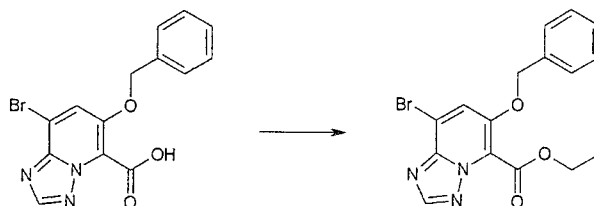
Paso 8-5



De la misma manera que en el Ejemplo 1, paso 1-1, el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (5,67 g, 49%) se obtuvo a partir del compuesto (10 g) que se obtuvo en el paso 8-4.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ : 5,33 (s, 2H), 7,31-7,49 (m, 5H), 8,37 (s, 1H), 8,56 (s, 1H).

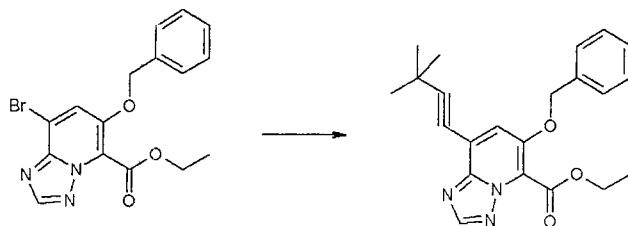
Paso 8-6



Al compuesto (5,68 g) que se obtuvo en el paso 8-5 se agregó tolueno (57 ml), y N,N-dimetilformamida dietil acetal (4,5 ml) se agregó en 3 porciones a 80°C. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (eluyente: cloroformo/acetato de etilo=10/1 - 4/1). Se agregó hexano al compuesto obtenido, y el sólido precipitado se suspendió para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (4,68 g, 69%).

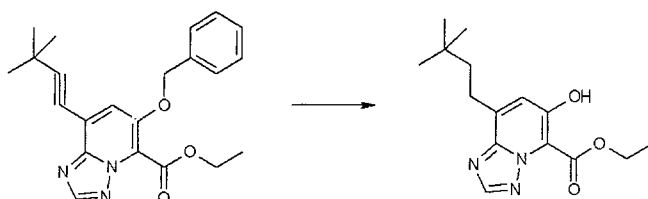
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,39 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 4,53 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 5,21 (s, 2H), 7,35-7,43 (m, 5H), 7,72 (s, 1H), 8,38 (s, 1H).

Paso 8-7



El compuesto (100 mg) que se obtuvo en el paso 8-6, ter-butilacetileno (0,1 ml), bis(trifenilfosfina)paladio(II) dicloruro (18 mg), y yoduro de cobre (I) (5 mg) se agregaron a una botella con rosca. A esta mezcla se agregaron tetrahidrofurano (0,4 ml) y trietilamina (0,8 ml) y la botella se cerró con firmeza. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se pasó a través de una pequeña cantidad de gel de sílice y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó dos veces por cromatografía de capa delgada (eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1 para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (85 mg, 85%).

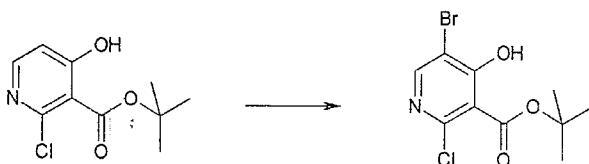
Paso 8-8



De la misma manera que en el Ejemplo 2, paso 2-5, el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (62 mg, 94%) se obtuvo a partir del compuesto (85 mg) que se obtuvo en el paso 8-7.

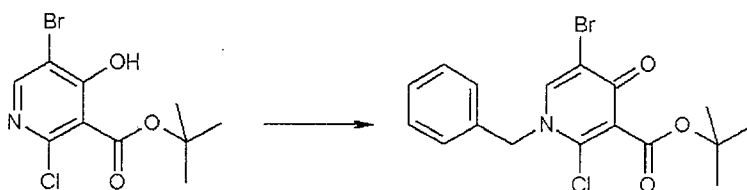
De la misma manera que en el Ejemplo 4, paso 4-4, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto obtenido en este paso.

^1H -RMN δ : 0,98 (s, 9H), 1,57-1,66 (m, 2H), 2,89-2,99 (m, 2H), 4,25 (d, 2H, $J = 5,4$ Hz), 7,42 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 10,42 (t, 1H, $J = 5,4$ Hz), 13,28 (s, 1H).

EJEMPLO 9**Producción de ácido [(7-hidroxi-6-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carbonil)amino]acético****Paso 9-1**

El grupo protector hidroxilo del compuesto que se obtiene en el Ejemplo 1, paso 1-3 se removió de la misma manera que en el Ejemplo 2, paso 2-5. A una solución del compuesto obtenido (3,30 g) en cloroformo (30 ml) se agregó N-bromosuccinimida con enfriamiento en hielo (2,82 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas, la mezcla de reacción se separó agregando solución de carbonato de hidrógeno y sodio acuoso saturado (20 ml). La capa orgánica posteriormente se lavó solución de sulfito de sodio acuoso y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, la mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (5,37 g) en forma de un producto bruto.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,66 (9H, s), 8,39 (1H, s), 12,77 (1H, s).

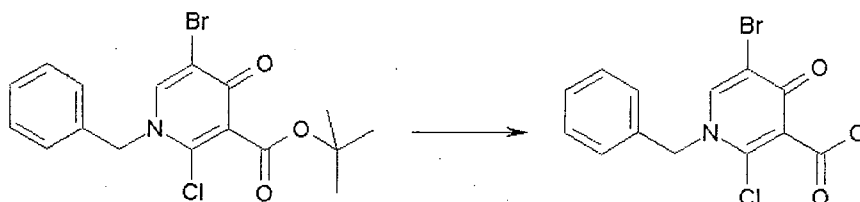
Paso 9-2

A una solución del compuesto (5,37 g) que se obtuvo en el paso 9-1 en N,N-dimetilformamida se agregaron en enfriamiento con hielo carbonato de potasio (2,19 g) y bromuro bencílico (1,88 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se separó agregando agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó posteriormente con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El

residuo se purificó por cromatografía de columna (eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/1 - 1/2) para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (3,73 g, 2 pasos 65%).

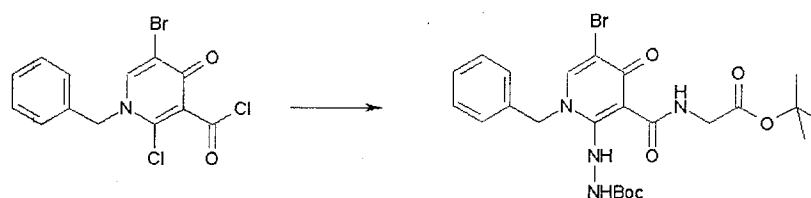
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,58 (9H, s), 5,21 (2H, s), 7,19-7,21 (2H, m), 7,37-7,46 (3H, m), 7,76 (1H, s).

Paso 9-3



Al compuesto (610 mg) que se obtuvo en el paso 9-2 se agregó ácido trifluoroacético (180 ml) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (6 ml) y se concentró a presión reducida. Se agregó cloroformo (6 ml) nuevamente al residuo, se agregaron cloruro de tionilo (0,18 ml) y N,N-dimetilformamida (una gota), y la mezcla se calentó a 70°C durante 30 min. La solución obtenida se concentró a presión reducida para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (540 mg, 98%).

Paso 9-4

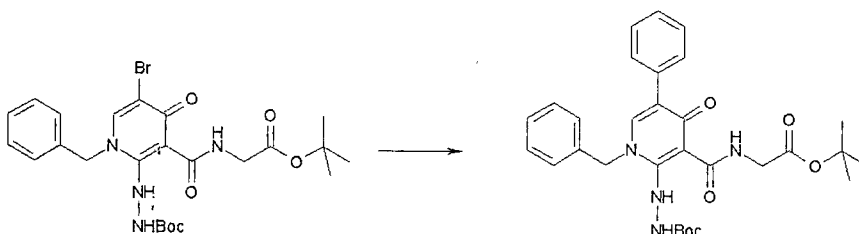


A una solución del compuesto (540 mg) que se obtuvo en el paso 9-3 en tetrahidrofurano (6 ml) se agregaron en enfriamiento con hielo diisopropiletilamina (0,29 ml) y ter-butil éster de glicina (0,21 ml), y la mezcla se agitó durante 2 horas. A la mezcla de reacción se agregaron diisopropiletilamina (0,29 ml) y carbazato de ter-butilo, y la mezcla se calentó a 70°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna (eluyente: hexano/acetato de etilo = 3/1 - 3/2) para dar el compuesto que se describió en el

esquema antes mencionado (790 mg, 92%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,30 (9H, s), 1,48 (9H, s), 4,05 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 5,24 (2H, s), 6,27 (1H, s), 7,14 (2H, t, $J = 4,1$ Hz), 7,34-7,41 (3H, m), 7,47 (1H, s), 11,50 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 11,83 (1H, s).

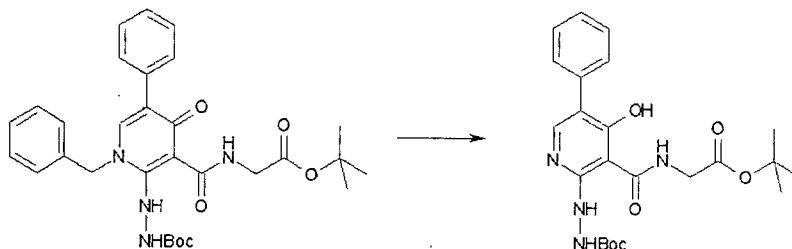
Paso 9-5



De la misma manera que en el Ejemplo 1, paso 1-8, el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (280 g, 84%) se obtuvo a partir del compuesto (330 mg) que se obtuvo en el paso 9-4.

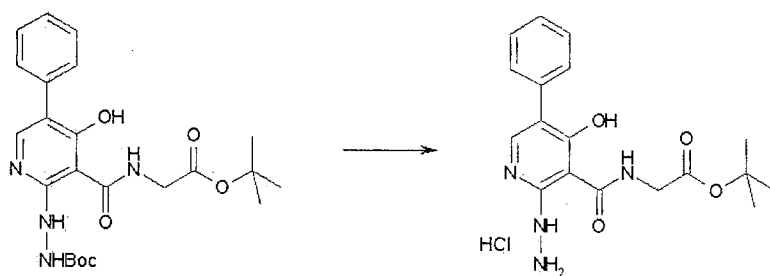
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,31 (9H, s), 1,48 (9H, s), 4,06 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 5,30 (2H, s), 6,16 (1H, s), 7,17 (2H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,18 (1H, s), 7,28-7,40 (6H, m), 7,43-7,46 (2H, m), 11,79 (1H, s), 11,85 (1H, t, $J = 5,4$ Hz).

Paso 9-6



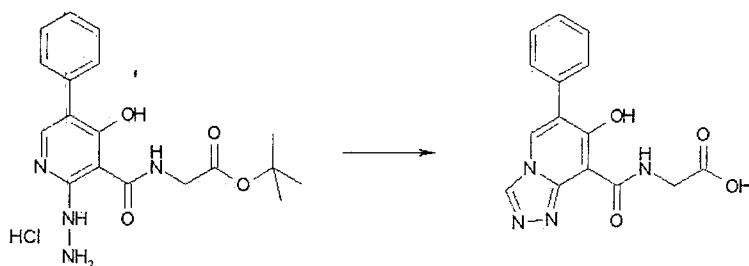
De la misma manera que en el Ejemplo 2, paso 2-5, el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (86 mg, 87%) se obtuvo a partir del compuesto (120 mg) que se obtuvo en el paso 9-5.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 1,49 (9H, s), 4,15 (2H, s), 7,06-7,29 (8H, m), 10,40 (1H, s), 10,95 (1H, s).

Paso 9-7

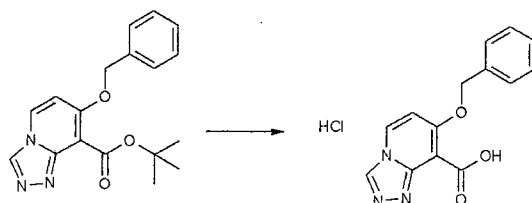
A una solución del compuesto (110 mg) que se obtuvo en el paso 9-6 en cloroformo (0,3 ml) se agregaron solución de dioxano ácido clorhídrico 4 N (1 ml), y la mezcla se agitó en enfriamiento con hielo durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (84 mg, 87%).

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 1,49 (9H, s), 4,04 (2H, s), 7,36-7,47 (5H, m), 7,57 (1H, s).

Paso 9-8

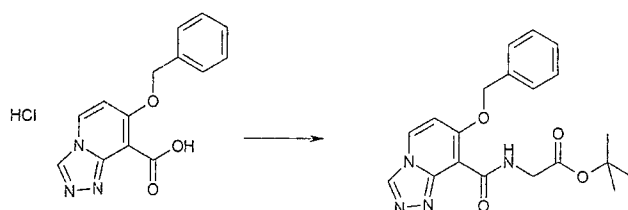
Al compuesto (41 mg) que se obtuvo en el paso 9-7 se agregó trimetil ortoformiato (0,41 ml), y la mezcla se calentó a 100°C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en cloroformo (1 ml). Se agregó ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se agregó solución de dioxano ácido clorhídrico 4 N (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en agua para dar el compuesto del título (29 mg, 89%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ : 4,06 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 7,39-7,46 (3H, m), 7,60 (2H, dd, $J = 8,3, 1,4$ Hz), 8,39 (1H, s), 8,86 (1H, s), 10,50 (1H, t, $J = 5,7$ Hz), 12,59 (1H, s), 13,75 (1H, s).

EJEMPLO 10**Producción de clorhidrato del ácido [(7-hidroxi[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carbonil)amino]acético****Paso 10-1**

De la misma manera que en la reacción de desprotección del grupo protector carboxilo en el Ejemplo 9, paso 9-8, un producto bruto que contiene el compuesto que se describe en el esquema antes mencionado como componente principal se obtuvo a partir del compuesto (0,050 g) que se obtuvo en el Ejemplo 1, paso 1-5.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ : 5,60 (s, 2H), 7,35-7,55 (m, 5H), 7,69 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 9,03 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 9,48 (s, 1H).

Paso 10-2

De la misma manera que en el Ejemplo 1, paso 1-10, el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (0,024 g, 41%) se obtuvo a partir del compuesto que se obtuvo en el paso 10-1.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,51 (s, 9H), 4,23 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 5,35 (s, 2H), 6,81 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,26-7,51 (m, 5H), 8,10 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 8,67 (s, 1H), 9,66 (br s, 1H).

El compuesto que se obtuvo en este paso se sometió a la remoción del grupo protector hidroxilo y el grupo protector carboxilo de la misma manera que antes, y el compuesto obtenido se convirtió a clorhidrato mediante un método convencional para dar el compuesto del título.

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 4,07 (s, 2H), 6,65 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 8,32 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 8,99 (s, 1H), 10,09 (s, 1H).

EJEMPLO 11

Producción de ácido [(6-hidroxi[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-7-carbonil)amino]acético

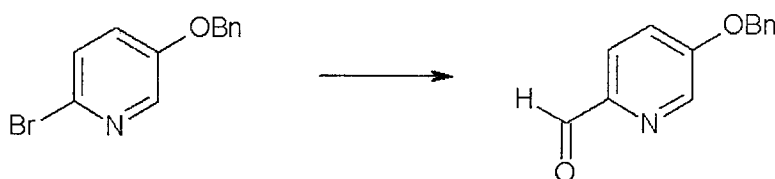
Paso 11-1



Se mezclaron 2-bromo-5-hidroxipiridina (5,8 g), N,N-dimetilformamida (58 ml) y carbonato de potasio (5,1 g), se agregó bromuro de bencilo (4,4 ml) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. A la mezcla de reacción se agregaron acetato de etilo (58 ml) y agua (87 ml) y la capa orgánica se separó de la mezcla y se lavó sucesivamente con agua (60 ml, 30 ml) dos veces y con salmuera saturada (30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (eluyente: hexano/acetato de etilo = 10/1 - 1/7) para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (7,4 g, 83%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 5,09 (s, 2H), 7,15 (dd, 1H, $J = 8,1, 3,2$ Hz), 7,33-7,38 (m, 1H), 7,36 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,40-7,41 (m, 4H), 8,13 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz).

Paso 11-2

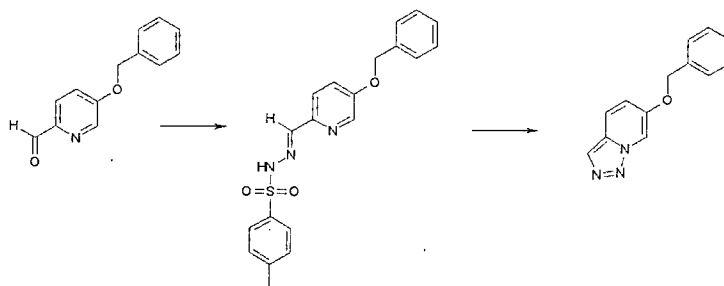


A n-butilitio (1,54 mol/l solución de hexano 25 ml) se agregó gota a gota una solución del compuesto (1 g) que se obtuvo en el paso 11-1 en tolueno (4 ml) a -78°C durante 7 min. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 50 min, y una solución de N,N-dimetilformamida (0,352 ml) en tolueno (4 ml) se agregó gota a gota.

La mezcla de reacción se agitó posteriormente a -78°C durante 1 hora, se agregó agua (6 ml) a -10°C , y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La capa orgánica y la capa acuosa se separaron, la capa acuosa se extrajo dos veces con tolueno (5 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera saturada (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (eluyente: hexano/acetato de etilo = 10/1 - 1/7) para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (641 mg, 79%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 5,21 (s, 2H), 7,35-7,45 (m, 6H), 7,95 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz), 8,51 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 9,99 (s, 1H).

Paso 11-3

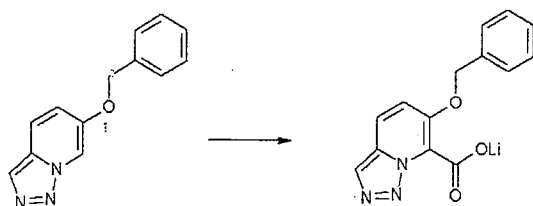


El compuesto (637 mg) que se obtuvo en el paso 11-2, metanol (6,4 ml) y tosilhidrazida (574 mg) se mezclaron, y la mezcla se calentó a reflujo durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se agregó morfolina (6,4 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se agregaron acetato de etilo (12 ml), solución de carbonato de sodio acuoso 2M (6 ml) y agua (5 ml). Además, se agregó tetrahidrofurano (6 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (5 ml), y las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera saturada (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el sólido obtenido se suspendió en éter diisopropílico para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (566 mg, 84%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 5,12 (s, 2H), 7,11 (dd, 1H, $J = 9,7, 2,0$ Hz), 7,36-7,47

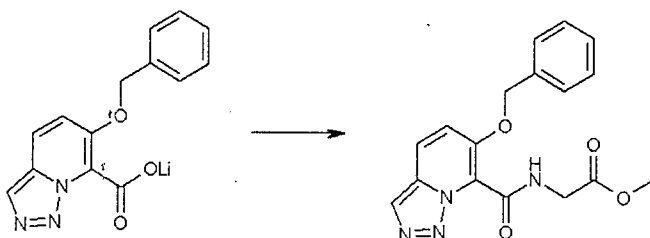
(m, 5H), 7,61 (dd, 1H, J = 9,7, 0,8 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 8,34 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

Paso 11-4



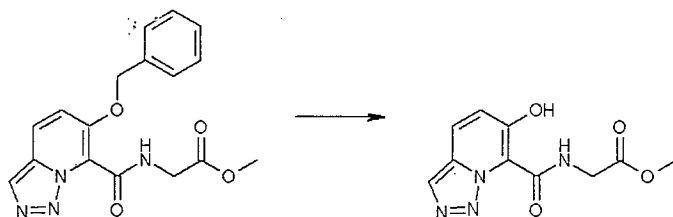
El compuesto (200 mg) que se obtuvo en el paso 11-3 y tetrahidrofurano (2 ml) se mezclaron, y se agregó diisopropilamida de litio (tetrahidrofurano 2M, heptano, solución de etilbenceno, 0,45 ml) a -40°C . Después de agitar a -40°C durante 1 hora, se agregó hielo seco, y la mezcla se dejó entibiar hasta temperatura ambiente agitando durante 1 hora. A continuación, se agregó metanol (2 ml), y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado en forma de un producto bruto. Este se utilizó directamente en el próximo paso.

Paso 11-5



De la misma manera que en el Ejemplo 1, paso 1-10, el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (85 mg, 28% (2 pasos)) se obtuvo a partir del compuesto que se obtuvo en el paso 11-4.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 3,80 (s, 3H), 4,38 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 5,32 (s, 2H), 7,24 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 7,31-7,41 (m, 3H), 7,46-7,49 (m, 2H), 7,75 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 8,11 (s, 1H), 8,79 (br s, 1H).

Paso 11-6

De la misma manera que en el Ejemplo 2, paso 2-5, el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (40 mg, 76%) se obtuvo a partir del compuesto (72 mg) que se obtuvo en el paso 11-5.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,83 (s, 3H), 4,37 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz), 7,17 (d, 1H, $J = 9,7$ Hz), 7,80 (d, 1H, $J = 9,7$ Hz), 8,12 (s, 1H), 10,57 (br s, 1H), 13,56 (s, 1H).

El compuesto que se obtuvo en este paso se sometió a la remoción del grupo carboxilo de la misma manera que antes para dar el compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ : 4,28 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 7,31 (d, 1H, $J = 9,7$ Hz), 8,20 (d, 1H, $J = 9,7$ Hz), 8,39 (s, 1H), 10,36 (t, 1H, $J = 5,2$ Hz), 13,82 (s, 1H).

EJEMPLO 116

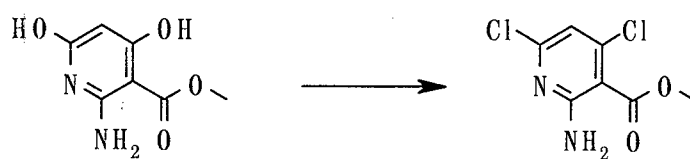
Producción de ácido [(7-hidroxi-5-fenetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético

Paso 116-1

Se mezclaron cianamida (1,4 g) y 1,4-dioxano (20 ml), y se agregaron dimetil 1,3-acetonadicarboxilato (2,0 g) y acetilacetato de níquel (II) (0,30 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora y el sólido resultante se recolectó por filtración. Al sólido obtenido se agregó metanol (6,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 hora. El sólido se recolectó por filtración para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (1,4 g, 64%).

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 3,80 (s, 3H), 4,92 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 10,29 (s, 1H), 11,51 (s, 1H).

Paso 116-2



El compuesto (30 g) que se obtuvo en el paso 116-1, oxiclورو de fósforo (150 ml) y N,N-diisopropiletilamina (30 min) se mezclaron, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró, y se destiló azeotrópicamente 3 veces con tolueno. En enfriamiento con hielo, se agregaron metanol (30 ml) y agua (150 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido resultante se recolectó por filtración, y se combinó con el sólido resultante del filtrado. Se agregó metanol (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se recolectó por filtración para dar cristales primarios. El filtrado se concentró, y se agregó metanol (10 ml) al residuo, y el sólido resultante se recolectó por filtración para dar un cristal secundario. El cristal primario y el cristal secundario se combinaron para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (21 g, 59%).

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 3,84 (s, 3H), 6,84 (s, 1H), 7,16 (br s, 2H).

Paso 116-3

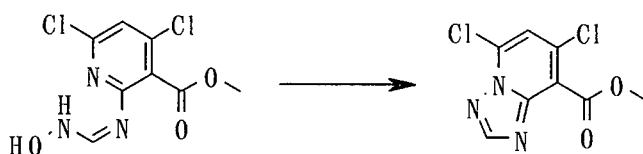


El compuesto (2,2 g) que se obtuvo en el paso 116-2 y 2-propanol (31 ml) se mezclaron, y se agregó N,N-dimetilformamida dimetil acetal (2,9 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se agregó clorhidrato de hidroxilamina (1,4 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró hasta casi la

mitad, y se agregaron agua (40 ml) y 2-propanol (6,6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y el sólido resultante se recolectó por filtración para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (2,2 g, 84%).

^1H -RMN (DMSO-D_6) δ : 3,92 (s, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, $J = 9,5$ Hz), 10,12 (d, 1H, $J = 9,5$ Hz), 10,83 (s, 1H).

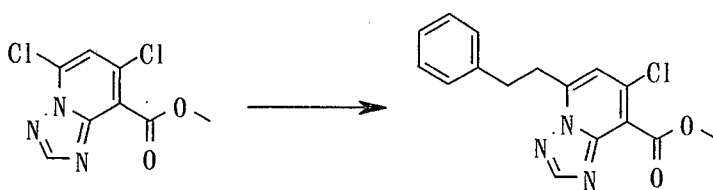
Paso 116-4



El compuesto (0,66 g) que se obtuvo en el paso 116-3 y tetrahidrofurano (6,6 ml) se mezclaron, y se agregó anhídrido trifluoroacético (0,37 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 22 horas. La mezcla de reacción se agregó a temperatura ambiente, se agregaron acetato de etilo y solución de carbonato de hidrógeno y sodio acuoso saturado, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (eluyente: cloroformo/acetato de etilo = 4/1 para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (0,32 g, 51%).

^1H -RMN (DMSO-D_6) δ : 3,99 (s, 3H), 7,92 (s, 1H), 8,71 (s, 1H).

Paso 116-5

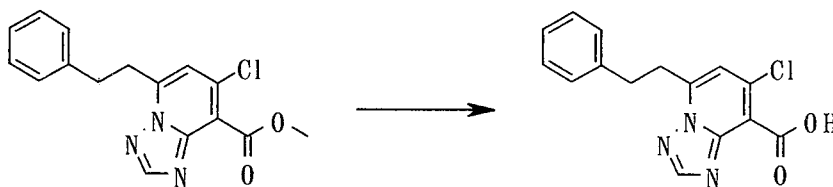


El compuesto (1,0 g) que se obtuvo en el paso 116-4, ácido fenilborónico (1,2 g), carbonato de potasio (1,7 g), complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) dicloruro diclorometano (1:1) (0,083 g), ciclopentil metil éter (6,0 ml) y agua (0,15 ml) se mezclaron, y la mezcla se agitó con calentamiento a 50°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta

temperatura ambiente, y la capa orgánica se lavó dos veces con 3% de solución de dietilentriamina acuosa (10 ml) y salmuera saturada (5 ml). Se agregaron sulfato de sodio y gel de sílice como limpiador metálico (1 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se filtró a través de un embudo Kiriya envasado con gel de sílice (1 g). El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (1,87 g) en forma de un producto bruto purificado.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,17 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 3,48 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 4,08 (s, 3H), 6,84 (s, 1H), 7,18-7,28 (m, 5H), 8,42 (s, 1H).

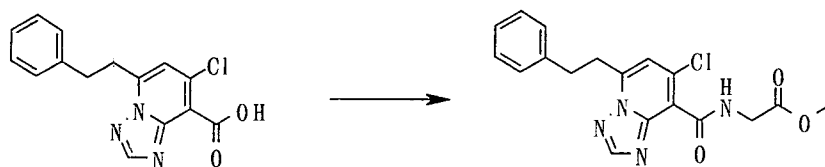
Paso 116-6



El compuesto (1,87 g) que se obtuvo en el paso 116-5 y tetrahidrofurano se mezclaron, y se agregó solución de hidróxido de sodio acuoso 4 N (4,0 ml) en enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado (1,4 ml) en enfriamiento con hielo. A la suspensión se agregaron etanol (5 ml) y agua (1,3 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. El sólido se recolectó por filtración para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (0,847 g, 69%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ : 3,13 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 3,45 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 7,23-7,31 (m, 5H), 8,65 (s, 1H), 14,19 (s, 1H).

Paso 116-7

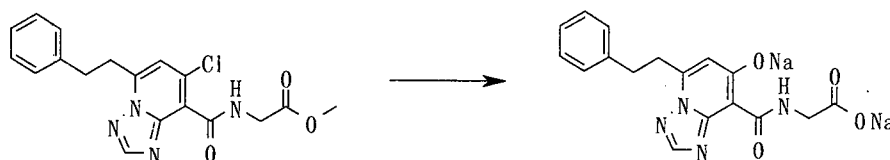


El compuesto (0,200 g) que se obtuvo en el paso 116-6, acetonitrilo (1,0 ml), 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (0,122 g) y clorhidrato de glicina metil éster

(0,100 g) se mezclaron, y se agregaron trietilamina (0,111 ml) y clorhidrato 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,153 g) en enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó solución de carbonato de hidrógeno y sodio acuoso saturado (2 ml) a la mezcla de reacción y el sólido precipitado se recolectó por filtración para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (0,194 g, 78%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,18 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 3,48 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 3,81 (s, 3H), 4,34 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 6,92 (s, 1H), 7,15-7,33 (m, 5H), 8,42 (s, 1H), 9,90 (s, 1H).

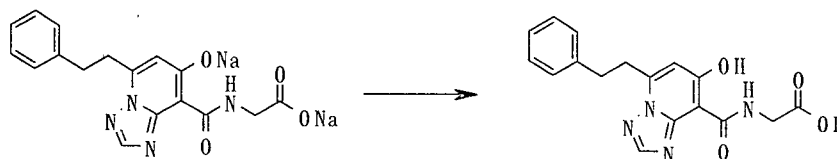
Paso 116-8



El compuesto (0,150 g) que se obtuvo en el paso 116-7, 2-etoxietanol (0,75 ml) y solución de hidróxido de sodio acuoso 8 N (0,23 ml) se mezclaron, y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 18 horas. A esta mezcla se agregaron etanol (0,75 ml) y agua (0,23 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se recolectó por filtración para dar el producto purificado bruto del compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (0,19 g).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ : 2,99-3,11 (m, 4H), 3,58 (d, 2H, $J = 4,4$ Hz), 6,01 (s, 1H), 7,20-7,27 (m, 5H), 7,86 (s, 1H), 11,23 (t, 1H, $J = 4,4$ Hz).

Paso 116-9

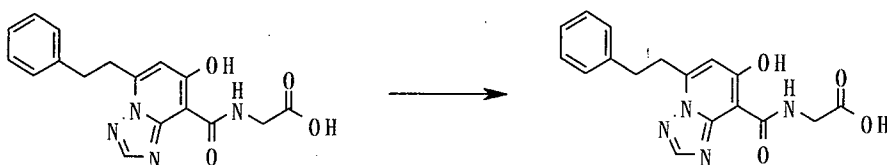


El compuesto (0,19 g) que se obtuvo en el paso 116-8 y agua (0,63 ml) se mezclaron y la mezcla se entibió hasta 50°C . Se agregaron acetona (0,78 ml) y ácido

clorhídrico 6 N (0,2 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de agitar con enfriamiento en hielo durante 1 hora, el sólido se recolectó por filtración para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (0,11 g, 80%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6) δ : 3,12 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 3,40 (t, 3H, $J = 7,9$ Hz), 4,22 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 6,79 (s, 1H), 7,21-7,29 (m, 5H), 8,58 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, $J = 5,2$ Hz), 12,97 (s, 1H), 14,22 (s, 1H).

Paso 116-10



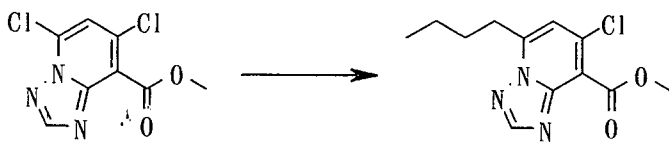
El compuesto (0,050 g) que se obtuvo en el paso 116-9 y metanol (3 ml) se mezclaron y la mezcla se calentó hasta 60°C . La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante un día. El sólido se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (0,031 g, 61%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6) δ : 3,12 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 3,40 (t, 3H, $J = 7,9$ Hz), 4,22 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 6,79 (s, 1H), 7,21-7,29 (m, 5H), 8,58 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, $J = 5,2$ Hz), 12,97 (s, 1H), 14,22 (s, 1H).

EJEMPLO 117

Producción de ácido [(5-butil-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético

Paso 117-1

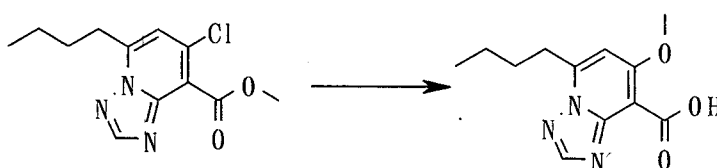


El compuesto (0,050 g) que se obtuvo en el paso 116-4, ácido butilborónico (0,042 g), óxido de plata (I) (0,071 g), carbonato de potasio (0,084 g) complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) dicloruro diclorometano (1:1) (0,008 g) y tetrahidrofurano (1,0 ml) se mezclaron, y la mezcla se calentó a reflujo durante 10

horas. El material insoluble se filtró a través de celite, y se agregaron solución de carbonato de hidrógeno y sodio acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó de la mezcla. La capa orgánica se lavó dos veces con solución de carbonato de hidrógeno y sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía de capa delgada (eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/1 para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (0,046 g, 77%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,00 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz), 1,45-1,53 (m, 2H), 1,79-1,87 (m, 2H), 3,18 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 4,08 (s, 3H), 6,92 (s, 1H), 8,38 (s, 1H).

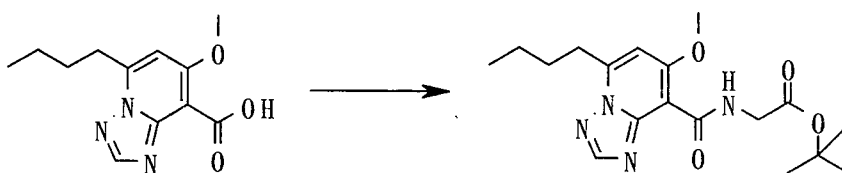
Paso 117-2



El compuesto (0,043 g) que se obtuvo en el paso 117-1 y metanol (0,22 ml) se mezclaron, y se agregó solución de metanol metóxido de sodio al 28% (0,014 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó agua (0,22 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó ácido clorhídrico 1 N (0,16 ml) a la mezcla de reacción, y el sólido resultante se recolectó por filtración para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (0,026 g, 66%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,01 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz), 1,46-1,57 (m, 2H), 1,82-1,90 (m, 2H), 3,21 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 4,15 (s, 3H), 6,77 (s, 1H), 8,28 (s, 1H).

Paso 117-3

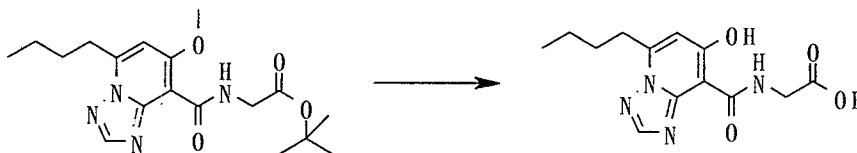


El compuesto (0,025 g) que se obtuvo en el paso 117-2 y N,N-dimetilformamida (0,50 ml) se mezclaron, y se agregaron 1-hidroxibenzotriazol

monohidrato (0,016 g) y glicina ter-butiléster (0,015 ml) y clorhidrato de 1.etil-3-(3-dimetilaminopropil-carbodiimida (0,020 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Con enfriamiento en hielo, se agregaron 5% de solución de carbonato de hidrógeno y sodio acuoso saturado y agua a la mezcla de reacción y el sólido resultante se recolectó por filtración para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (0,033 g, 94%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,00 (t, 4H, $J = 7,3$ Hz), 1,51 (s, 9H), 1,80-1,90 (m, 2H), 3,18 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 4,21 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 6,72 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,72 (t, 1H, $J = 4,2$ Hz).

Paso 117-4



El compuesto (0,030 g) que se obtuvo en el paso 117-3 y solución de ácido acético bromuro de hidrógeno al 25% (0,60 ml) se mezclaron, y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se agregaron agua (0,60 ml) y solución de hidróxido de sodio acuoso 4 N (0,23 ml) en enfriamiento con hielo. A continuación se agregó ácido clorhídrico 2 N (0,23 ml) con enfriamiento en hielo, y el sólido resultante se recolectó por filtración para dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (0,010 g, 42%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ : 0,93 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,33-1,44 (m, 2H), 1,71-1,80 (m, 2H), 3,10 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 4,20 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 6,85 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,84 (br s, 1H), 14,26 (br s, 1H).

Paso 117-5



El compuesto (0,100 g) que se obtuvo en el paso 117-4 y metil etil cetona

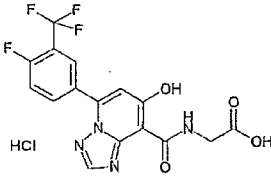
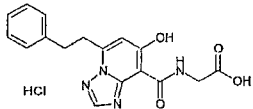
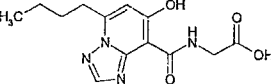
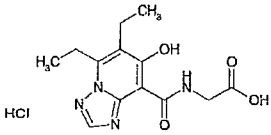
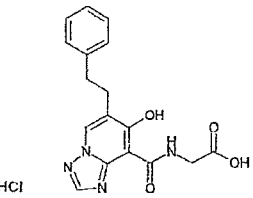
(1,0 ml) se mezclaron, y se calentó hasta 80°C. Se agregó heptano (1,0 ml) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El sólido se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (0,089 g, 89%).

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 0,93 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,33-1,44 (m, 2H), 1,71-1,80 (m, 2H), 3,10 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 4,20 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 6,85 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,84 (br s, 1H), 14,26 (br s, 1H).

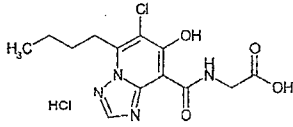
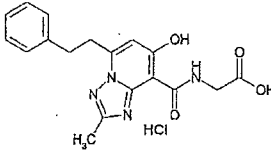
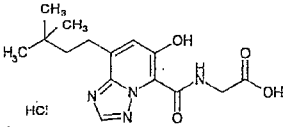
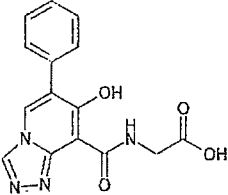
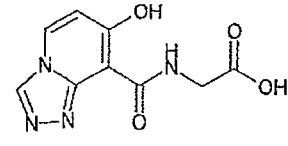
De la misma manera que en los Ejemplos 1 a 11 antes mencionados, el Ejemplo 116 o 117, u otros métodos convencionales según sea necesario, se produjeron los compuestos de los Ejemplos 12 a 115 y los Ejemplos 118 a 122 que se muestran en los siguientes cuadros 3 a 24.

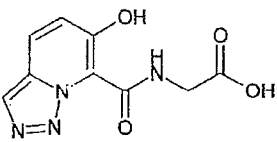
Las fórmulas estructurales y los datos de propiedad de los compuestos de los Ejemplos 12 a 115 se muestran en los siguientes cuadros 1 a 24.

CUADRO 1

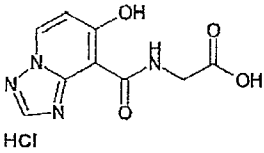
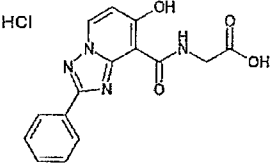
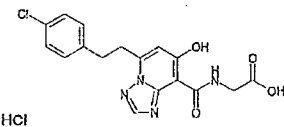
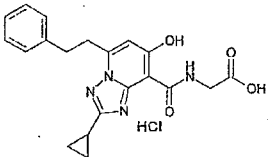
Ej. No.	Nombre del compuesto	fórmula estructural	¹ H-RMN, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
1	Clorhidrato del ácido {[5-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino} acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,31 (s, 1H), 7,73-7,82 (m, 1H), 8,34-8,43 (m, 1H), 8,43-8,51 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,99 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	399	397
2	Clorhidrato del ácido [(7-hidroxi-5-fenetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino] acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 3,12 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,41 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,81 (s, 1H), 7,14-7,33 (m, 5H), 8,60 (s, 1H), 9,85 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	341	339
3	Clorhidrato del ácido [(5-butil-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino] acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 0,93 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,39 (td, 2H, J = 14,8, 7,4 Hz), 1,72-1,79 (m, 2H), 3,10 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 6,85 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	293	291
4	Clorhidrato del ácido [(5,6-dietil-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino] acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 1,15 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,29 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 2,72 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 3,20 (q, 2H, J = 7,6 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 8,52 (s, 1H), 9,95 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	293	291
5	Clorhidato del ácido [(7-hidroxi-6-fenetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino] acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 2,93 (s, 4H), 4,22 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 7,19 (tt, 1H, J = 7,1, 1,8 Hz), 7,23-7,31 (m, 4H), 8,50 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,97 (s, 1H).	341	339

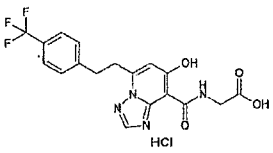
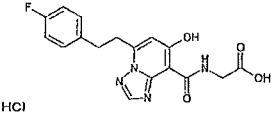
CUADRO 2

Ej. No.	Nombre del compuesto	fórmula estructural	¹ H-RMN. δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
6	Clorhidrato del ácido [(5-butil-6-cloro-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 0,93 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,36-1,47 (m, 2H), 1,64-1,72 (m, 2H), 3,15-3,28 (m, 2H), 4,15 (d, 2H, J = 2,8 Hz), 8,74 (br s, 1H), 10,20 (br s, 1H),	327	325
7	Clorhidrato del ácido [(7-hidroxi-2-metil-5-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 2,52 (s, 3H), 3,10 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,35 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 4,19 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 6,69 (s, 1H), 7,18-7,31 (m, 5H), 9,81 (t, 1H, J = 5,5 Hz),	355	353
8	Clorhidrato del ácido {[8-(3,3-dimetilbutil)-6-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]amino}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 0,98 (s, 9H), 1,57-1,66 (m, 2H), 2,89-2,99 (m, 2H), 4,25 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 7,42 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 10,42 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 13,28 (s, 1H).	321	319
9	Ácido [(7-hidroxi-6-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carbonil)amino]acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,06 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,39-7,46 (m, 3H), 7,60 (dd, 2H, J = 8,3, 1,4 Hz), 8,39 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 10,50 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 12,59 (s, 1H), 13,75 (s, 1H).	313	311
10	Clorhidrato del ácido [(7-hidroxi[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carbonil)amino]acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,07 (s, 2H), 6,65 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,32 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,99 (s, 1H), 10,09 (s, 1H),	237	235

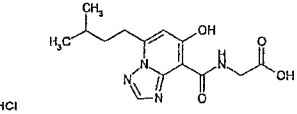
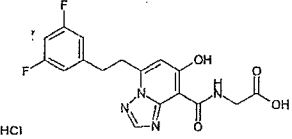
11	Ácido [(6-hidroxi[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-7-carbonil)amino]acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,28 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 8,20 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 8,39 (s, 1H), 10,36 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 13,82 (s, 1H).	237	235
----	---	---	--	-----	-----

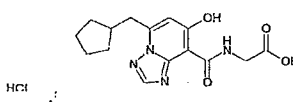
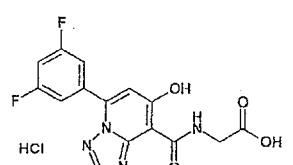
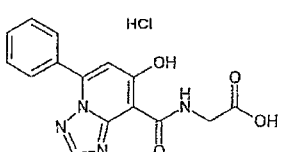
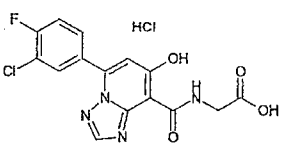
CUADRO 3

Ej. No.	Nombre del compuesto	fórmula estructural	¹ H-RMN. δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
12	Clorhidrato del ácido [(7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,22 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,56 (s, 1H), 8,96 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 9,81-9,91 (m, 1H).	237	235
13	Clorhidrato del ácido [(7-hidroxi-2-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,27 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,94 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,55-7,58 (m, 3H), 8,31-8,33 (m, 2H), 9,00 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 10,11 (t, 1H, J = 5,2 Hz).	313	311
14	Clorhidrato del ácido {[2-(4-clorofenil)etil]-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil}amino]acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 3,12 (2H, t, J = 7,9 Hz), 3,40 (2H, t, J = 7,7 Hz), 4,21 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,80 (1H, s), 7,27 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,59 (1H, s), 9,85 (1H, t, J = 5,6 Hz).	375	373
15	Clorhidrato del ácido [(2-ciclopropil-7-fenetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 1,04-1,12 (m, 4H), 2,17-2,23 (m, 1H), 3,10 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 3,29-3,37 (m, 2H), 4,18 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 6,66 (s, 1H), 7,18-7,32 (m, 5H), 9,84 (t, 1H, J = 4,9 Hz), 14,10 (s, 1H).	381	379

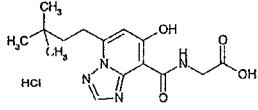
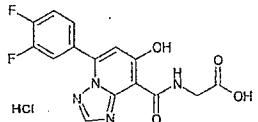
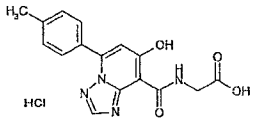
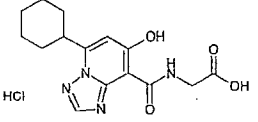
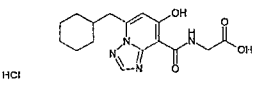
16	Clorhidrato del ácido {(7-hidroxi-5-[2-(4-trifluorometilfenil)etil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil}amino)acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 3,21 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,44 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,20 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,83 (1H, s), 7,48 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,66 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,59 (1H, s), 9,81-9,88 (1H, m).	409	407
17	Clorhidrato del ácido {[5-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil}amino)acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 3,11 (2H, t, J = 7,9 Hz), 3,39 (2H, t, J = 7,7 Hz), 4,21 (2H, d, J = 5,2 Hz), 6,80 (1H, s), 7,07-7,16 (2H, m), 7,23-7,30 (2H, m), 8,60 (1H, s), 9,85 (1H, t, J = 5,4 Hz).	359	357

CUADRO 4

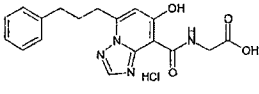
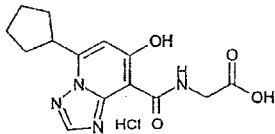
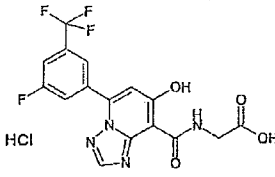
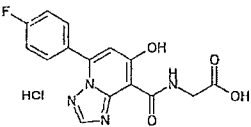
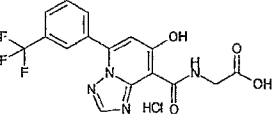
Ej. No.	Nombre del compuesto	fórmula estructural	¹ H-RMN, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
18	Clorhidrato del ácido [(7-hidroxi-5-(3-metilbutil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 0,95 (6H, d, J = 6,5 Hz), 1,58-1,70 (3H, m), 3,07-3,13 (2H, m), 4,21 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,87 (1H, s), 8,57 (1H, s), 9,85 (1H, t, J = 5,6 Hz).	307	305
19	Clorhidrato del ácido {[5-[2-(3,5-difluorofenil)etil]-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil}amino)acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 3,15 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,42 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,20 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,83 (1H, s), 6,97-7,11 (3H, m), 8,58-8,61 (1H, m), 9,79-9,89 (1H, m).	377	375

20	Clorhidrato del ácido [(5-ciclopentilmetil-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 1,21-1,32 (2H, m), 1,45-1,55 (2H, m), 1,59-1,74 (4H, m), 2,40-2,49 (1H, m), 3,09 (2H, d, J = 7,3 Hz), 4,21 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,88 (1H, s), 8,55 (1H, s), 9,85 (1H, t, J = 5,6 Hz).	319	317
21	Clorhidrato del ácido {[5-(3,5-difluorofenil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 7,29 (s, 1H), 7,56 (tt, 1H, J = 9,3, 2,3 Hz), 7,78-7,86 (m, 2H), 8,62 (s, 1H), 9,99 (t, 1H, J = 5,8 Hz).	349	347
22	Clorhidrato del ácido [(7-hidroxi-5-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,12 (s, 1H), 7,59-7,62 (m, 3H), 7,99-8,02 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 9,98 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	313	311
23	Clorhidrato del ácido {[5-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,23 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H, J = 8,9, 8,9 Hz), 8,05 (ddd, 1H, J = 8,9, 2,4, 4,8 Hz), 8,30 (dd, 1H, J = 7,3, 2,4 Hz), 8,60 (s, 1H), 9,98 (t, 1H, J = 5,4 Hz).	365	363

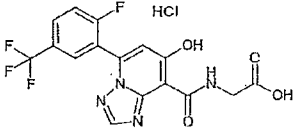
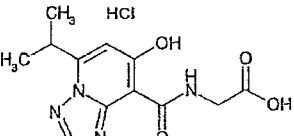
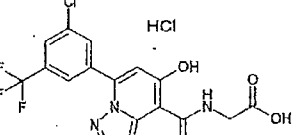
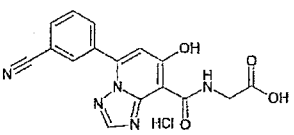
CUADRO 5

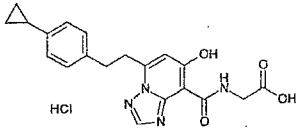
Ej. No.	Nombre del compuesto	fórmula estructural	¹ H-RMN, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
24	clorhidrato del ácido {[5-(3,3-dimetilbutil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 0,98 (s, 9H), 1,59-1,70 (m, 2H), 3,01-3,13 (m, 2H), 4,21 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,89 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	321	319
25	lorhidrato del ácido {[5-(3,4-difluorofenil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,25(d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,22(s, 1H), 7,69(dt, 1H, J = 15,0. 5,3 Hz), 7,92-7,94(m, 1H), 8,17(ddd, 1H, J = 11,9. 7,7. 2,2 Hz), 8,60(s, 1H), 9,98(t, 1H, J = 5,5 Hz).	349	347
26	lorhidrato del ácido {[7-hidroxi-5-(p-tolil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 2,42(s, 3H), 4,24(d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,09(s, 1H), 7,40(d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,93(d, 2H, J = 8,2 Hz), 8,58(s, 1H), 9,97(t, 1H, J = 5,5 Hz).	327	325
27	lorhidrato del ácido [(5-ciclohexil-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 1,21-1,62 (5H, m), 1,69-1,79 (1H, m), 1,80-1,88 (2H, m), 1,98-2,09 (2H, m), 3,31-3,43 (1H, m), 4,20 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,76 (1H, s), 8,56 (1H, s), 9,80-9,87 (1H, m).	319	317
28	lorhidrato del ácido [(5-ciclohexilmetil-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 0,98-1,23 (5H, m), 1,56-1,70 (5H, m), 1,90-1,99 (1H, m), 3,00 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,21 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,84 (1H, s), 8,55 (1H, s), 9,85 (1H, t, J = 5,6 Hz).	333	331

CUADRO 6

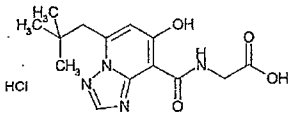
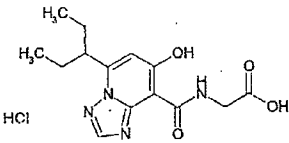
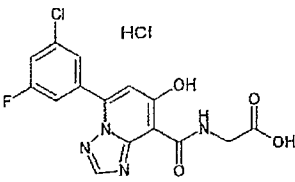
Ej. No.	Nombre del compuesto	fórmula estructural	¹ H-RMN, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
29	Clorhidrato del ácido [(7-hidroxi-5-(3-fenilpropil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amin]oacético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 2,07-2,15 (m, 2H), 2,71 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 3,12 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 6,85 (s, 1H), 7,15-7,31 (m, 5H), 8,55 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, J = 5,5 Hz).	355	353
30	Clorhidrato del ácido [(5-ciclopentil-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amin]oacético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 1,68-1,84 (m, 6H), 2,14-2,21 (m, 2H), 3,69-3,76 (m, 1H), 4,21 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 6,83 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,85 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	305	303
31	Clorhidrato del ácido {[5-(3-fluoro-5-trifluorometilfenil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amin]oacético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,37 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 8,23 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 8,30 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 10,00 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	399	397
32	Clorhidrato del ácido {[5-(4-fluorofenil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amin]oacético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,24 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 7,14 (s, 1H), 7,41-7,48 (m, 2H), 8,07-8,13 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 9,97 (t, 1H, J = 5,7 Hz).	331	329
33	Clorhidrato del ácido [(7-hidroxi-5-(3-trifluorometilfenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amin]oacético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,28 (s, 1H), 7,84 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 8,28 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 8,41 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 10,00 (t, 1H, J = 5,7 Hz).	381	379

CUADRO 7

Ej. No.	Nombre del compuesto	fórmula estructural	¹ H-RMN, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
34	Clorhidrato del ácido {[5-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino} acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,28 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H, J = 9,1. 9,1 Hz), 8,10 (ddd, 1H, J = 9,1. 4,5. 2,0 Hz), 8,24 (dd, 1H, J = 6,4. 2,0 Hz), 8,57 (s, 1H), 9,95 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	399	397
35	Clorhidrato del ácido [(7-hidroxi-5-isopropil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino] acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 1,37 (d, 6H, J = 7,3 Hz), 3,67 (sept, 1H, J = 7,3 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,82 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	279	277
36	Clorhidrato del ácido {[5-(3-cloro-5-trifluorometilfenil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino} acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,37 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,99 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	415	413
37	Clorhidrato del ácido {[5-(3-cianofenil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino} acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 7,28 (s, 1H), 7,81 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 8,08 (dt, 1H, J = 7,9. 1,0 Hz), 8,34 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,48 (t, 1H, J = 1,3 Hz), 8,61 (s, 1H), 9,99 (t, 1H, J = 5,7 Hz).	338	336

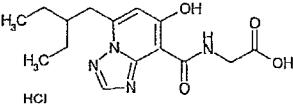
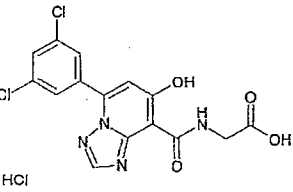
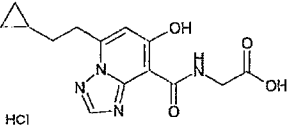
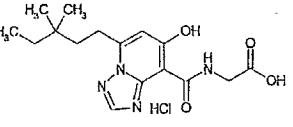
38	Clorhidrato del ácido {[5-[2-(4-ciclopropilfenil)etil]-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino} acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 0,59-0,64 (m, 2H), 0,88-0,93 (m, 2H), 1,83-1,90 (m, 1H), 3,06 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 3,37 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,81 (s, 1H), 6,99 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,11 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 8,60 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	381	379
----	---	---	---	-----	-----

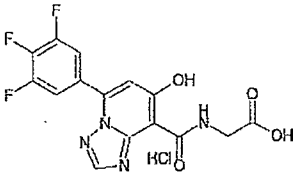
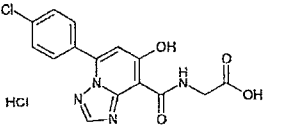
CUADRO 8

Ej. No.	Nombre del compuesto	fórmula estructural	¹ H-RMN, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
39	Clorhidrato del ácido {[5-(2,2-dimetilpropil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino} acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 0,97 (s, 9H), 3,12 (s, 2H), 4,21 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,78 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,88 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	307	305
40	Clorhidrato del ácido {[5-(1-etilpropil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino} acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 0,78 (t, 6H, J = 7,3 Hz), 1,72-1,94 (m, 4H), 3,37-3,48 (m, 1H), 4,21 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,85 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,88 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	307	305
41	Clorhidrato del ácido {[5-(3-cloro-5-fluorofenil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino} acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,24 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 7,28 (s, 1H), 7,73 (dt, 1H, J = 8,7, 2,1 Hz), 7,88-7,91 (m, 1H), 7,98-8,00 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,97 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	365	363

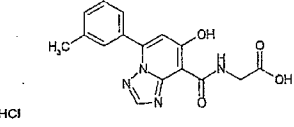
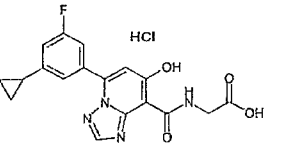
42	Clorhidrato del ácido {[5-(3-fluorofenil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,21 (s, 1H), 7,47 (tdd, 1H, J = 8,6. 2,6. 0,7 Hz), 7,64 (td, 1H, J = 8,1. 6,0 Hz), 7,87 (dt, 1H, J = 7,8. 1,0 Hz), 7,90 (dt, 1H, J = 10,1. 2,1 Hz), 8,60 (s, 1H), 9,99 (t, 1H, J = 5,4 Hz).	331	329
43	Ácido [(7-hidroxi-5-isobutil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 0,94 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 2,28 (tsept, 1H, J = 6,9. 7,3 Hz), 2,98 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,85 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,85 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	293	291
44	Ácido {[5-(3-clorofenil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,25(d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,22 (s, 1H), 7,59-7,71 (m, 2H), 7,96 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,11 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,98 (br s, 1H), 12,99 (br s, 1H), 14,38 (br s, 1H).	347, 349	345, 347

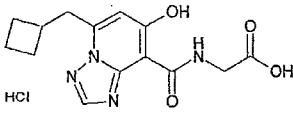
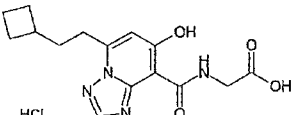
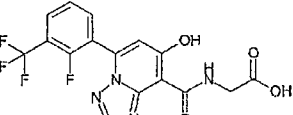
CUADRO 9

Ej. No.	Nombre del compuesto	fórmula estructural	¹ H-RMN, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
45	Clorhidrato del ácido {[5-(2-etilbutil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino} acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 0,85(t, 6H, J = 7,4 Hz), 1,25-1,39 (m, 4H), 1,94-2,02 (m, 1H), 3,03 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 6,87 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,85 (t, 1H, J = 5,5 Hz).	321	319
46	Clorhidrato del ácido {[5-(3,5-diclorofenil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino} acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,25(d, 3H, J = 5,6 Hz), 7,30(s, 1H), 7,89(t, 1H, J = 3,5 Hz), 8,08(s, 1H), 8,09(s, 1H), 8,61(s, 1H), 9,99(t, 1H, J = 5,6 Hz).	381, 383	379, 381
47	Clorhidrato del ácido {[5-(2-ciclopropiletil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino} acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 0,00-0,05 (2H, m), 0,35-0,42 (2H, m), 0,72-0,81 (1H, m), 1,64-1,73 (2H, m), 3,15-3,21 (2H, m), 4,20 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,86 (1H, s), 8,55 (1H, s), 9,79-9,87 (1H, m).	305	303
48	Clorhidrato del ácido {[5-(3,3-dimetilpentil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino} acético		¹ H-RMN (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 0,91 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 0,98 (s, 6H), 1,39 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 1,70 (ddd, 2H, J = 8,7, 4,7, 3,8 Hz), 3,08-3,14 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 6,82 (s, 1H), 8,54 (s, 1H).	335	333

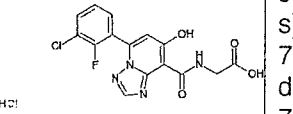
49	Clorhidrato del ácido [(7-hidroxi-5-(3,4,5-trifluorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,28 (s, 1H), 8,09 (dd, 2H, J = 9,0, 6,8 Hz), 8,62 (s, 1H), 9,98 (t, 1H, J = 5,1 Hz).	367	365
50	Clorhidrato del ácido {[5-(4-clorofenil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,17 (s, 1H), 7,67 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 8,05 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 8,59 (s, 1H), 9,98 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	347	345

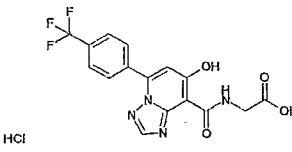
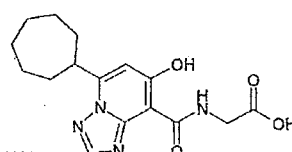
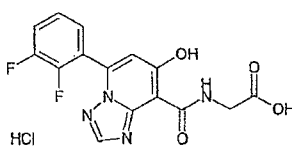
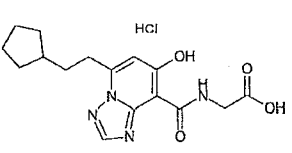
CUADRO 10

Ej. No.	Nombre del compuesto	fórmula estructural	¹ H-RMN, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
51	Clorhidrato del ácido [(7-hidroxi-5-(m-tolil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 2,42 (3H, s), 4,24 (2H, d, J = 5,6 Hz), 7,09 (1H, s), 7,41-7,51 (2H, m), 7,78-7,84 (2H, m), 8,58 (1H, s), 9,98 (1H, t, J = 5,6 Hz).	327	325
52	Clorhidrato del ácido {[5-(3-ciclopropil-5-fluorofenil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 0,82-0,86 (m, 2H), 1,01-1,06 (m, 2H), 2,03-2,10 (m, 1H), 4,24 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,15-7,18 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H, J = 1,4, 1,4 Hz), 7,62-7,65 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,98 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	371	369

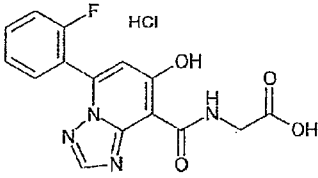
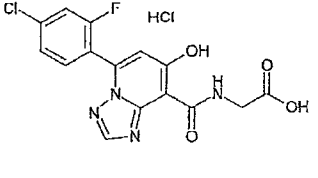
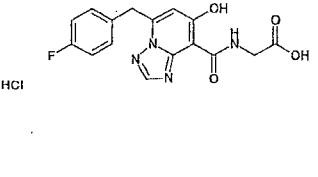
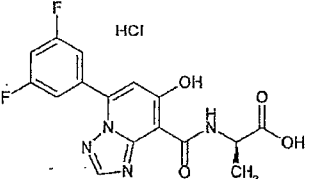
53	Clorhidrato del ácido [(5-ciclobutilmetil-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino] acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 1,72-1,90 (m, 4H), 1,98-2,10 (m, 2H), 2,80-2,92 (m, 1H), 3,20 (d, 2H, J = 7,4 Hz), 4,20 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,79 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,83 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	305	303
54	Clorhidrato del ácido {[5-(2-ciclobutiletíl)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino} acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 1,54-1,67 (m, 2H), 1,72-1,92 (m, 4H), 1,95-2,06 (m, 2H), 2,26-2,37 (m, 1H), 3,00 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,85 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,85 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	319	317
55	Clorhidrato del ácido {[5-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino} acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,24 (2H, d, J = 5,6 Hz), 7,25 (1H, s), 7,61-7,68 (1H, m), 8,03-8,13 (2H, m), 8,57 (1H, s), 9,87-10,01 (1H, m).	399	397

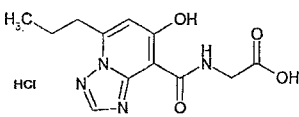
CUADRO 11

Ej. No.	Nombre del compuesto	fórmula estructural	¹ H-RMN, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
56	Clorhidrato del ácido {[5-(3-cloro-2-fluorofenil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino} acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,25 (2H, d, J = 5,6 Hz), 7,21 (1H, s), 7,47 (1H, dd, J = 7,9, 3,9 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 7,1, 3,5 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 7,7, 3,8 Hz), 8,56 (1H, s), 9,95 (1H, t, J = 5,0 Hz).	365	363

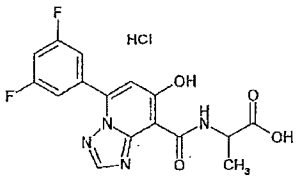
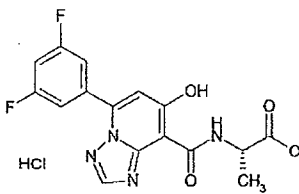
57	Clorhidrato del ácido [(7-hidroxi-5-(4-trifluorometilfenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,24 (2H, d, J = 5,6 Hz), 7,23 (1H, s), 7,96 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,21 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,59 (1H, s), 9,99 (1H, t, J = 5,3 Hz).	381	379
58	Clorhidrato del ácido [(5-cicloheptil-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 1,52-1,86(m, 10H), 1,96-2,04(m, 2H), 3,50-3,59(m, 1H), 4,21(d, 2H, J = 5,5 Hz), 6,78(s, 1H), 8,56(s, 1H), 9,86(t, 1H, J = 5,5 Hz).	333	331
59	Clorhidrato del ácido {[5-(2,3-difluorofenil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino]acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 7,20 (s, 1H), 7,45 (tdd, 1H, J = 8,2, 4,9, 1,4 Hz), 7,59 (ddt, 1H, J = 8,3, 5,4, 1,2 Hz), 7,70-7,77 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,95 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	349	347
60	Clorhidrato del ácido {[5-(2-ciclopentiletil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino]acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 1,11-1,19 (m, 2H), 1,47-1,61 (m, 4H), 1,74-1,87 (m, 5H), 3,10 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,87 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	333	331

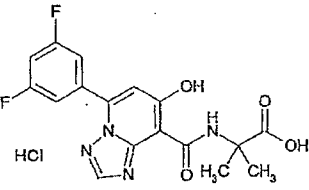
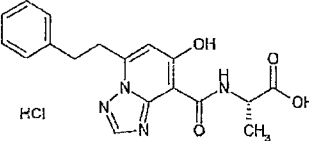
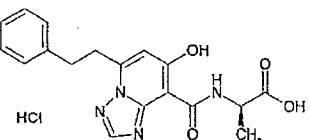
CUADRO 12

Ej. No.	Nombre del compuesto	fórmula estructural	¹ H-RMN, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
61	Clorhidrato del ácido {[5-(2-fluorofenil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,13 (s, 1H), 7,41-7,48 (m, 2H), 7,66-7,72 (m, 1H), 7,74-7,78 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,95 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	331	329
62	Clorhidrato del ácido {[5-(4-cloro-2-fluorofenil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 7,16 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H, J = 8,1, 1,4 Hz), 7,74 (dd, 1H, J = 10,0, 1,4 Hz), 7,81 (dd, 1H, J = 8,1, 8,1 Hz), 8,56 (s, 1H), 9,94 (t, 1H, J = 5,2 Hz).	365	363
63	Clorhidrato del ácido {[5-(4-fluorobencil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,20 (2H, d, J = 5,5 Hz), 4,46 (2H, s), 6,74 (1H, s), 7,16 (2H, dd, J = 8,9, 4,5 Hz), 7,45 (2H, dd, J = 8,6, 5,5 Hz), 8,57 (1H, s), 9,83 (1H, t, J = 5,4 Hz).	345	343
64	Clorhidrato del ácido (R)-2-[[5-(3,5-difluorofenil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino]propiónico		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 1,52 (d, 3H, J = 7,1 Hz), 4,58-4,67 (m, 1H), 7,28 (br s, 1H), 7,51-7,59 (m, 1H), 7,81 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 8,62 (s, 1H), 10,08-10,15 (br m, 1H).	363	361

65	Clorhidrato del ácido [(7-hidroxi-5-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 0,97 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,80 (tq, 2H, J = 7,4, 7,4 Hz), 3,07 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 4,21 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 6,85 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, J = 5,7 Hz).	279	277
----	--	---	--	-----	-----

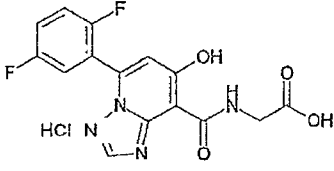
CUADRO 13

Ej. No.	Nombre del compuesto	fórmula estructural	¹ H-RMN, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
66	Clorhidrato del ácido 2-{[5-(3,5-difluorofenil)-7-hidroxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino}propiónico		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 1,52 (d, 3H, J = 7,1 Hz), 4,58-4,67 (m, 1H), 7,28 (br s, 1H), 7,51-7,59 (m, 1H), 7,81 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 8,62 (s, 1H), 10,08-10,15 (br m, 1H).	363	361
67	Clorhidrato del ácido (S)-2-{[5-(3,5-difluorofenil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino}propiónico		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 1,52 (d, 3H, J = 7,1 Hz), 4,60-4,67 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,56 (t, 1H, J = 9,3 Hz), 7,82 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 8,61 (s, 1H), 10,10 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 13,16 (br s, 1H), 14,32 (s, 1H).	363	361

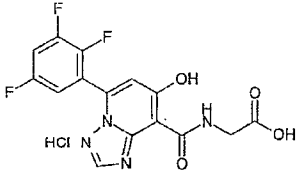
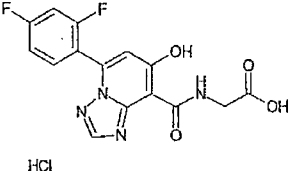
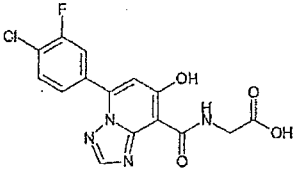
68	Clorhidrato del ácido 2-{[5-(3,5-difluorofenil)-7-hidroxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino}-2-metilpropiónico		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 1,63 (s, 6H), 7,27 (s, 1H), 7,51-7,60 (m, 1H), 7,76-7,83 (m, 2H), 8,61 (s, 1H), 10,15 (s, 1H).	377	375
69	Clorhidrato del ácido (S)-2-[(7-hidroxi-5-fenetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]propiónico		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 1,49 (d, 3H, J = 7,3 Hz), 3,12 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,41 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 4,56-4,63 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,18-7,33 (m, 5H), 8,61 (s, 1H), 9,97 (d, 1H, J = 7,1 Hz).	355	353
70	Clorhidrato del ácido (R)-2-[(7-hidroxi-5-fenetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]propiónico		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 1,49 (d, 3H, J = 7,3 Hz), 3,12 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,41 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 4,56-4,63 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,18-7,33 (m, 5H), 8,61 (s, 1H), 9,97 (d, 1H, J = 7,1 Hz).	355	353

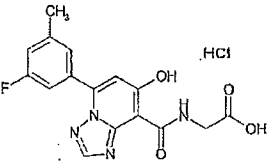
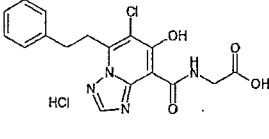
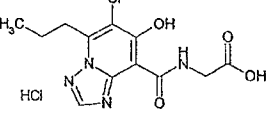
CUADRO 14

Ej. No	Nombre del compuesto	fórmula estructural	¹ H-RMN, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
71	Clorhidrato del ácido [(7-hidroxi-6-pentil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 0,87 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 1,28-1,36 (m, 4H), 1,61 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 2,62 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 8,50 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 14,81 (s, 1H).	307	305
72	Clorhidrato del ácido [(7-hidroxi-5-(5-metiltiofen-2-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 2,58 (s, 3H), 4,23 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 7,50 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 8,67 (s, 1H), 9,85-9,90 (br m, 1H).	333	331
73	Clorhidrato del ácido [(5-hexil-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 0,85 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,23-1,41 (6H, m), 1,71-1,81 (2H, m), 3,08 (2H, t, J = 7,7 Hz), 4,20 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,85 (1H, s), 8,56 (1H, s), 9,79-9,86 (1H, m).	321	319
74	Clorhidrato del ácido [(7-hidroxi-5-pentil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 0,84-0,91 (m, 3H), 1,29-1,40 (m, 4H), 1,72-1,83 (m, 2H), 3,09 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 6,86 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,83 (t, 1H, J = 5,4 Hz).	307	305

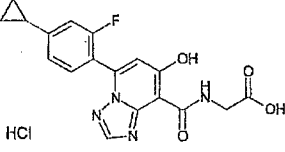
75	Clorhidrato del ácido {[5-(2,5-difluorofenil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amin o}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,19 (s, 1H), 7,49-7,60 (m, 2H), 7,67-7,73 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,95 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	349	347
----	--	---	--	-----	-----

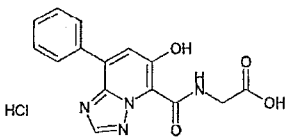
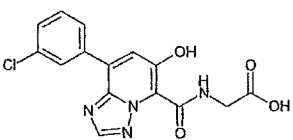
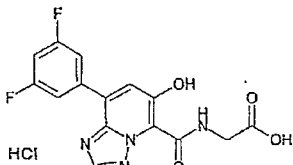
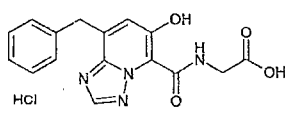
CUADRO 15

Ej. No	Nombre del compuesto	fórmula estructural	¹ H-RMN, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
76	Clorhidrato del ácido [(7-hidroxi-5-(2,3,5-trifluorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amin o}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,25 (s, 1H), 7,58-7,64 (m, 1H), 7,86-7,93 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,95 (t, 1H, J = 5,5 Hz).	367	365
77	Clorhidrato del ácido {[5-(2,4-difluorofenil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amin o}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 7,14 (s, 1H), 7,30-7,39 (m, 1H), 7,50-7,60 (m, 1H), 7,81-7,89 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,94 (t, 1H, J = 5,4 Hz).	349	347
78	Clorhidrato del ácido {[5-(4-cloro-3-fluorofenil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amin o}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,24 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,26 (s, 1H), 7,82-7,86 (m, 1H), 7,93 (dd, 1H, J = 8,5, 1,6 Hz), 8,13 (dd, 1H, J = 10,5, 2,0 Hz), 8,61 (s, 1H), 9,98 (t, 1H, J = 5,4 Hz).	365	363

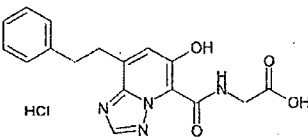
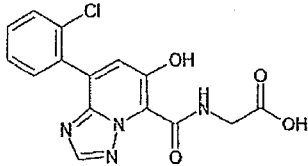
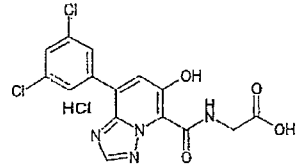
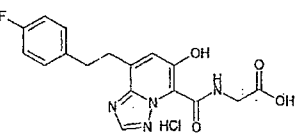
79	Clorhidrato del ácido {[5-(3-fluoro-5-metilfenil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 2,43 (s, 3H), 4,25 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 7,18 (s, 1H), 7,32 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,70 (d, 2H, J = 10,4 Hz), 8,60 (d, 1H, J = 0,7 Hz), 9,99 (t, 1H, J = 5,3 Hz).	345	343
80	Clorhidrato del ácido [(6-cloro-7-hidroxi-5-fenetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 3,05 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,56 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 4,17 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 7,16-7,22 (m, 3H), 7,23-7,29 (m, 2H), 8,60 (s, 1H).	375	373
81	Clorhidrato del ácido [(6-cloro-7-hidroxi-5-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 3,09 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,28 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,16-7,32 (m, 5H), 7,36 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,42 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 13,26 (s, 1H).	313	311

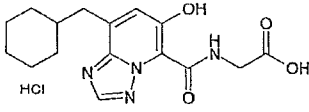
CUADRO 16

Ej. No.	Nombre del compuesto	fórmula estructural	¹ H-RMN, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
82	Clorhidrato del ácido {[5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 0,82-0,86 (m, 2H), 1,05-1,10 (m, 2H), 2,04-2,11 (m, 1H), 4,24 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,06 (s, 1H), 7,14 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,62 (dd, 1H, J = 7,7, 7,7 Hz), 8,53 (s, 1H), 9,94 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	371	369

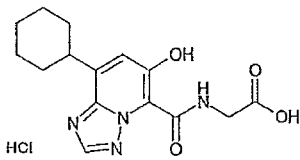
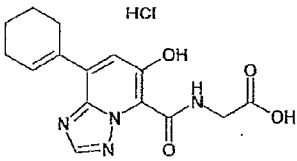
83	Clorhidrato del ácido [(6-hidroxi-8-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil)amino]acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,28 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,50-7,63 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 8,21 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 8,74 (s, 1H), 10,53 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 13,36 (s, 1H).	313	311
84	Ácido {[8-(3-clorofenil)-6-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]amino]acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,28 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,58-7,64 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,15-8,21 (m, 1H), 8,37-8,39 (m, 1H), 8,76 (s, 1H), 10,54 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 13,06 (s, 1H), 13,36 (s, 1H).	347	345
85	Clorhidrato del ácido {[8-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]amino]acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,28 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,47 (tt, 1H, J = 9,3, 2,3 Hz), 8,03 (s, 1H), 8,06-8,14 (m, 2H), 8,78 (s, 1H), 10,54 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 13,35 (s, 1H).	349	347
86	Clorhidrato del ácido [(8-bencil-6-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil)amino]acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,24 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 4,33 (s, 2H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,38-7,41 (m, 2H), 8,66 (s, 1H), 10,40 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 13,27 (s, 1H).	327	325

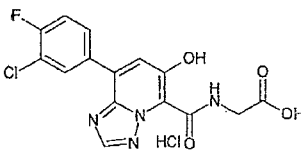
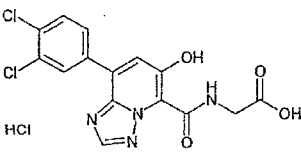
CUADRO 17

Ej. No.	Nombre del compuesto	fórmula estructural	¹ H-RMN, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
87	Clorhidrato del ácido [(6-hidroxi-8-fenetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil)amino]acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 3,09 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,28 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,16-7,32 (m, 5H), 7,36 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,42 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 13,26 (s, 1H).	341	339
88	Ácido {[8-(2-clorofenil)-6-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]amino}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,28 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,49-7,59 (m, 2H), 7,60-7,63 (m, 2H), 7,67 (dd, 1H, J = 7,9, 1,4 Hz), 8,66 (s, 1H), 10,50 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 13,06 (s, 1H), 13,37 (s, 1H).	347	345
89	Clorhidrato del ácido {[8-(3,5-diclorofenil)-6-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]amino}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,28 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 7,80 (t, 1H, J = 1,9 Hz), 8,03 (s, 1H), 8,36 (d, 2H, J = 1,8 Hz), 8,77 (s, 1H), 10,53 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 13,34 (s, 1H).	381	379
90	Clorhidrato del ácido {[8-[2-(4-fluorofenil)etil]-6-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]amino}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 3,09 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 3,27 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 4,25 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,10 (t, 2H, J = 8,9 Hz), 7,26 (dd, 2H, J = 8,7, 5,8 Hz), 7,35 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,42 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 13,26 (s, 1H).	359	357

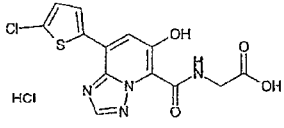
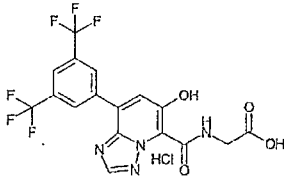
91	Clorhidrato del ácido [(8-ciclohexilmetil-6-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil)amino]acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 0,94-1,23 (m, 5H), 1,53-1,70 (m, 5H), 1,80-1,94 (m, 1H), 2,86 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,36 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 10,42 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 13,28 (s, 1H).	333	331
----	---	---	---	-----	-----

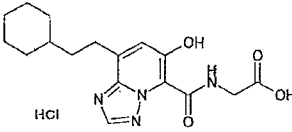
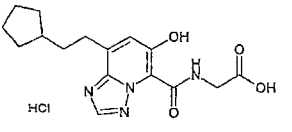
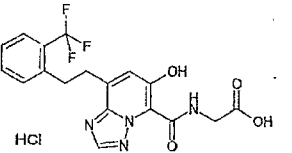
CUADRO 18

Ej. No.	Nombre del compuesto	fórmula estructural	¹ H-RMN, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
92	Clorhidrato del ácido [(8-ciclohexil-6-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil)amino]acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 1,23-1,34 (m, 1H), 1,38-1,49 (m, 2H), 1,57-1,67 (m, 2H), 1,73-1,77 (m, 1H), 1,82-1,86 (m, 2H), 1,91-1,96 (m, 2H), 3,15-3,22 (m, 1H), 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,33 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 10,42 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 13,29 (s, 1H).	319	317
93	Clorhidrato del ácido [(8-ciclohex-1-enil-6-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil)amino]acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 1,62-1,68 (m, 2H), 1,74-1,80 (m, 2H), 2,31-2,35 (m, 2H), 2,49-2,54 (m, 2H), 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,33 (s, 1H), 7,58-7,61 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,48 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 13,28 (s, 1H).	317	315

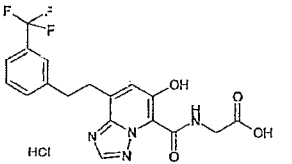
94	Clorhidrato del ácido {[8-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]amin o}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,28 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,64 (t, 1H, J = 8,9 Hz), 7,94 (s, 1H), 8,29 (dq, 1H, J = 8,7, 2,3 Hz), 8,57 (dd, 1H, J = 7,2, 2,3 Hz), 8,77 (s, 1H), 10,52 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 13,36 (s, 1H).	365	363
95	Clorhidrato del ácido {[8-(3,4-diclorofenil)-6-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]amin o}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,28 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,97 (s, 1H), 8,25 (dd, 1H, J = 8,4, 2,2 Hz), 8,60 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,77 (s, 1H), 10,52 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 13,35 (s, 1H).	381	379

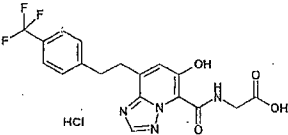
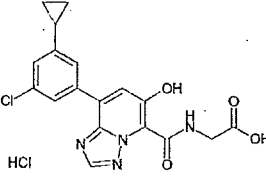
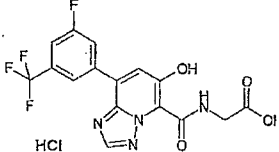
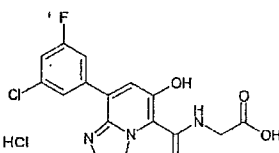
CUADRO 19

Ej. No.	Nombre del compuesto	fórmula estructural	¹ H-RMN, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
96	Clorhidrato del ácido {[8-(5-clorotiofen-2-il)-6-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]amin o}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,26 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 8,06 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 8,78 (s, 1H), 10,41 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 13,35 (s, 1H).	353	351
97	Clorhidrato del ácido {[8-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-6-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]amin o}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,29 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 8,24 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,98 (s, 2H), 10,55 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 13,36 (s, 1H).	449	447

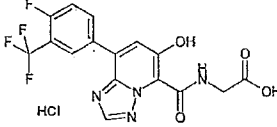
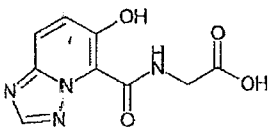
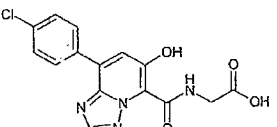
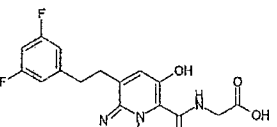
98	Clorhidrato del ácido {[8-(2-ciclohexiletil)-6-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]amino}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 0,85-1,34 (m, 6H), 1,53-1,82 (m, 7H), 2,94-3,02 (m, 2H), 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,40 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 10,41 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 13,28 (s, 1H).	347	345
99	Clorhidrato del ácido {[8-(2-ciclopentiletil)-6-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]amino}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 1,07-1,22 (m, 2H), 1,41-1,65 (m, 4H), 1,70-1,86 (m, 5H), 2,93-3,02 (m, 2H), 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,40 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 10,41 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 13,28 (s, 1H).	333	331
100	Clorhidrato del ácido {[6-hidroxi-8-[2-(2-trifluorometilfenil)etil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]amino}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 3,21-3,35 (m, 4H), 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,38 (s, 1H), 7,44 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,63 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,68 (s, 1H), 10,43 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 13,28 (s, 1H).	409	407

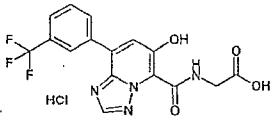
CUADRO 20

Ej. No.	Nombre del compuesto	fórmula estructural	¹ H-RMN, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
101	Clorhidrato del ácido {[6-hidroxi-8-[2-(3-trifluorometilfenil)etil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]amino}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 3,20 (dd, 2H, J = 9,4, 6,5 Hz), 3,32 (dd, 2H, J = 9,4, 6,5 Hz), 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,40 (s, 1H), 7,49-7,59 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,42 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 13,27 (s, 1H).	409	407

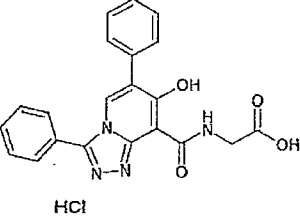
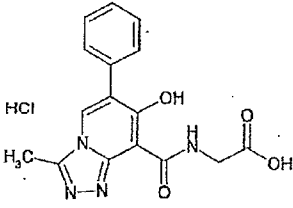
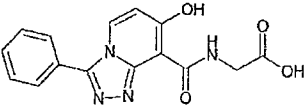
102	Clorhidrato del ácido {6-hidroxi-8-[2-(4-trifluorometilfenil)etil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]amino}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 3,17-3,24 (m, 2H), 3,28-3,36 (m, 2H), 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,40 (s, 1H), 7,48 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 8,68 (s, 1H), 10,42 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 13,27 (s, 1H).	409	407
103	Clorhidrato del ácido {[8-(3-cloro-5-ciclopropilfenil)-6-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]amino}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 0,84-0,90 (m, 2H), 1,01-1,06 (m, 2H), 2,03-2,10 (m, 1H), 4,28 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 7,31 (dd, 1H, J = 1,8, 1,8 Hz), 7,83 (dd, 1H, J = 1,8, 1,8 Hz), 7,93 (s, 1H), 8,13 (dd, 1H, J = 1,8, 1,8 Hz), 8,75 (s, 1H), 10,53 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 13,35 (s, 1H).	387	385
104	Clorhidrato del ácido {[8-(3-fluoro-5-trifluorometilfenil)-6-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]amino}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,29 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,12 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,63 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 10,54 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 13,36 (s, 1H).	399	397
105	Clorhidrato del ácido {[8-(3-cloro-5-fluorofenil)-6-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]amino}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,28 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 7,62-7,67 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,13-8,19 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 10,54 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 13,35 (s, 1H).	365	363

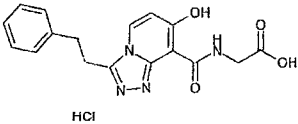
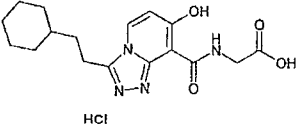
CUADRO 21

Ej. No.	Nombre del compuesto	fórmula estructural	¹ H-RMN, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
106	Clorhidrato del ácido {[8-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-6-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]amino}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,29 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,71-7,80 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,56-8,63 (m, 1H), 8,73-8,82 (m, 2H), 10,53 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 13,37 (s, 1H).	399	397
107	Clorhidrato del ácido [(6-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]amino}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,27 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 8,09 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 8,68 (s, 1H), 10,49 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 13,29 (br s, 1H).	237	235
108	Ácido {[8-(4-clorofenil)-6-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]amino}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,24 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 7,62-7,67 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 8,26-8,31 (m, 2H), 8,74 (s, 1H), 10,53 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 13,31 (br s, 1H).	347	345
109	Clorhidrato del ácido {[8-[2-(3,5-difluorofenil)etil]-6-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]amino}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 3,13 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 3,30 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 4,25 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 6,98-7,08 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,42 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 13,27 (br s, 1H).	377	375

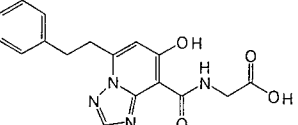
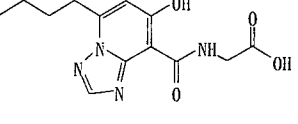
110	Clorhidrato del ácido [(6-hidroxi-8-(3-trifluorometil fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil)amino]acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,29 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,82 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 8,00 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 8,70 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 10,54 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 13,36 (br s, 1H).	381	379
-----	--	---	---	-----	-----

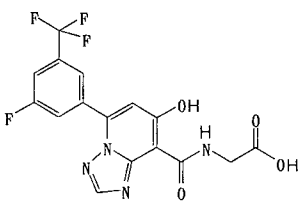
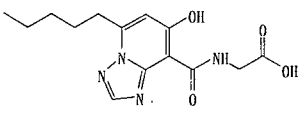
CUADRO 22

Ej. No.	Nombre del compuesto	fórmula estructural	¹ H-RMN, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
111	Clorhidrato del ácido [(7-hidroxi-3,6-difenil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carbonil)amino]acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,09 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,36-7,44 (m, 3H), 7,57-7,66 (m, 5H), 7,90 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 8,00 (s, 1H), 10,56 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 12,61 (s, 1H), 13,95 (s, 1H).	389	387
112	Clorhidrato del ácido [(7-hidroxi-3-metil-6-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carbonil)amino]acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 2,62 (s, 3H), 4,05 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,39-7,46 (m, 3H), 7,63 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 8,21 (s, 1H), 10,54 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 12,58 (s, 1H), 13,44 (s, 1H).	327	325
113	Ácido [(7-hidroxi-3-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carbonil)amino]acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,06-4,24 (m, 2H), 6,47-6,74 (m, 1H), 7,58-7,71 (m, 3H), 7,78-7,89 (m, 2H), 7,99-8,42 (m, 1H), 9,99-10,43 (m, 1H).	313	311

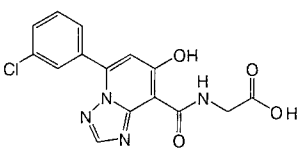
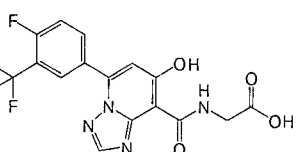
114	Clorhidrato del ácido [(7-hidroxi-3-fenetil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carbonil)amino]acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 3,08 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 3,28 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 4,05 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 6,46 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,16-7,25 (m, 1H), 7,26-7,32 (m, 4H), 8,19 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 10,33 (br s, 1H), 13,52 (br s, 1H).	341	339
115	Clorhidrato del ácido {[3-(2-ciclohexyletil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carbonil]amino}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 0,90-0,98 (m, 2H), 1,17-1,22 (m, 3H), 1,28-1,40 (m, 1H), 1,62-1,67 (m, 5H), 1,75-1,78 (m, 2H), 2,96 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 4,04 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 6,52 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,21 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 10,28 (br s, 1H).	347	345

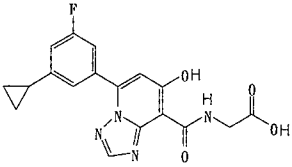
CUADRO 23

Ej. No.	Nombre del compuesto	fórmula estructural	¹ H-RMN, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
116	Ácido [(7-hidroxi-5-fenetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 3,12 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 3,40 (t, 3H, J = 7,9 Hz), 4,22 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 6,79 (s, 1H), 7,21-7,29 (m, 5H), 8,58 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 12,97 (s, 1H), 14,22 (s, 1H).	341	339
117	Clorhidrato del ácido [(5-butil-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 0,93 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,33-1,44 (m, 2H), 1,71-1,80 (m, 2H), 3,10 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,20 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 6,85 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,84 (br s, 1H), 14,26 (br s, 1H).	293	291

118	Ácido {[5-(3-fluoro-5-trifluorometilfenil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,25 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 7,39 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,23 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 8,31 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 13,01 (s, 1H), 14,41 (s, 1H).	399	397
119	Ácido [(7-hidroxi-5-pentil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 0,88 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 1,28-1,40 (m, 4H), 1,73-1,83 (m, 2H), 3,09 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 6,85 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 12,94 (s, 1H), 14,25 (s, 1H).	307	305

CUADRO 24

Ej. No.	Nombre del compuesto	órmula estructural	¹ H-RMN, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
120	Ácido {[5-(3-clorofenil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,24 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 7,22 (s, 1H), 7,58-7,70 (m, 2H), 7,96 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,11 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 14,38 (s, 1H).	347	345
121	Ácido {[5-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 4,24 (2H, d, J = 5,6 Hz), 7,30 (1H, s), 7,77 (1H, dd, J = 10,5, 9,3 Hz), 8,36-8,40 (1H, m), 8,47 (1H, d, J = 6,9 Hz), 8,60 (1H, s), 9,97 (1H, br s), 14,38 (1H, br s).	399	397

122	Ácido {[5-(3-ciclopropil-5-fluorofenil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino}acético		¹ H-RMN (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 0,81-0,87 (m, 2H), 1,00-1,07 (m, 2H), 2,03-2,10 (m, 1H), 4,22 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,13-7,23 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 8,58 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 14,36 (s, 1H).	371	369
-----	---	---	---	-----	-----

Los ejemplos del Ejemplo de Formulación de la presente invención incluyen las siguientes formulaciones. Sin embargo, la presente invención no está limitada por estos Ejemplos de formulación.

EJEMPLO DE FORMULACIÓN 1

(Producción de cápsulas)

- 1) compuesto del ejemplo 1

30 mg
- 2) celulosa microcristalina

10 mg
- 3) lactosa

19 mg
- 4) estearato de magnesio

1 mg
- 1), 2), 3) 4) se mezclan y se rellenan en una cápsula de gelatina.

EJEMPLO DE FORMULACIÓN 2

(Producción de comprimidos)

- 1) compuesto del ejemplo 1

10 g
- 2) lactosa

50 g
- 3) almidón de maíz

15 g
- 4) carmelosa cálcica

44 g
- 5) estearato de magnesio

1 g

La cantidad total de 1), 2) y 3), y 30 g de 4) se amasan con agua, se secan al vacío y se aprestan. El polvo aprestado se mezcla con 14 g de 4) y 1 g de 5), y la mezcla se comprime mediante una máquina de compresión. De esta forma, se obtienen

1000 comprimidos que contienen 10 mg del compuesto del Ejemplo 1 por comprimido.

A continuación se explican los métodos de evaluación de la actividad inhibidora de la PHD humana y la actividad que induce la producción de EPO humana del compuesto de la presente invención o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

EJEMPLO EXPERIMENTAL 1

Medición de la actividad inhibidora de la PHD humana

i) Expresión y purificación de la PHD2 humana

La PHD2 humana se expresó en la célula del insecto (célula Sf9). La etiqueta FLAG se insertó en el N-terminal en la región traslacional de la secuencia registrada de la PHD2 humana (NM_022051), y la secuencia se introdujo en un vector pVL1393, y la secuencia se confirmó. El vector y el baculovirus se cotransfectaron en Sf9, y el baculovirus de la expresión de la PHD2 humana se aisló en Sf9. Al usar el virus, se preparó la célula expresada en la PHD2 humana. Después que se cultivó la célula a 27°C durante 72 horas, la solución del lisado celular que contiene varios inhibidores de proteasa se agregó, y la célula se dividió por sonicación. El lisado celular fluyó en una columna rellena con gel de afinidad ANTI-FLAG M2 Freezer Safe (SIGMA), se lavó, y la PHD2 humana agregada a la etiqueta FLAG del N-terminal eluyó y se recolectó. El producto de purificación se confirmó que es la enzima de la PHD2 humana mediante transferencia Western utilizando un anticuerpo anti-FLAG y un anticuerpo anti-PHD2.

ii) Expresión y purificación del complejo VBC.

El complejo VBC (VHL/Elongin B/Elongin C) se expresó en escherichia coli (BL21(DE3)). La fusión GST se insertó en el N-terminal en la región traslacional de la secuencia registrada de la VHL humana (NM_000551). La etiqueta FLAG se insertó en el N-terminal en la región traslacional de la secuencia registrada Elongin B humana (NM_207013), y las secuencias se introdujeron en un vector pETDuet-1, y las

secuencias se confirmaron. La etiqueta His se insertó en el N-terminal en la región traslacional de la secuencia registrada Elongin C humana (NM_005648), y la secuencia se introdujo en un vector pRSFDuet-1, y la secuencia se confirmó. Después que estos vectores de expresión se transfectaron en *Escherichia coli* (BL21(DE3)), la *Escherichia coli* se cultivó a 37°C en el medio que contiene IPTG. La *Escherichia coli* recolectada se dividió por sonicación y fluyó en una columna rellena con superflujio Ni-NTA (QIAGEN), se lavó, y el producto eluyó y se recolectó. El eluato fluyó en una columna rellena con Glutathione Sefarosa 4B, se lavó, y el producto eluyó y se recolectó. El producto de purificación se confirmó que es VHL humana Elongin B y Elongin C humana por transferencia Western utilizando un anticuerpo anti-GST un anticuerpo anti-FLAG y un anticuerpo anti-His.

iii) Actividad de unión del complejo VBC

La actividad de unión del complejo VBC que se obtuvo en ii) antes mencionado a los 19 residuos del péptido parcial etiquetado con biotina (HIF-1 α -C19) basado en la secuencia de HIF-1 α o el péptido parcial etiquetado con biotina (HIF-1 α -C19 (Hyp)) donde el residuo de prolina en dicha secuencia es hidroxilado, se midió sobre una placa recubierta con estreptavidina. Para detección, se realizó ELISA utilizando un anticuerpo anti-GST, y la unión del complejo VBC sólo al péptido parcial HIF-1 α hidroxilado se confirmó.

iv) Medición de la actividad inhibidora de la PHD humana

Con respecto a la actividad de la enzima PHD2 humana, la hidroxilación del residuo de prolina contenía en los 19 residuos del péptido parcial basado en la secuencia de HIF-1 α en forma de un sustrato se midió mediante el método TR-FRET (transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo).

La enzima y el sustrato se diluyeron con 50 mM tris-regulador de pH de clorhidrato (pH 7,5) que contiene 50 μ M de sulfato de hierro, 120 mM de NaCl, 0,1% de BSA, 0,1 mM de ácido ascórbico, 10 μ M de ácido 2-oxoglutarico, 0,2 mM de CHAPS, y

el compuesto de ensayo se diluyó con dimetil sulfóxido (DMSO).

Un compuesto de ensayo y una solución de sustrato se agregaron a una placa de 96 pozos. La reacción se inició por la adición de una solución de la enzima PHD2 humana (concentración final 1 nM) al sistema de reacción. Después de la incubación a 25°C durante 30 min, se agregó una solución de parada que contiene EDTA, y una solución de complejo VBC que contiene europio (Eu) y se agregó Xlent, y la cantidad de residuo de prolina hidroxilado se cuantificó por espectroscopía de fluorescencia resuelta en el tiempo. La fluorescencia resuelta en el tiempo en cada pozo se midió, y la actividad inhibidora de la PHD humana (%) del compuesto de ensayo se calculó sobre la base de los valores del pozo de no adición de la enzima y el pozo de no adición del compuesto de ensayo. La actividad inhibidora de la PHD humana de cada compuesto se muestra por IC_{50} (μM) o como actividad inhibidora de la PHD humana (%) en 30 μM en los siguientes cuadros 25 a 29. En estos cuadros, los valores que consisten únicamente de números muestran IC_{50} (μM) y las que contienen % muestran actividad inhibidora de la PHD humana (%) en 30 μM .

CUADRO 25

Ej. No.	IC ₅₀ (μM) o actividad inhibidora (%) en 30 μM in vitro
1	0,42
2	0,22
3	0,45
4	7,15
5	1,17
6	0,87
7	1,59
8	0,49
9	1,57
10	1,33
11	0,29
12	0,82
13	1,31
14	0,23
15	1,80
16	0,32
17	0,29
18	0,48
19	0,26
20	0,59
21	0,25
22	0,21
23	0,19
24	0,57
25	0,25
26	0,33
27	0,74
28	1,38
29	0,92

CUADRO 26

Ej. No.	IC ₅₀ (μM) o actividad inhibidora (%) en 30 μM in vitro
30	0,98
31	0,80
32	0,38
33	0,46
34	0,43
35	0,88
36	0,72
37	0,20
38	0,59
39	1,25
40	0,87
41	0,26
42	0,24
43	0,93
44	0,20
45	0,92
46	0,29
47	0,56
48	0,59
49	0,24
50	0,18
51	0,26
52	0,89
53	0,50
54	0,44
55	0,23
56	0,19
57	0,20
58	0,55

CUADRO 27

Ej. No.	IC ₅₀ (μM) o actividad inhibidora (%) en 30 μM in vitro
59	0,26
60	0,74
61	0,22
62	0,28
63	0,36
64	6,88
65	0,72
66	1,50
67	0,90
68	5,94
69	1,62
70	38%
71	2,47
72	0,40
73	7,09
74	0,85
75	0,21
76	0,22
77	0,24
78	0,15
79	0,23
80	0,71
81	6,09
82	0,15
83	0,19
84	0,11
85	0,16
86	0,83
87	0,37

CUADRO 28

Ej. No.	IC ₅₀ (μM) o actividad inhibidora (%) en 30 μM in vitro
88	0,16
89	0,12
90	0,29
91	1,53
92	0,69
93	0,51
94	0,11
95	0,12
96	0,29
97	0,13
98	1,13
99	0,87
100	0,82
101	0,37
102	0,51
103	0,18
104	0,19
105	0,10
106	0,23
107	0,65
108	0,16
109	0,17
110	0,15
111	1,10
112	3,09
113	0,56
114	1,20
115	1,80

CUADRO 29

Ej. No.	IC ₅₀ (μM) o actividad inhibidora (%) en 30 μM in vitro
116	0,18
117	0,39
118	0,64
119	0,64
120	0,12
121	0,33
122	0,96

EJEMPLO EXPERIMENTAL 2

Actividad de producción de la EPO humana

La actividad del compuesto de ensayo en la producción de la EPO humana se midió utilizando Hep3B (ATCC) que se estableció a partir de la línea celular que deriva del hígado humano.

Las células Hep3B se cultivaron en medio Eagle-MEM que contiene 10% de suero bovino fetal, y el compuesto de ensayo se diluyó con dimetil sulfóxido (DMSO).

Las células Hep3B se cultivaron en una placa de 96 pozos, y se agregó un compuesto de ensayo en cada concentración 24 horas más tarde. Después de la incubación a 37°C durante 24 horas, el sobrenadante del cultivo se recolectó. La concentración de la EPO humana producida en el sobrenadante del cultivo se midió utilizando un kit de EPO-ELISA humano (producido por StemCell Technologies, 01630) de acuerdo con las explicaciones del fabricante, y la actividad de la producción de la EPO humana (%) del compuesto de ensayo se calculó sobre la base del valor máximo de producción conforme las condiciones anteriores y el valor sin la adición del compuesto de ensayo. La actividad de producción de la EPO humana de cada compuesto se muestra por IC₅₀ (μM) o como actividad de producción de la EPO humana (%) en 30 μM en los siguientes cuadros 30 a 34. En estos cuadros, los valores

que consisten únicamente de números muestran la EC₅₀ (μM) y las que contienen % muestran actividad inhibidora de la EPO humana (%) en 30 μm.

CUADRO 30

Ej. No.	EC ₅₀ (μM) o actividad de producción (%) en 30 μM in vitro
1	9,9
2	10,9
3	12,4
4	38%
5	11,5
6	20,8
7	18,4
8	13,4
9	1%
10	0%
11	1%
12	5%
13	1%
14	5,1
15	29,1
16	7,0
17	8,8
18	6,1
19	6,6
20	6,6
21	12,0
22	13,7
23	7,8
24	5,4
25	14,1
26	7,5
27	7,7
28	13,9
29	11,3

CUADRO 31

Ej. No.	EC ₅₀ (μM) o actividad de producción (%) en 30 μM in vitro
30	15,4
31	12,1
32	15,6
33	10,1
34	15,0
35	43%
36	10,5
37	11%
38	8,7
39	22,3
40	17,7
41	9,1
42	14,2
43	23,6
44	10,4
45	9,9
46	4,8
47	12,0
48	4,5
49	11,7
50	5,6
51	9,1
52	10,4
53	8,9
54	4,5
55	8,9
56	8,4
57	4,7
58	4,7

CUADRO 32

Ej. No.	EC ₅₀ (μM) o actividad de producción (%) en 30 μM in vitro
59	49%
60	8,4
61	28,8
62	10,1
63	19,7
64	0%
65	49%
66	21,1
67	14,3
68	0%
69	12,0
70	1%
71	15,8
72	4,0
73	34%
74	8,3
75	23,7
76	18,0
77	18,7
78	6,6
79	7,8
80	23,3
81	33%
82	5,4
83	20,7
84	11,0
85	20,6
86	6%
87	18,5

CUADRO 33

Ej. No.	EC ₅₀ (μM) o actividad de producción (%) en 30 μM in vitro
88	14%
89	4,2
90	16,6
91	43%
92	18,5
93	16,0
94	9,7
95	4,3
96	5,9
97	3,5
98	25,6
99	20,2
100	18,0
101	6%
102	16,0
103	6,9
104	6,3
105	5,9
106	6,0
107	4%
108	8,9
109	13,7
110	6,5
111	0%
112	0%
113	0%
114	0%
115	0%

CUADRO 34

Ej. No.	EC ₅₀ (μM) o actividad de producción (%) en 30 μM in vitro
116	5,6
117	7,7

Como resulta claro a partir de los resultados mencionados anteriormente, el compuesto de la presente invención o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo tiene una actividad inhibidora de la PHD humana y una actividad de producción de la EPO humana.

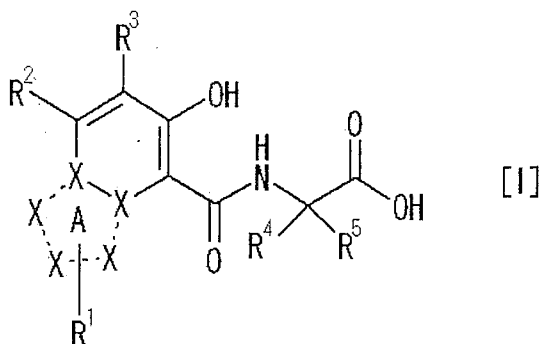
Aplicabilidad industrial

El compuesto de la presente invención o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo inhiben la unión de la HIF y la PHD sobre la base de su actividad inhibidora de la PHD y estabiliza la HIF, lo que permite la promoción de la producción de EPO.

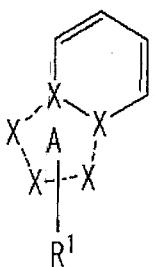
Por lo tanto, el compuesto de la presente invención o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo puede ser un medicamento eficaz para la profilaxis o el tratamiento de varias enfermedades y patologías (trastornos) originados por la producción disminuida de la EPO, y se puede utilizar eficazmente para el tratamiento de la anemia.

REIVINDICACIONES

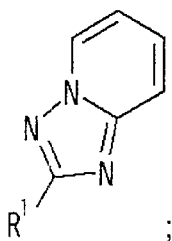
1.- Un compuesto representado por la siguiente fórmula [I], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo:



CARACTERIZADO porque la fórmula de estructura parcial:



es



R¹ es un átomo de hidrógeno,

R² es

(1) un grupo alquilo C₁₋₁₀,

(2) un grupo fenil-alquilo C₁₋₆ (donde el fenil está opcionalmente sustituido por los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo B siguiente), o

(3) un grupo cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆;

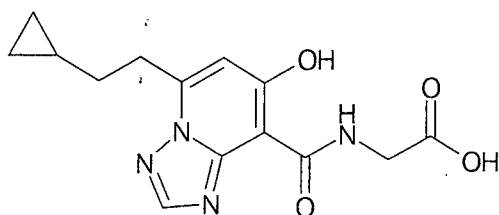
R^3 es un átomo de hidrógeno, y

R^4 y R^5 son cada uno de ellos independientemente un átomo de hidrógeno

el grupo B es:

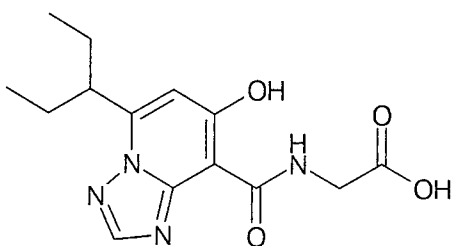
- (a) un átomo de halógeno;
- (b) un grupo alquilo C_{1-6} ,
- (c) un grupo cicloalquilo C_{3-8} ,
- (d) un grupo ciano, y
- (e) un grupo haloalquilo C_{1-6} .

2.- Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



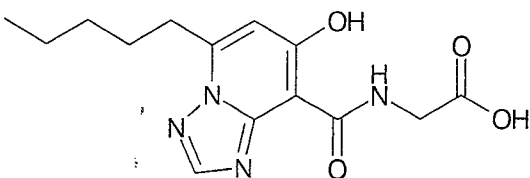
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

3.- Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



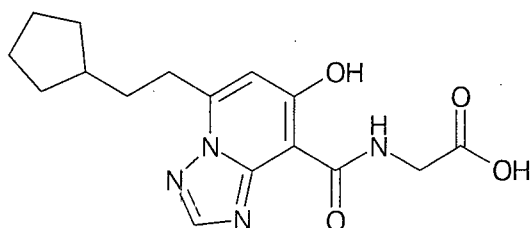
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

4.- Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



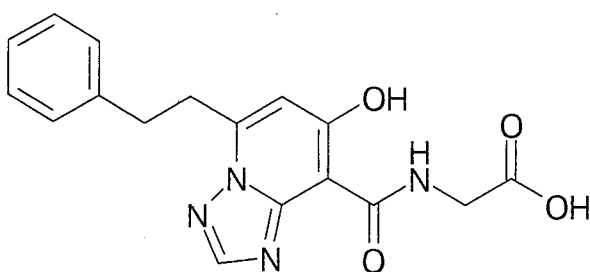
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

5.- Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

6.- Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.