Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA
República de Colombia
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

PROPIEDAD INDUSTRIAL

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-014916- -00000-0000
Fecha: 2012-01-31 15:22:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 391

SOLICITU

PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO: **COMPUESTO TRIAZOLOPIRIDINA, Y SU ACCIÓN COMO INHIBIDOR DE PROLIL HIDROXILASA E INDUCTOR DE LA PRODUCCIÓN DE ERITROPOYETINA**

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07D 471/04, A61K 31/437, A61P 7/06, A61P 43/00

71. SOLICITANTE: **JAPAN TOBACCO INC.**

DOMICILIO: **2-1, Toranomon 2-chome, Minato-ku, Tokyo 105-8422, JAPON**

74. APODERADO: **Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.**

22. BOGOTA, D.C., _____

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-014916- -00000-0000

Fecha: 2012-01-31 15:22:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 391

PATENTE DE INVENCION [ ] **MODELO DE UTILIDAD** [ ] **Art. 33 Decisión 486/00**

- [ ] Indicación que se solicita una patente
- [ ] Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- [ ] Descripción de la invención
- [ ] Dibujos de ser estos pertinentes
- [ ] Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa [ ] Incompleta [ ]

PATENTE DE INVENCION PCT [X] **MODELO DE UTILIDAD PCT** [ ] **Art. 33 Decisión 486/00 Circular Única**

- [X] Indicación que se solicita una PCT
- [X] Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- [X] Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- [ ] Dibujos de ser estos pertinentes
- [X] Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa [X] Incompleta [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ] **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- [ ] Indicación que se solicita diseño industrial
- [ ] Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- [ ] Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- [ ] Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa [ ] Incompleta [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ] **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- [ ] Indicación que se solicita un esquema de trazado
- [ ] Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- [ ] Representación gráfica de un esquema de trazado
- [ ] Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa [ ] Incompleta [ ]

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-014916- -00000-0000

Fecha: 2012-01-31 15:22:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 391

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTES PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

(1)

[X] **Patente de Invención.** [ ] **Patente de Modelo de Utilidad.**

[X] **Capítulo I** [ ] **Capítulo II**

(2) **SOLICITANTE (71)**	Nombre: **JAPAN TOBACCO INC.** Dirección: **2-1, Toranomon 2-chome, Minato-ku, Tokyo 105-8422 - JAPON** Nacionalidad o Domicilio: **Tokyo - JAPON** Lugar de Constitución: **JAPON** Teléfono: Fax: E-mail:	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [ ] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Cual Número
(3) **REPRESENTANTE O APODERADO**	Nombre: **MARGARITA CASTELLANOS A.** Dirección: **CALLE 94A No. 7A-09** Teléfono: **7560770** Fax: **7550158** E-mail: info@castellanosyco.co	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [X] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Cual Número **39'779.654** TPA **70,819**
(4) **INVENTOR (ES) (72)**	**VER ANEXO # 1**	

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. **PCT/JP2010/062037** Fecha **16/07/2010**

Publicación Internacional No. **WO 2011/007856 A1** Fecha **20/01/2011**

(6) **Título (54)** **COMPUESTO TRIAZOLOPIRIDINA, Y SU ACCIÓN COMO INHIBIDOR DE PROLIL HIDROXILASA E INDUCTOR DE LA PRODUCCIÓN DE ERITROPOYETINA**

(7) **Clasificación Internacional (51)** **C07D 471/04, A61K 31/437, A61P 7/06, A61P 43/00**

(8) **Prioridad** SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
JP	17/07/2009	2009-169565
US	30/07/2009	61/273.127

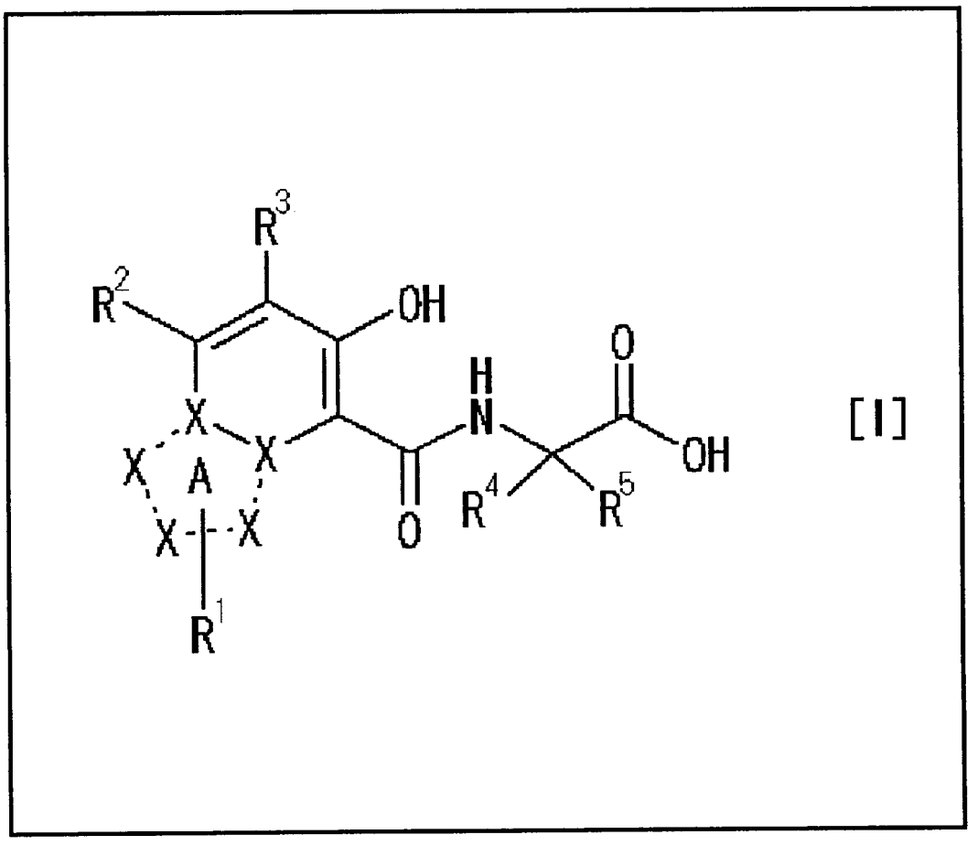
(9) **Comprobantes de pago Nos.** **12-006298 y 12-006302** **Fecha** **Enero 23 de 2012**

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

(10) Anexos

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [X] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [X] Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- [X] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [X] Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [X] Arte final 12x12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [X] Otros: **Tarjeta Propietario y Extracto para la publicación**

(11) FIGURA CARACTERISTICA:



[I]

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**

FIRMA:

C.C. No. 39'779.654 Usaquén - TPA 70.819 C.S.J.

3 E.E. 2012

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página. - MCA/gcb - P2397

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

ANEXO # 1
INVENTORES

1. **IKUO MITANI**
   c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.
   1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi
   Osaka 5691125
   JAPON

2. **YOSUKE OGOSHI**
   c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.
   1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi
   Osaka 5691125
   JAPON

3. **TAKUYA MATSUI**
   c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.
   1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi
   Osaka 5691125
   JAPON

4. **MASAHIRO YOKOTA**
   c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.
   1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi
   Osaka 5691125
   JAPON

5. **MASAKAZU TERASHITA**
   c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.
   1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi
   Osaka 5691125
   JAPON

6. **DAI MOTODA**
   c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.
   1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi
   Osaka 5691125
   JAPON

7. **KAZUHITO UEYAMA**
   c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.
   1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi
   Osaka 5691125
   JAPON

8. **HIROYUKI ABE**
c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.
1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi
Osaka 5691125
JAPON

9. **TAKAHIRO HOTTA**
c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.
1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi
Osaka 5691125
JAPON

10. **TAKASHI ITO**
c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.
1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi
Osaka 5691125
JAPON

2397

000005

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 006298

Bogotá D.C., Enero 23 de 2012 - 14:20:58

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	457586791	20/01/2012	7.210.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	590.000.00	590.000.00
				$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-014916- -00000-0000
Fecha: 2012-01-31 15:22:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 391

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 006302

Bogotá D.C., Enero 23 de 2012 - 14:20:58

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	457586791	20/01/2012	7.210.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
30	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICICIALES	30.000.00	900.000.00
				$900.000.00

SON: **NOVECIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*-
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-014916- -00000-0000

Fecha: 2012-01-31 15:22:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 391

PODER

El (los) suscrito (s) JAPAN TOBACCO INC.

domiciliado (s) en 2-1, Toranomon 2-chome, Minato-ku, Tokyo 105-8422 - JAPON

nombra(n) por el presente a **XIMENA CASTELLANOS A.** y/o **MARGARITA CASTELLANOS A.** abogadas con oficinas en la Carrera 9 No. 93-09, Bogotá - Colombia para

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso-administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

a) Obtención de patentes de invención , modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fábrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de origen; depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Para la obtención de Registros Sanitarios; c) Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos que promovamos o se nos promuevan, pudiendo en todos los actos y gestiones arriba determinados sustituir éste mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Dado y firmado hoy 7 de Junio de 2004

en Tokyo, JAPON

Por Teruo DAITO

(Notary should execute on other side)
(Consular legalization necessary)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned Japan Tobacco Inc.

of 2-1, Toranomon 2-chome, Minato-ku, Tokyo 105-8422 Japan

hereby grant(s) Power of Attorney to **XIMENA CASTELLANOS A.** and/or **MARGARITA CASTELLANOS A.** attorneys residing at Carrera 9 No. 93-09 Bogotá - COLOMBIA to

and to obtain the protection of my (our) industrial property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities or persons , specially those, administrative contentious and judicial, in all matters concerning the following :

a) Obtention of patents, models and designs; registration of trademarks, service, collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of commercial names and ensigns; its renewal , extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rigths; b) For de obtention of Sanitary Registrations; c) Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rigths; actions and suits instituted by us or against us; and that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of Court .

Given and signed this June 7, 2004

in Tokyo - JAPAN

By Japan Tobacco Inc.

Teruo DAITO, Patent Attorney
General Manager,
Patent Information Dept.

(Notary should execute on other side)
(Consular legalization necessary)

ALVARO CASTELLANOS M.&CIA.
ABOGADOS COLOMBIA
Carrera 9 No. 93-09 - P.O. Box 6349 - Bogotá, Colombia
Tels.: (571) 610 7420 /60 / 80 - Fax. (571) 610 0706 - e-mail acastell@impsat.net.co

Como Notario Veintiséis del Circuito de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado
Bogotá, D.C. - Colombia.
24 ENE 2012
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

000008

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

   This public document

2. has been signed by — Katsuyuki YAMAGUCHI
3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of — Katsuyuki YAMAGUCHI, Notary Public

Certified

5. at **Osaka**
6. JUN. 14. 2004
7. by **the Ministry of Foreign Affairs**
8. No. 02041
9. Seal/stamp:
10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI
For the Minister for Foreign Affairs

Como Notario Veintiséis del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado
Bogotá, D.C. - Colombia.
24 ENE 2012
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

認証登簿平成１６年第100号

嘱託人大東輝雄は、本公証人の面前で、別紙編綴の書面に署名した。

よって、これを認証する。

平成１６年３月３１日、本職の役場において。

大阪府高槻市芥川町１丁目１５番１８号(ミドリ芥川ビル内)

大阪法務局所属

公証人　山口勝之

Registerd　No100(2004)

NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that Teruo DAITO signed the attached document in my very presence on this 31st day of March 2004.

Katsuyuki Yamaguchi

Katsuyuki Yamaguchi
Notary, attached to
Osaka Legal affairs Bureau
15-18,1-chome,Akutagawa-cho,
Takatsuki-shi,Osaka,Japan.

OSAKA LEGAL AFFAIRS BUREAU
NOTARY
15-18,(Midori Akutagawa Bldg.)1-chome
Akutagawa-cho,Takatsuki-shi,Osaka,Japan

Como Notario Veintiséis del Circuito de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se he presentado
Bogotá, D.C. - Colombia.
24 ENE 2012
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS -

大阪法務局所属　公証人役場

000010

証明書

東京都港区虎ノ門二丁目２番１号を本店所在地とする日本国法人日本たばこ産業株式会社の代表取締役社長である私 本田勝彦 は、該法人を代表して知的財産権に係わる書類を署名作成する権限を有するものであることをここに宣言し、これをもって、２００４年３月３１日当時、該法人の医薬総合研究所特許情報室長職にあった大東輝雄　氏が、代理人に指名され、該法人名義にて外国に提出する特許、実用新案登録の出願等手続に要する願書、委任状、譲渡書、授権書、申請書、請求書、その他を含む関係書類について該法人を代表して署名、押印、作成する権限を有していたものであることを証明する。

２００４年６月７日

Como Notario Veintiséis del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado
Bogotá, D.C. - Colombia.
24 ENE 2012
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

日本たばこ産業株式会社

代表取締役社長　本田　勝彦

CERTIFICATE

I, KATSUHIKO HONDA, President and Chief Executive Officer of JAPAN TOBACCO INC., a Japanese corporation located at 2-1, TORANOMON 2-CHOME, MINATO-KU, TOKYO 105-8422, JAPAN, hereby declare that I am authorized to sign and execute documents relating to intellectual property rights on behalf of the said corporation, and hereby certify that, as of March 31, 2004, Mr. TERUO DAITO was Director of Patent Information Dept. of Central Pharmaceutical Research Institute of the said corporation, was my proxy, and was authorized to sign and execute documents relating to intellectual property rights on behalf of the said corporation. Said documents include, but are not limited to, applications, powers of attorney, assignments, authorizations of agents, petitions and the like in connection with patent and utility model filed in foreign countries with the name of the said corporation.

Dated this 7 day of June, 2004,
JAPAN TOBACCO INC.

KATSUHIKO HONDA
President and Chief Executive Officer

Como Notario Veintiséis del Circuito de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado
Bogotá, D.C. - Colombia.
24 ENE 2012
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

000012

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

   This public document

2. has been signed by — Katsuyuki YAMAGUCHI
3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of — Katsuyuki YAMAGUCHI, Notary Public

Certified

5. at **Osaka**
6. JUN. 14. 2004
7. by **the Ministry of Foreign Affairs**
8. No. 02042
9. Seal/stamp:
10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI
For the Minister for Foreign Affairs

Como Notario Veintiséis del Circuito de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado
Bogotá, D.C. - Colombia.
24 ENE. 2012
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

登簿番号平成１６年第１６８号

日本国法律に従い設立され、日本国東京都港区虎ノ門二丁目２番１号に所在する日本たばこ産業株式会社において、２００４年3月３１日当時、医薬総合研究所特許情報室長職にあった大東輝雄氏が、該法人名義で知的財産関係書類について該法人を代表して署名押印、作成する権限を有していたこと及び同氏が２００４年3月３１日、本職の面前で別紙書類に署名したことを証明する。

よって、ここにこれを認証する。

平成１６年6月８日、本職の役場において。

大阪府高槻市芥川町１丁目１５番１８号（ミドリ芥川ビル）

大阪法務局所属（高槻公証役場）

公証人　山口勝之

Como Notario Veintiséis del Circuito de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado
Bogotá, D.C. - Colombia.
24 ENE 2012
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

大阪法務局所属 公証人役場

Registration Book No.168 (2004)

NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that :

1) Teruo Daito was Director of Patent Information Dept. of Central Pharmaceutical Reseearch Institute of JAPAN TOBACCO INC. ,a Japanese corporation of being legally constituted and in existance in accordance with the laws of Japan ,located at 2-1, Toranomon2-chome, Minato-ku, Tokyo 105-8422 Japan ,as of March 31,2004 and was authorized to sign and execute documents relating to intellectual property rights on behalf of the said corporation.

2) said Teruo Daito signed the attaced document in my presence on 31st day of March,2004.

IN TESTIMONY WHEREOF,I have hereto subscribed my name and affixed my seal of office.

On the 8th day of June,2004
at the Office of Notary Katsuyuki Yamaguchi

Katsuyuki Yamaguchi

Katsuyuki Yamaguchi
Notary,attached to
Osaka Legal affairs Bureau,
15-18,1-chome,Akutagawacho,
Takatsuki-shi, Osaka,Japan.

OSAKA LEGAL AFFAIRS BUREAU
NOTARY
15-18,(Midori Akutagawa Bldg.)1-chome
Akutagawa-cho,Takatsuki-shi,Osaka,Japan

Como Notario Veintiséis del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado
Bogotá, D.C. - Colombia.
24 ENE 2012
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

総第 1558 号

証　　明

大阪法務局所属公証人　山口勝之

平成 16 年 3 月 31 日付

平成16年 登簿 第 100 号

この認証の付与は，在職中の公証人がその権限に基づいてしたものであり，かつ，その押印は，真実のものであることを証明する。

平成16年6月14日
平成　　年　　月　　日

大阪法務局長　梅津和宏

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary,duly authorized and practising in Osaka, Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 04. 6.14

Director of the Osake Legal Affairs Bureau

Como Notario Veintiséis del Circuito de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado
Bogotá, D.C. - Colombia.

24 ENE 2012

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

総第 1559 号

証　　明

大阪法務局所属公証人　山口勝之

平成 16年 6 月 8 日付

平成16年 登簿 第 168 号

この認証の付与は，在職中の公証人がその権限に基づいてしたものであり，かつ，その押印は，真実のものであることを証明する。

平成16年6月14日
平成　　年　　月　　日

大阪法務局長　梅津和宏

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary,duly authorized and practising in Osaka, Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 04. 6.14

Director of the Osake Legal Affairs Bureau

Como Notario Veintiséis del Circuito de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado
Bogotá, D.C. - Colombia.
24 ENE 2012
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

----------TRADUCCION OFICIAL No. 04-0616----------

de un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación lleva el sello de la Traductora e Intérprete Oficial, Res. 2755/68 y 01144/97 de Minjusticia, al igual que la presente.----------

(Anexo a un documento de poder otorgado por Japan Tobacco Inc.)

Registro No. 100 (2004)

CERTIFICADO NOTARIAL

La presente es para certificar que Teruo DAITO firmó el documento adjunto en mi propia presencia hoy día 31 de marzo de 2004.

(fdo) ilegible

Katsuyuki Yamaguchi

Notario adjunto a la Oficina de Asuntos Legales de Osaka – 15-18, 1-chome, Akutagawa-cho, Takatsuki-shi, Osaka, Japón

(Sello) Oficina de Asuntos Legales de Osaka

NOTARIO – 15-18 (Midori Akutagawa Bldg) 1-chome

Akutagawa-cho, Takatsuki-shi, Osaka, Japón

APOSTILLA

(Convención e La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: JAPON

Este documento público

2. ha sido firmado por Katsuyuki YAMAGUCHI
3. actuando en su carácter de Director de la Oficina de Asuntos legales de Osaka

El suscrito Notario Veintiséis del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado
Bogotá, D.C. Colombia.
24 ENE 2012
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

DORA [illegible] DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 02[illegible]58 Y 01144/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

4. lleva el sello de Katsuyuki YAMAGUCHI, Notario Público

Certificado

5. en Osaka 6. el 14 de Junio 2004

7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. No. 02041

9. Sello: 10: Firma

(fdo) ilegible

Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores.

(Sello del Ministerio de Relaciones Exteriores de Japón)

CERTIFICADO

Yo, KATSUHIKO HONDA, Presidente y Funcionario jefe Ejecutivo de JAPAN TOBACCO INC., una sociedad japonesa situada en 2-1, TORANOMON 2-CHOME, MINATO-KU, TOKYO 105-8422, JAPON, declaro por medio del presente que estoy autorizado para firmar y otorgar documentos relacionados con derechos de propiedad intelectual en nombre de dicha sociedad, y por medio del presente certifico que, a Marzo 31 de 2004, el señor TERUO DAITO era el Director del Departamento de Información de Patentes del Instituto Central de Investigaciones Farmacéuticas de dicha sociedad, era mi apoderado y estaba autorizad para firmar y otorgar documentos relacionados con derechos de propiedad intelectual en nombre de dicha sociedad. Dichos documentos incluyen, pero no se limitan a, solicitudes, poderes, cesiones, autorizaciones de agentes, peticiones y similar en relación con

Como Notario Veintiséis del Circuito de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado
Bogotá, D.C. - Colombia.
24 ENE 2012
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA - PERITO OFICIAL
RES. 02755/97 Y 01144/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

patentes y modelos de utilidad presentados en países extranjeros con el nombre de dicha sociedad.

Dado hoy día 7 de Junio de 2004

JAPAN TOBACCO INC.

KATSUHIKO HONDA

Presidente y Funcionario Jefe Ejecutivo

Libro de Registro No. 168 (2004)

CERTIFICADO NOTARIAL

La presente es para certificar que:

1) Teruo Daito era el Director del departamento de Información de Patentes del Instituto Central de Investigaciones Farmacéuticas de JAPAN TOBACCO INC., una sociedad japonesa que están legalmente constituida y existe de acuerdo con las leyes del Japón, situada en 2-1, Toranomon 2-chome, Minato-ku, Tokio 105-8422 Japón, a Marzo 31 de 2004, y estaba autorizado para firmar y otorgar documentos relacionados con derechos de propiedad intelectual en nombre de dicha sociedad.
2) Dicho Tereuo Daito firmó el documento adjunto en mi propia presencia el día 31 de Marzo de 2004.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he suscrito aquí mi nombre y he fijado mi sello de oficio.

El día 8 de Junio de 2004

En la Oficina del Notario Katsuyuki Yamaguchi

(fdo) ilegible

Como Notario Veintiséis del Circulo de Bogotá, hago constar que este copia coincide con original que se ha presentado
Bogotá, D.C. - Colombia.

24 ENE 2012

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA INTERPRETE OFICIAL
RES. 0275 K.R. 01144/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

Katsuyuki Yamaguchi

Notario adjunto a la Oficina de Asuntos Legales

De Osaka, 15-18, 1-chome, Akutagawacho

Takatsuki-shi, Osaka, Japón

(Sello) Oficina de Asuntos Legales de Osaka

NOTARIO – 15-18 (Midori Akutagawa Bldg) 1-chome

Akutagawa-cho, Takatsuki-shi, Osaka, Japón

CERTIFICADO 1558

La presente es para certificar que la firma que aparece anteriormente ha sido impuesta por Notario, debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 04.6.14

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka

CERTIFICADO 1559

La presente es para certificar que la firma que aparece anteriormente ha sido impuesta por Notario, debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 04.6.14

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka

APOSTILLA

(Convención e La Haya del 5 de Octubre de 1961)

5. País: JAPON

Este documento público

6. ha sido firmado por Katsuyuki YAMAGUCHI

Como Notario Veintisiete del Circuito de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado
Bogotá, D.C. - Colombia.
24 ENE 2012
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISIETE

DORA [illegible] DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 02[illegible]/08 Y 0[illegible]144/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

7. actuando en su carácter de Director de la Oficina de Asuntos legales de Osaka

8. lleva el sello de Katsuyuki YAMAGUCHI, Notario Público

Certificado

5. en Osaka 6. el 14 de Junio 2004

7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. No. 02042

9. Sello: 10: Firma

(fdo) ilegible

Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores.

(Sello del Ministerio de Relaciones Exteriores de Japón)

Es traducción fiel y completa, a la cual me remito,

Bogotá, Junio 22, 2004.

DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 02755/68 Y 01144/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

Como Notario Veintiséis del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado
Bogotá, D.C. - Colombia.
24 ENE 2012
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

EXTERIORES

2004 JUN 24 A 11: 23

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

041035

COTEJADA APARECE EN EL
DOCUMENTO RESEÑADO EN
LAS FORMULAS INDICADAS

Como Notario Veintiséis del Circuito de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado
Bogotá, D.C. - Colombia.

24 ENE 2012

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

NOTARIA VEINTISEIS

NOTARIA VEINTISEIS

000022 2397

CESION

El (los) suscrito (s)

Ikuo MITANI
Yosuke OGOSHI
Takuya MATSUI
Masahiro YOKOTA
Masakazu TERASHITA
Dai MOTODA
Kazuhito UEYAMA
Hiroyuki ABE
Takahiro HOTTA
Takashi ITO

en consideración al pago de la suma de (.....), que he(mos) recibido, por el presente documento cedo (cedemos) a

Japan Tobacco Inc.

una compañía constituida de conformidad con las leyes de JAPON

con oficinas en

2-1, Toranomon 2-chome, Minato-ku, Tokyo 105-8422 Japón

todos los derechos y títulos sobre la invención denominada

COMPUESTO TRIAZOLOPIRIDINA, Y SU ACCIÓN COMO INHIBIDOR DE PROLIL HIDROXILASA E INDUCTOR DE LA PRODUCCIÓN DE ERITROPOYETINA

EL CESIONARIO firma también el presente y declara que acepta dicha cesión

Dado y firmado hoy

en

ASSIGNMENT

The undersigned

Ikuo MITANI
Yosuke OGOSHI
Takuya MATSUI
Masahiro YOKOTA
Masakazu TERASHITA
Dai MOTODA
Kazuhito UEYAMA
Hiroyuki ABE
Takahiro HOTTA
Takashi ITO

in consideration of the sum of (.....), the receipt of which is hereby acknowledged, by these presents do sell, assign and transfer unto

Japan Tobacco Inc.

a corporation organized under the laws of Japan

having a place of business at

2-1, Toranomon 2-chome, Minato-ku, Tokyo 105-8422 Japan

all rights and title to the invention related to

TRIAZOLOPYRIDINE COMPOUND, AND ACTION THEREOF AS PROLYL HYDROXYLASE INHIBITOR AND ERYTHROPOIETIN PRODUCTION INDUCER

THE ASSIGNEE signs these presents and declares that accepts the aforesaid assignment

Given an signed this

in

CASTELLANOS & Co.
INTELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM

CALLE 94 A No. 7 A – 09 / P.O. BOX 6349
PHONE (57 1) 7 560770 / FAX (57 1) 755 0158
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
info@castellanosyco.com

CERTIFICADO NOTARIAL INVENTORE(S)

Yo, Notario Público, CERTIFICO que el

de

Compareció (eron) ante mi

Ikuo MITANI
Yosuke OGOSHI
Takuya MATSUI
Masahiro YOKOTA
Masakazu TERASHITA
Dai MOTODA
Kazuhito UEYAMA
Hiroyuki ABE
Takahiro HOTTA
Takashi ITO

a quien(es) conozco y de quien (es) me consta que tiene (n) capacidad legal y reconoció(eron) como suya (s) la (s) firma (s) que aparece (n) en el documento anterior, cuyo contenido ratificó(aron)

Doy fé,

Firmado en

NOTARIO PUBLICO

NOTARIAL CERTIFICATE INVENTOR(S)

I, a Notary Public, CERTIFY that on

before me personally appeared

Ikuo MITANI
Yosuke OGOSHI
Takuya MATSUI
Masahiro YOKOTA
Masakazu TERASHITA
Dai MOTODA
Kazuhito UEYAMA
Hiroyuki ABE
Takahiro HOTTA
Takashi ITO

to me known and known to me to be of legal capacity and acknowledge his (their) signature (s) appearing on the foregoing instrument and ratified the same.

I attest,

Signed in

NOTARIO PUBLICO

CASTELLANOS & Co.
INTELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM

CALLE 94 A No. 7 A – 09 / P.O. BOX 6349
PHONE (57 1) 7 560770 / FAX (57 1) 755 0158
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
info@castellanosyco.com

Inventors

Ikuo MITANI
Ikuo MITANI

Yosuke OGOSHI
Yosuke OGOSHI

Takuya Matsui
Takuya MATSUI

Masahiro YOKOTA
Masahiro YOKOTA

Masakazu TERASHITA
Masakazu TERASHITA

Dai MOTODA
Dai MOTODA

Kazuhito UEYAMA
Kazuhito UEYAMA

Hiroyuki Abe
Hiroyuki ABE

Takahiro HOTTA
Takahiro HOTTA

Takashi ITO
Takashi ITO

Assignee

Japan Tobacco Inc.

Koshi KOSEKI
General Manager, Intellectual Property

CASTELLANOS & Co.
INTELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM

CALLE 94 A No. 7 A – 09 / P.O. BOX 6349
PHONE (57 1) 7 560770 / FAX (57 1) 755 0158
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
info@castellanosyco.com

000025

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

   This public document

2. has been signed by — Sei MATSUDA

3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of — Sei MATSUDA, Notary Public

Certified

5. at **Osaka**

6. JAN. - 6. 2012

7. by **the Ministry of Foreign Affairs**

8. No. 0079

9. Seal/stamp:



10. Signature:

Naomi ASANO

For the Minister for Foreign Affairs

認証登簿平成２３年第２１０号

嘱託人三谷育生、同生越洋介、同横田正宏、同寺下正和、同元田大、同上山和人、同阿部博行、同堀田隆宏、同伊東敬史、及び同日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所知的財産部長古関幸史は、本公証人の面前で、別紙編綴の書面に署名した。同松井拓也の代理人藤原明比等は、本職に対し、上記松井拓也が添付書面の署名につき、自らしたものであることを承認している旨陳述した。

よって、これを認証する。

平成２３年１２月２７日、本職の役場において。

大阪府高槻市芥川町１丁目１５番１８号(ミドリ芥川ビル内)

大阪法務局所属

公証人　松田　成

Registerd No. 210(2011)

NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that Ikuo Mitani, Yosuke Ogoshi, Masahiro Yokota, Masakazu Terashita, Dai Motoda, Kazuhito Ueyama, Hiroyuki Abe, Takahiro Hotta, Takashi Ito, and Koshi Koseki, General Manager, Intellectual Property Japan Tobacco Inc., Central Pharmaceutical Research Institute signed the attached document in my very presence. This is to certify that Akihito Fujiwara, an agent of Takuya Matsui has stated in my presence that said Takuya Matsui acknowledgd to have signed the attached document. On this 27th day of December, 2011.

Sei Matsuda

OSAKA LEGAL AFFAIRS BUREAU

15-18,(1-chome,Akutagawa-cho,Takatsuki-shi,Osaka,Japan.

Sei Matsuda
Notary, attached to
Osaka Legal Affairs Bureau
15-18,1-chome,Akutagawa-cho,
Takatsuki-shi,Osaka,Japan.

大阪法務局所属　公証人役場

000027

第　33　号

証　明

この認証の付与は，在職中の公証人がその権限に基づいてしたものであり，かつ，その押印は，真実のものであることを証明する。

平成24年1月6日
平成　年　月　日

大阪法務局長　石　井　寛　明

Registration *No.*

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka, Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date JAN. -6. 2012

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

----------TRADUCCION OFICIAL No. 12-0113----------

De un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación lleva el sello y firma de la Traductora e Intérprete Oficial, Res. 2755/68 y 01144/97 de Minjusticia.----------

(Anexos a un documento de Cesión de patente a favor de JAPAN TOBACCO INC. sobre COMPUESTO TRIAZOLOPIRIDINA Y SU ACCIONES COMO INHIBIDOR DE PROLIL HIDROXILASA E INDUCTOR DE LA PRODUCCION DE ERITROPOYETINA)

Cesionario – Japan Tobacco, Inc.

(fdo) ilegible

Koshi KOSEKI

Gerente General, Propiedad Intelectual

Registro No. 210 (2011)

CERTIFICADO NOTARIAL

Certifico por la presente que Ikuo Mitani, Youseke Ogoshi, Masahiro Yokota, Masakazu Terashita, Dai Motoda, Kazuhito Ueyama, Hiroyoki Abe, Takahiro Hotta, Takashi Ito y Koshi Koseki, Gerente General de Propiedad Intelectual Japan Tobacco Inc. Instituto de Investigación Farmacéutica Central, firmaron el documento adjunto en mi propia presencia. Se certifica que Akihito Fujiwara, agente de Takuya Matsui ha manifestado en mi presencia que dicho Takuya Matsui reconoció haber firmado el documento adjunto. Hoy dia 17 de Diciembre de 2011.

(fdo) ilegible

Sei Matsuda

NOTARIO adjunto a la

Oficina de Asuntos Legales de Osaka

15-18-1-chome, Akutagawa-cho, Takatsuki-shi, Osaka, Japón.

CERTIFICADO

Certifico por la presente que el Certificado Notarial anexo ha sido otorgado por Notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: Enero 6, 2012

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka

APOSTILLA

(Convención de La Haya de Octubre 5, 1961)

1. País: JAPON

Este documento público

2. ha sido firmado por: Sei MATSUDA

3. actuando en su carácter de: Notario Público de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka

4. lleva el sello de Sei MATSUDA, Notario Público

CERTIFICADO:

5. en Osaka

6. el día 6 de Enero de 2012

7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. No. 0079

9. Sello

10. Firma:

(fdo) ilegible

MARIA DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
R.S. 02755/68 Y 01144/97 - MINJUSTICIA
RE. DE COLOMBIA

Naomi ASANO

Por el Ministerio de Relaciones Exteriores (Sello)

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, a la cual me remito,

Bogotá, Enero 23, 2012

MARIA DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
R.S. 02755/68 Y 01144/97 - MINJUSTICIA
RE. DE COLOMBIA

000031

REPÚBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
LEGALIZACION

País: ***REPUBLICA DE COLOMBIA***
(Country: - Pays:)

El presente documento público
(This public document - Le présent acte public)

Ha sido firmado por: ***DUQUE DE BERNAL MARIA DORA***
(Has been signed by: - A été signé par:)

Actuando en calidad de: ***TRADUCTOR OFICIAL***
(Acting in the capacity of: - Agissant en qualité de:)

Lleva el sello/estampilla de: ***TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL***
(Bears the seal/stamp of: - Est revétu du sceau de / timbre de:)

Certificado
(Certified - Attesté)

En: ***BOGOTA D.C***
(At: - Á:)

El: ***1/24/2012 11:44:10 a.m.***
(On: - Le:)

Por: ***APOSTILLA Y LEGALIZACIÓN***
(By: The Ministry of Foreign Affairs of Colombia - Par: Ministère des Affaires Étrangères de la Colombie)

No: ***LMBY114411450***
(Under Number: - Sous le numéro:)

Nombre del Titular: ***0079***
(Name of the holder of document: - Nom du titulaire:)

Tipo de documento: ***TRADUCCION APOSTILLA***
(Type of document: - Type du document:)

Número de hojas: ***3***
(Number of pages: - Nombre de pages:)

01304100115102400805

Firmado Digitalmente por: (Digitally Signed by:)
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia
GIOVANNY ANGULO ARIZA
Reason: DOCUMENT AUTHENTICITY
BOGOTA - COLOMBIA

La autenticidad de este documento puede ser verificada en el Registro Electrónico que se encuentra en la siguiente página
The authenticity of this document may be verified by accessing the e-Register on the following web site:
L'authenticité de cette document peut être vérifiée en accédant l'e-Registre sur le site web suivant:

www.cancilleria.gov.co/legalizaciones

000032

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

TAKASHIMA, Hajime
Meiji Yasuda Seimei Osaka Midosuji Bldg., 1-1,
Fushimimachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka
5410044
JAPON

Date of mailing *(day/month/year)*	
02 November 2010 (02.11.2010)	
Applicant's or agent's file reference	IMPORTANT NOTIFICATION
091556	
International application No.	International filing date *(day/month/year)*
PCT/JP2010/062037	16 July 2010 (16.07.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
SUGIMOTO, Kazuyuki c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc., 1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi, Osaka 5691125 Japan	JP	JP
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:
The applicant and inventor identified in Box 1 should be deleted from the records.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Yamakawa Kumiko
Facsimile No. +41 22 338 90 90	e-mail pt07.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 94 79

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2011 年 1 月 20 日(20.01.2011)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2011/007856 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 7/06* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2010/062037

(22) 国際出願日: 2010 年 7 月 16 日(16.07.2010)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2009-169565 2009 年 7 月 17 日(17.07.2009) JP
61/273,127 2009 年 7 月 30 日(30.07.2009) US

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本たばこ産業株式会社(JAPAN TOBACCO INC.) [JP/JP]; 〒1058422 東京都港区虎ノ門二丁目２番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 三谷 育生 (MITANI, Ikuo) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町１番１号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内 Osaka (JP). 生越 洋介 (OGOSHI, Yosuke) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町１番１号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内 Osaka (JP). 松井 拓也 (MATSUI, Takuya) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町１番１号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内 Osaka (JP). 横田 正宏 (YOKOTA, Masahiro) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町１番１号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内 Osaka (JP). 寺下 正和 (TERASHITA, Masakazu) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町１番１号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内 Osaka (JP). 元田 大 (MOTODA, Dai) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町１番１号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内 Osaka (JP). 上山 和人 (UEYAMA, Kazuhito) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町１番１号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内 Osaka (JP). 阿部 博行 (ABE, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町１番１号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内 Osaka (JP). 堀田 隆宏 (HOTTA, Takahiro) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町１番１号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内 Osaka (JP). 伊東 敬史 (ITO, Takashi) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町１番１号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内 Osaka (JP).

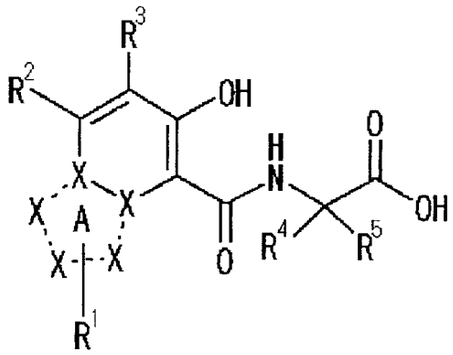
(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目１番１号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,

[続葉有]

(54) Title: TRIAZOLOPYRIDINE COMPOUND, AND ACTION THEREOF AS PROLYL HYDROXYLASE INHIBITOR AND ERYTHROPOIETIN PRODUCTION INDUCER

(54) 発明の名称 : トリアゾロピリジン化合物、ならびにそのプロリル水酸化酵素阻害剤およびエリスロポエチン産生誘導剤としての作用



[I]

(57) Abstract: Disclosed is a triazolopyridine compound which has a prolyl hydroxylase inhibitory action and erythropoietin production inducing activity. Specifically disclosed are: a compound represented by general formula [I] (wherein the symbols are as defined in the description), a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate of the compound or salt; and a prolyl hydroxylase inhibitor and an erythropoietin production inducer, each containing the compound. The compound has a prolyl hydroxylase inhibitory action and erythropoietin production inducing activity, and is useful as an agent for prevention or treatment of various diseases and conditions (disorders) which are caused by a decrease in erythropoietin production.

(57) 要約: 本発明は、プロリル水酸化酵素阻害作用およびエリスロポエチン産生誘導能を有するトリアゾロピリジン化合物を提供する。本発明は、下記一般式［Ｉ］: （式中、各記号は明細書に記載の通りである。）で表される化合物又はその医薬上許容される塩、或いはその溶媒和物、並びに該化合物を含有するプロリル水酸化酵素阻害剤およびエリスロポエチン産生誘導剤に関する。本発明の化合物は、プロリル水酸化酵素阻害作用およびエリスロポエチン産生誘導能を示し、エリスロポエチンの産生低下に起因する各種疾患や病態（障害）の予防若しくは治療剤として有用である。

WO 2011/007856 A1

WO 2011/007856 A1

BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

DESCRIPTION

TITLE OF INVENTION: TRIAZOLOPYRIDINE COMPOUND, AND ACTION THEREOF AS PROLYL HYDROXYLASE INHIBITOR AND ERYTHROPOIETIN PRODUCTION INDUCER

Technical Field

[0001]

The present invention relates to a novel triazolopyridine compound having a prolyl hydroxylase (hereinafter to be also referred to as "PHD") inhibitory action and an erythropoietin (hereinafter also referred to as "EPO") production-inducing ability. The present invention also relates to a prolyl hydroxylase inhibitor (hereinafter to be also referred to as "PHD inhibitor") and an erythropoietin production-inducing agent (hereinafter to be also referred to as "EPO production-inducing agent"), each containing the triazolopyridine compound.

Background Art

[0002]

EPO is a hormone that promotes growth of red blood cell consisting of 165 amino acids. EPO is mainly produced in the kidney and partly in the liver, and the production thereof increases under low oxygen conditions.

[0003]

Anemia refers to a condition showing low levels of red blood cell and hemoglobin in the blood. The symptoms thereof are derived from oxygen deficiency due to decreased number of red blood cells, or changes of the circulation dynamics due to increased breathing rate and cardiac rate to compensate for the oxygen deficiency, and include "general sick feeling", "easily-fatigued", "short breath", "palpitation", "heaviness of the head", "dizziness", "bad complexion", "shoulder stiffness", "difficulty in awakening in the morning" and the like.

[0004]

The cause of anemia is largely divided into low production, promoted destruction and promoted loss of red blood cells, and anemia includes anemia due to hematopoiesis abnormality in the

bone marrow, anemia due to shortage of iron, vitamin B_{12} or folic acid, bleeding during accident or operation, anemia associated with chronic inflammation (autoimmune diseases, malignant tumor, chronically-transmitted diseases, plasma cell dyscrasia etc.), anemia associated with endocrine diseases (hypothyroidism, autoimmune polyglandular syndrome, type IA diabetes, dysfunctional uterine bleeding etc.), anemia associated with chronic cardiac failure, anemia associated with ulcer, anemia associated with hepatic diseases, senile anemia, drug-induced anemia, renal anemia (anemia associated with renal failure), anemia associated with chemical therapy, and the like.

[0005]

In 1989, a gene recombinant human EPO preparation was approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for application to renal anemia, anemia associated with AZT treatment of HIV patients, anemia associated with chemical therapy of cancer patients, or for reduction of blood transfusion volume for patients who underwent an operation. Moreover, its application has been spreading to anemia of prematurity and the like.

[0006]

Renal anemia is treated with an erythropoiesis stimulating agent (ESA). Renal anemia is mainly caused by decreased EPO production in the interstitial cells in the periphery of renal tubule of the kidney. It is an application wherein gene recombinant human erythropoietin is highly often used for supplement of EPO. Gene recombinant human erythropoietin has strikingly reduced the number of patients in need of periodic blood transfusion, improved various symptoms associated with anemia and greatly contributed to the improvement of ADL (Activities of daily living) and QOL (Quality of Life). On the other hand, being a biological preparation, it is expensive and requires high medical expenses. In addition, it has a short half-life in blood and requires 2 - 3 times of intravenous administration per week from the dialysis circuit in

hemodialysis patients. Thus, the injection frequency is desired to be decreased to prevent medical accidents, and also from the aspects of the amount of medical practice and waste. Furthermore, for peritoneal dialysis patients and patients with renal failure in predialysis period, for whom subcutaneous administration affording a longer period of duration has been employed, once per one or two weeks of administration is still necessary. In this case, the patients often need to go to the hospital only for the administration of gene recombinant human erythropoietin, causing burden on the patients.

Moreover, a long-acting EPO medicament having a prolonged half-life in blood by intravenous injection or subcutaneous injection has been developed by modifying EPO by adding a new sugar chain or PEG chain. However, since only injection preparations have been developed, an orally administrable ESA is desired to prevent medical accidents and reduce burden on patients.

Moreover, an orally administrable ESA is expected to be applicable to a wider range of treatments for not only renal anemia but also anemia caused by various causes.

[0007]

As a representative molecule promoting transcription of EPO, Hypoxia Inducible Factor (hereinafter to be also referred to as "HIF") can be mentioned. HIF is a protein consisting of a heterodimer having an oxygen regulatory α-subunit and a constitutionally-expressed β-subunit, where proline in the α-subunit is hydoxylated by prolyl hydroxylase (PHD) in the presence of oxygen and the resulting α-subunit is bound to von Hippel-Lindau (VHL) protein and ubiquitinated. However, since α-subunit is not subject to hydroxylation by PHD under low oxygen conditions, it is not ubiquitinated but bound to an intranuclear hypoxia response element (HRE) to promote transcription of EPO present at the downstream of HIF. Therefore, inhibition of the activity of PHD results in the prevention of ubiquitination of HIF and stabilization thereof. Consequently, the EPO production

is increased.

Examples of the diseases expected to be improved by inhibiting PHD to stabilize HIF include ischemic cardiac diseases (angina pectoris, myocardial infarction etc.), ischemic cerebrovascular disorders (cerebral infarction, cerebral embolism, transient cerebral ischemic attack etc.), chronic renal failures (ischemic nephropathy, renal tubule interstitial disorder etc.), diabetic complications (diabetic wound etc.), cognitive impairments (dementia, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease etc.) and the like.

SUMMARY OF THE INVENTION

Problems to be Solved by the Invention

[0008]

From the findings obtained from the studies heretofore, it has been clarified that a medicament inhibiting prolyl hydroxylase (PHD) promotes production of erythropoietin (EPO) and is effective for the prophylaxis or treatment of various diseases and pathologies (disorders) caused by decreased production of EPO, particularly for the treatment of anemia.

Accordingly, the present invention aims to provide a medicament having a prolyl hydroxylase (PHD) inhibitory action. In addition, the present invention aims to provide a medicament having EPO production-inducing ability.

Means of Solving the Problems

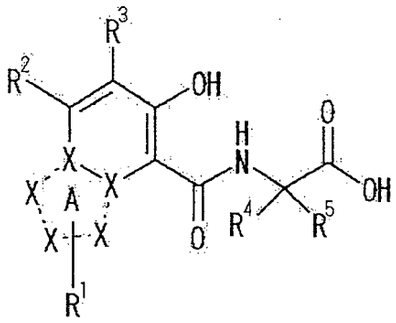
[0009]

The present inventors have found a compound having a prolyl hydroxylase (PHD) inhibitory action and EPO production-inducing ability, and completed the present invention.

More particularly, the present invention provides the following.

[1] A compound represented by the following formula [I] (hereinafter to be also referred to as "the compound of the present invention") or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof:

[0010]



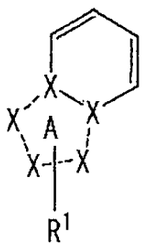
[I]

[0011]

wherein

the partial structural formula:

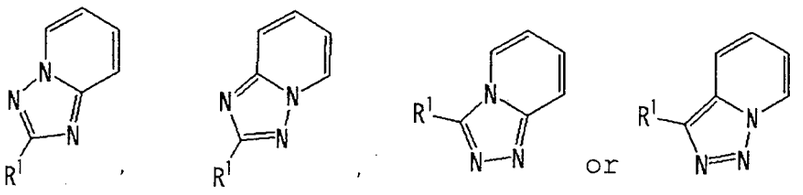
[0012]



[0013]

is a group represented by any of the following formulas:

[0014]



or

;

[0015]

R^1 is

(1) a hydrogen atom,

(2) a C_{1-6} alkyl group,

(3) a C_{6-14} aryl group,

(4) a C_{3-8} cycloalkyl group,

(5) a C_{6-14} aryl-C_{1-6} alkyl group, or

(6) a C_{3-8} cycloalkyl-C_{1-6} alkyl group;

R^2 is

(1) a hydrogen atom,

(2) a C_{1-10} alkyl group,

(3) a C_{6-14} aryl group optionally substituted by the same or

different 1 to 5 substituents selected from the following group B,

(4) a C_{3-8} cycloalkyl group optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from the following group B,

(5) a C_{3-8} cycloalkenyl group optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from the following group B,

(6) a heteroaryl group optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from the following group B (wherein the heteroaryl has, besides carbon atom, 1 to 6 hetero atoms selected from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom),

(7) a C_{6-14} aryl-C_{1-6} alkyl group (wherein C_{6-14} aryl is optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from the following group B), or

(8) a C_{3-8} cycloalkyl-C_{1-6} alkyl group (wherein C_{3-8} cycloalkyl is optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from the following group B);

R^3 is

(1) a hydrogen atom,

(2) a halogen atom,

(3) a C_{1-6} alkyl group,

(4) a C_{6-14} aryl group,

(5) a C_{3-8} cycloalkyl group, or

(6) a C_{6-14} aryl-C_{1-6} alkyl group; and

R^4 and R^5 are each independently

(1) a hydrogen atom, or

(2) a C_{1-6} alkyl group,

group B:

(a) a halogen atom,

(b) a C_{1-6} alkyl group,

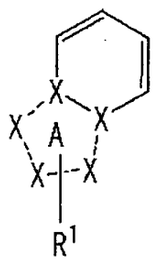
(c) a C_{3-8} cycloalkyl group,

(d) a cyano group, and

(e) a halo-C_{1-6} alkyl group.

[2] The compound described in the above-mentioned [1] wherein the partial structural formula:

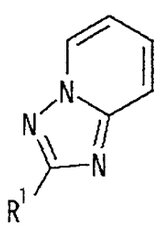
[0016]



[0017]

is a group represented by the following formula

[0018]



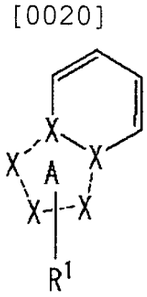
,

[0019]

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

[3] The compound described in the above-mentioned [1], wherein the partial structural formula:

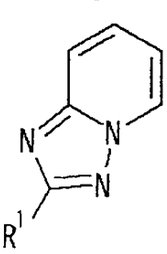
[0020]



[0021]

is a group represented by the following formula

[0022]



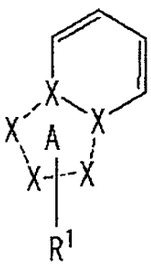
,

[0023]

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

[4] The compound described in the above-mentioned [1], wherein the partial structural formula:

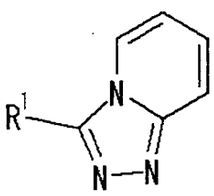
[0024]



[0025]

is a group represented by the following formula

[0026]

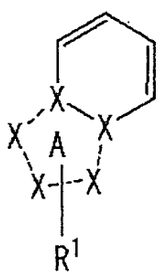


[0027]

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

[5] The compound described in the above-mentioned [1], wherein the partial structural formula:

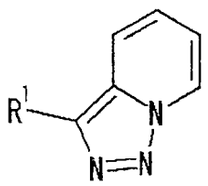
[0028]



[0029]

is a group represented by the following formula

[0030]



[0031]

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

[6] The compound described in any of the above-mentioned [1] to [5], wherein both R^4 and R^5 are hydrogen atoms, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

[7] The compound described in any of the above-mentioned [1] to [5], wherein R^3 is a hydrogen atom, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

[8] The compound described in any of the above-mentioned [1] to [5], wherein R^1 is a hydrogen atom, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

[9] The compound described in any of the above-mentioned [1] to [5], wherein R^2 is

(1) a C_{1-10} alkyl group,

(2) a C_{6-14} aryl group optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group B,

(3) a C_{6-14} aryl-C_{1-6} alkyl group (wherein C_{6-14} aryl is optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group B), or

(4) a C_{3-8} cycloalkyl-C_{1-6} alkyl group (wherein C_{3-8} cycloalkyl is optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group B), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

[10] The compound described in the above-mentioned [2], wherein both R^4 and R^5 are hydrogen atoms, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

[11] The compound described in the above-mentioned [10], wherein R^3 is a hydrogen atom, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

[12] The compound described in the above-mentioned [11], wherein R^1 is a hydrogen atom, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

[13] The compound described in the above-mentioned [12], wherein R^2 is

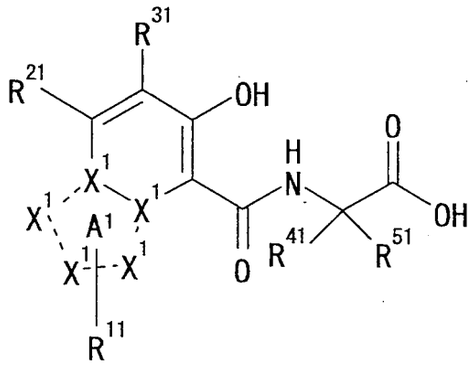
(1) a C_{1-10} alkyl group, or

(2) a C_{6-14} aryl-C_{1-6} alkyl group (wherein C_{6-14} aryl is optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group B),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

[14] A compound represented by the following formula [I-1] or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof:

[0032]

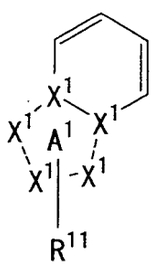


[I-1]

[0033]

wherein the partial structural formula:

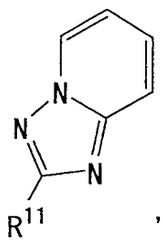
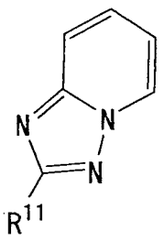
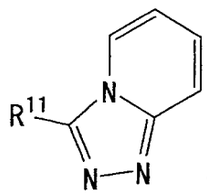
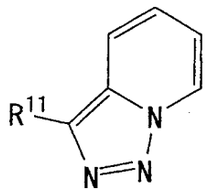
[0034]



[0035]

is a group represented by any of the following formulas:

[0036]




or

;

[0037]

R^{11} is

(1) a hydrogen atom,

(2) a C_{1-6} alkyl group,

(3) a phenyl group,

(4) a C_{3-8} cycloalkyl group,

(5) a phenyl-C_{1-6} alkyl group, or

(6) a C_{3-8} cycloalkyl-C_{1-6} alkyl group;

R^{21} is

(1) a hydrogen atom,

(2) a C_{1-10} alkyl group,

(3) a phenyl group optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from the following group B,

(4) a C_{3-8} cycloalkyl group,

(5) a C_{3-8} cycloalkenyl group,

(6) a thienyl group optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from the following group B,

(7) a phenyl-C_{1-6} alkyl group (wherein phenyl is optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from the following group B), or

(8) a C_{3-8} cycloalkyl-C_{1-6} alkyl group;

R^{31} is

(1) a hydrogen atom,

(2) a halogen atom,

(3) a C_{1-6} alkyl group,

(4) a phenyl group,

(5) a C_{3-8} cycloalkyl group, or

(6) a phenyl-C_{1-6} alkyl group; and

R^{41} and R^{51} are each independently

(1) a hydrogen atom, or

(2) a C_{1-6} alkyl group

group B:

(a) a halogen atom,

(b) a C_{1-6} alkyl group,

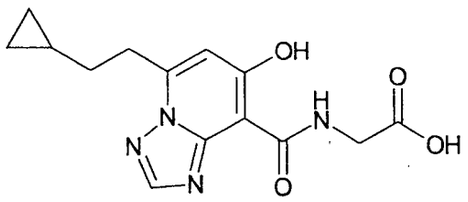
(c) a C_{3-8} cycloalkyl group,

(d) a cyano group, and

(e) a halo-C_{1-6} alkyl group.

[15] A compound represented by the following formula:

[0038]

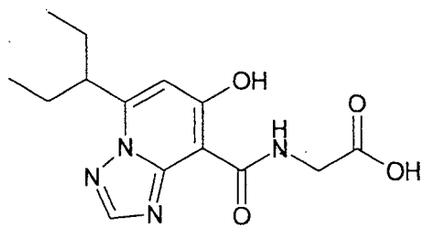


[0039]

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

[16] a compound represented by the following formula:

[0040]

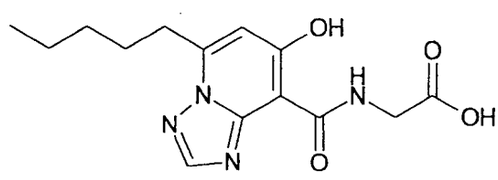


[0041]

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

[17] A compound represented by the following formula:

[0042]

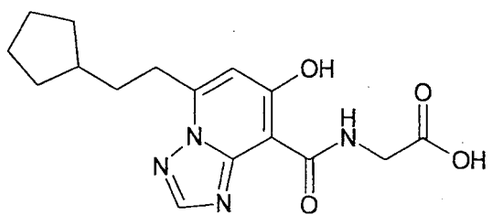


[0043]

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

[18] A compound represented by the following formula:

[0044]



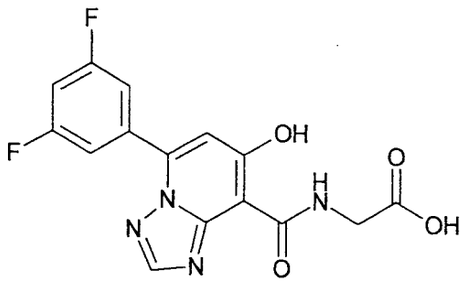
,

[0045]

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

[19] A compound represented by the following formula:

[0046]



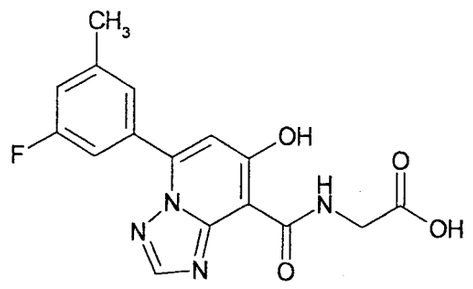
,

[0047]

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

[20] A compound represented by the following formula:

[0048]



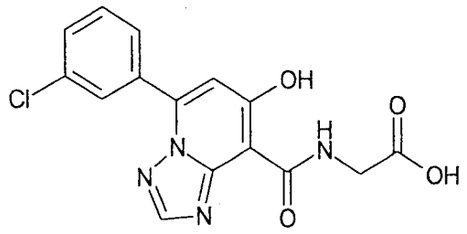
,

[0049]

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

[21] A compound represented by the following formula:

[0050]

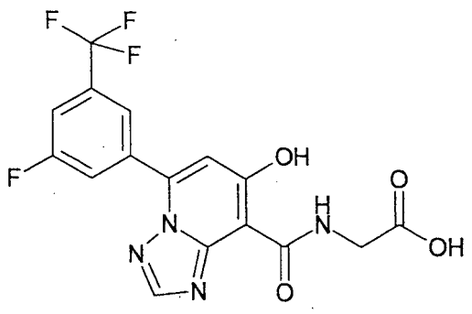


[0051]

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

[22] A compound represented by the following formula:

[0052]

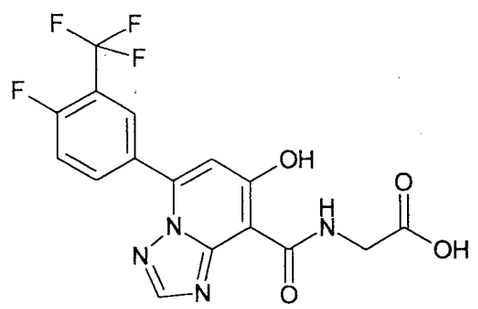


[0053]

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

[23] A compound represented by the following formula:

[0054]

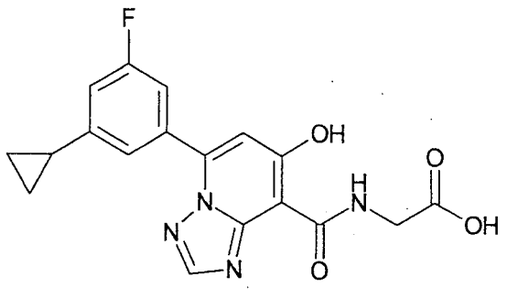


[0055]

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

[24] A compound represented by the following formula:

[0056]

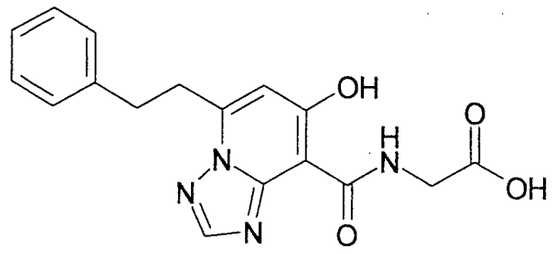


[0057]

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

[25] A compound represented by the following formula:

[0058]



[0059]

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

[26] A pharmaceutical composition comprising the compound described in any of the above-mentioned [1] to [25], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier (hereinafter to be also referred to as "the pharmaceutical composition of the present invention").

[27] A prolyl hydroxylase inhibitor comprising the compound described in any of the above-mentioned [1] to [25], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

[28] An erythropoietin production-inducing agent comprising the compound described in any of the above-mentioned [1] to [25], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

[29] A therapeutic agent for anemia comprising the compound

described in any of the above-mentioned [1] to [25], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

[30] A therapeutic agent for renal anemia comprising the compound described in any of the above-mentioned [1] to [25], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

[31] Use of the compound described in any of the above-mentioned [1] to [25], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof, for the production of a prolyl hydroxylase inhibitor.

[32] Use of the compound described in any of the above-mentioned [1] to [25], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof, for the production of an erythropoietin production-inducing agent.

[33] Use of the compound described in any of the above-mentioned [1] to [25], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof, for the production of a therapeutic agent for anemia.

[34] Use of the compound described in any of the above-mentioned [1] to [25], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof, for the production of a therapeutic agent for renal anemia.

[35] A method of inhibiting prolyl hydroxylase, comprising administering an effective amount of the compound described in any of the above-mentioned [1] to [25], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof to a mammal.

[36] A method of inducing erythropoietin production, comprising administering an effective amount of the compound described in any of the above-mentioned [1] to [25], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof to a mammal.

[37] A method of treating anemia, comprising administering an effective amount of the compound described in any of the above-mentioned [1] to [25], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof to a mammal.

[38] A method of treating renal anemia, comprising administering an effective amount of the compound described in any of the

above-mentioned [1] to [25], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof to a mammal.

[39] A commercial package comprising the pharmaceutical composition described in the above-mentioned [26] and a written matter associated therewith, the written matter stating that the pharmaceutical composition can or should be used for the treatment or prophylaxis of a disease selected from anemia and renal anemia.

[40] A kit comprising the pharmaceutical composition described in the above-mentioned [26] and a written matter associated therewith, the written matter stating that the pharmaceutical composition can or should be used for the treatment or prophylaxis of a disease selected from anemia and renal anemia.

Embodiment for Practicing the Invention

[0060]

The definition of each substituent or each moiety to be used in the present specification is as follows.

[0061]

The "halogen atom" is a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom or an iodine atom.

[0062]

The "C_{1-10} alkyl group" is a straight chain or branched chain alkyl group having a carbon number of 1 to 10, preferably a straight chain or branched chain alkyl group having a carbon number of 1 to 7. For example, a methyl group, an ethyl group, a propyl group, an isopropyl group, a butyl group, an isobutyl group, a sec-butyl group, a tert-butyl group, a pentyl group, an isopentyl group, a tert-pentyl group, an 1-ethylpropyl group, a neopentyl group, a hexyl group, a 2-ethylbutyl group, a 3,3-dimethylbutyl group, a 3,3-dimethylpentyl group, a heptyl group, an octyl group, a nonyl group, a decyl group and the like can be mentioned.

[0063]

The "C_{1-6} alkyl group" is a straight chain or branched chain alkyl group having a carbon number of 1 to 6, preferably a

straight chain or branched chain alkyl group having a carbon number of 1 to 3. For example, those exemplified as the above-mentioned "C_{1-10} alkyl group" and having a carbon number of 1 to 6 can be mentioned.

[0064]

The "C_{1-3} alkyl group" is a straight chain or branched chain alkyl group having a carbon number of 1 to 3. For example, those exemplified as the above-mentioned alkyl group and having a carbon number of 1 to 3 can be mentioned.

[0065]

The "C_{6-14} aryl group" is an aromatic hydrocarbon group having a carbon number of 6 to 14. For example, a phenyl group, a naphthyl group, an anthryl group, an indenyl group, an azulenyl group, a fluorenyl group, a phenanthryl group, a pentalenyl group and the like can be mentioned, with preference given to a phenyl group.

[0066]

The "C_{3-8} cycloalkyl group" is a saturated cycloalkyl group having a carbon number of 3 to 8, preferably 3 to 5, and, for example, a cyclopropyl group, a cyclobutyl group, a cyclopentyl group, a cyclohexyl group, a cycloheptyl group, a cyclooctyl group and the like can be mentioned.

[0067]

The "C_{3-5} cycloalkyl group" is a saturated cycloalkyl group having a carbon number of 3 to 5. For example, those exemplified as the above-mentioned "C_{3-8} cycloalkyl group" and having a carbon number of 3 to 5 can be mentioned.

[0068]

The "C_{6-14} aryl-C_{1-6} alkyl group" is a C_{6-14} aryl-C_{1-6} alkyl group wherein the C_{6-14} aryl moiety thereof is the "C_{6-14} aryl group" defined above and the C_{1-6} alkyl moiety thereof is the "C_{1-6} alkyl group" defined above, with preference given to a C_{6-14} aryl-C_{1-6} alkyl group wherein the C_{1-6} alkyl moiety is a straight chain C_{1-6} alkyl group. Examples of the C_{6-14} aryl-C_{1-6} alkyl group include a phenylmethyl group, a phenylethyl group, a

phenylpropyl group, a phenylbutyl group, a phenylpentyl group, a phenylhexyl group, a naphthylmethyl group, a naphthylethyl group, a naphthylpropyl group, a naphthylbutyl group, a naphthylpentyl group, a naphthylhexyl group, an anthrylmethyl group, an indenylmethyl group, an azulenylmethyl group, a fluorenylmethyl group, a phenanthrylmethyl group, a pentalenylmethyl group and the like.

[0069]

The "C_{3-8} cycloalkyl-C_{1-6} alkyl group" is a C_{3-8} cycloalkyl-C_{1-6} alkyl group wherein the C_{3-8} cycloalkyl moiety thereof is the "C_{3-8} cycloalkyl group" defined above and the C_{1-6} alkyl moiety thereof is the "C_{1-6} alkyl group" defined above. Examples thereof include a cyclopropylmethyl group, a cyclopropylethyl group, a cyclopropylpropyl group, a cyclopropylbutyl group, a cyclopropylpentyl group, a cyclopropylhexyl group, a cyclobutylmethyl group, a cyclobutylethyl group, a cyclobutylpropyl group, a cyclobutylbutyl group, a cyclobutylpentyl group, a cyclobutylhexyl group, a cyclopentylmethyl group, a cyclopentylethyl group, a cyclopentylpropyl group, a cyclopentylbutyl group, a cyclopentylpentyl group, a cyclopentylhexyl group, a cyclohexylmethyl group, a cyclohexylethyl group, a cyclohexylpropyl group, a cyclohexylbutyl group, a cyclohexylpentyl group, a cyclohexylhexyl group, a cycloheptylmethyl group, a cycloheptylethyl group, a cycloheptylpropyl group, a cycloheptylbutyl group, a cycloheptylpentyl group, a cycloheptylhexyl group, a cyclooctylmethyl group, a cyclooctylethyl group, a cyclooctylpropyl group, a cyclooctylbutyl group, a cyclooctylpentyl group, a cyclooctylhexyl group and the like.

[0070]

The "C_{3-8} cycloalkenyl group" is a cycloalkenyl group having a carbon number of 3 to 8 and contains at least one, preferably 1 or 2, double bonds. For example, a cyclopropenyl group, a cyclobutenyl group, a cyclopentenyl group, a

cyclopentadienyl group, a cyclohexenyl group, a cyclohexadienyl group (a 2,4-cyclohexadien-1-yl group, a 2,5-cyclohexadien-1-yl group etc.), a cycloheptenyl group, a cyclooctenyl group and the like can be mentioned.

[0071]

The "heteroaryl group" is an aromatic heterocycle having, as ring-constituting atom besides carbon atom, 1 to 6 hetero atoms selected from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom, wherein the number of ring-constituting atom is 3 to 14, including monocycle and fused ring.

[0072]

The "monocyclic heteroaryl group" is a monocyclic heteroaryl group preferably having 1 to 4 hetero atoms and, for example, a thienyl group (e.g., thiophen-2-yl, thiophen-3-yl), a furyl group (e.g., furan-2-yl, furan-3-yl etc.), a pyrrolyl group (e.g., 2-Pyrroline-1-yl group, 3-Pyrroline-3-yl etc.), an oxazolyl group (e.g., oxazol-2-yl, oxazol-4-yl, oxazol-5-yl etc.), an isoxazolyl group (e.g., isoxazol-3-yl, isoxazol-4-yl, isoxazol-5-yl etc.), a thiazolyl group (e.g., thiazol-2-yl, thiazol-4-yl, thiazol-5-yl etc.), an isothiazolyl group (e.g., isothiazol-3-yl, isothiazol-4-yl, isothiazol-5-yl etc.), an imidazolyl group (e.g., imidazol-1-yl, 1H-imidazol-2-yl, 1H-imidazol-4-yl etc.), a pyrazolyl group (e.g., pyrazol-1-yl, 1H-pyrazol-3-yl, 2H-pyrazol-3-yl, 1H-pyrazol-4-yl etc.), an oxadiazolyl group (e.g., 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 1,2,3-oxadiazol-4-yl, 1,2,3-oxadiazol-5-yl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1,2,4-oxadiazol-5-yl, 1,2,5-oxadiazol-3-yl etc.), a thiadiazolyl group (e.g., 1,3,4-thiadiazol-2-yl, 1,2,3-thiadiazol-4-yl, 1,2,3-thiadiazol-5-yl, 1,2,4-thiadiazol-3-yl, 1,2,4-thiadiazol-5-yl, 1,2,5-thiadiazol-3-yl etc.), a triazolyl group (e.g., 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, 1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,3-triazol-2-yl, 1,3,4-triazol-1-yl etc.), a tetrazolyl group (e.g., tetrazol-1-yl, tetrazol-2-yl, 1H-tetrazol-5-yl, 2H-tetrazol-5-yl etc.), a pyridyl group (e.g., pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl etc.), a pyrimidinyl group (e.g., pyrimidin-2-yl,

pyrimidin-4-yl, pyrimidin-5-yl etc.), a pyridazinyl group (e.g., pyridazin-3-yl, pyridazin-4-yl etc.), a pyrazinyl group (e.g., pyrazin-2-yl etc.), a triazinyl group (e.g., 1,3,5-triazin-2-yl etc.) and the like can be mentioned.

[0073]

Examples of the "fused heteroaryl group" include a quinolyl group, an isoquinolyl group, a quinazolinyl group, a quinoxalyl group, a phthalazinyl group, a cinnolinyl group, a naphthyridinyl group, an indolyl group, a benzimidazolyl group, an indolinyl group, a benzofuranyl group, a benzothienyl group, a benzoxazolyl group, a benzothiazolyl group, a benzodioxinyl group, a benzothiazolyl group, a tetrahydroquinolyl group, a dihydrobenzofuranyl group, a dihydrobenzothienyl group, a dihydrobenzodioxinyl group, an indenothiazolyl group, a tetrahydrobenzothiazolyl group, a 5,7-dihydropyrrolo[3,4-d]pyrimidinyl group, a 6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidinyl group, an imidazo[2,1-b]thiazolyl group, a pteridinyl group, a purinyl group and the like.

[0074]

The "halo-C_{1-6} alkyl group" is a "C_{1-6} alkyl group" defined above, which is substituted by the same or different 1 to 5 halogen atoms, and, for example, chloromethyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, bromomethyl, chloroethyl, fluoroethyl, bromoethyl, chloropropyl, fluoropropyl, bromopropyl and the like can be mentioned.

[0075]

The "group B" includes the following substituent groups (a) to (e).

(a) the "halogen atom" defined above,

(b) the "C_{1-6} alkyl group" defined above,

(c) the "C_{3-8} cycloalkyl group" defined above,

(d) a cyano group, and

(e) the "halo-C_{1-6} alkyl group" defined above.

[0076]

The "C_{6-14} aryl group optionally substituted by the same or

different 1 to 5 substituents selected from group B" is the "C_{6-14} aryl group" defined above, which is optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents, and includes unsubstituted C_{6-14} aryl group. The substituents are the same or different and selected from the "group B" defined above.

[0077]

The "C_{3-8} cycloalkyl group optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from group B" is the "C_{3-8} cycloalkyl group" defined above which is optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents, and includes unsubstituted C_{3-8} cycloalkyl group. The substituents are the same or different and selected from the "group B" defined above.

[0078]

The "C_{3-8} cycloalkenyl group optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from group B" is the "C_{3-8} cycloalkenyl group" defined above which is optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents, and includes unsubstituted C_{3-8} cycloalkenyl group. The substituents are the same or different and selected from the "group B" defined above.

[0079]

The "heteroaryl group optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from group B" is the "heteroaryl group" defined above which is optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents, and includes unsubstituted heteroaryl group. The substituents are the same or different and selected from the "group B" defined above.

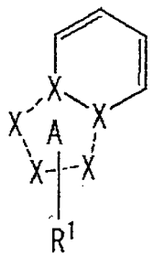
[0080]

In the above-mentioned formula [I], preferable groups are as described below.

[0081]

The partial structural formula:

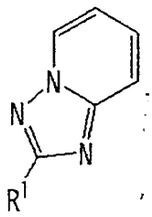
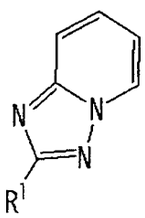
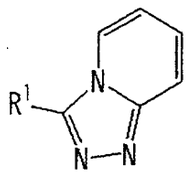
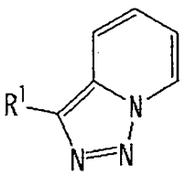
[0082]



[0083]

is a group represented by any of the following formulas:

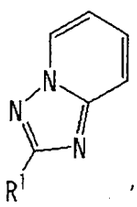
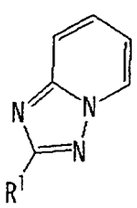
[0084]


,

,

or

.

[0085]

As the partial structural formula, preferred are groups represented by

[0086]

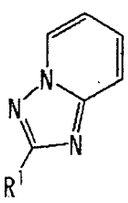

,


[0087]

and the like.

As the partial structural formula, more preferred is a group represented by

[0088]


.

[0089]

[0090]

R^1 is

(1) a hydrogen atom,

(2) a C_{1-6} alkyl group,

(3) a C_{6-14} aryl group,

(4) a C_{3-8} cycloalkyl group,

(5) a C_{6-14} aryl-C_{1-6} alkyl group, or

(6) a C_{3-8} cycloalkyl-C_{1-6} alkyl group.

R^1 is preferably

(1) a hydrogen atom,

(2) a C_{1-3} alkyl group (e.g., methyl),

(3) a C_{6-14} aryl group (e.g., phenyl),

(4) a C_{3-5} cycloalkyl group (e.g., cyclopropyl),

(5) a C_{6-14} aryl (e.g., phenyl)-C_{1-3} alkyl (preferably straight chain C_{1-3} alkyl, e.g., ethyl) group,

(6) a C_{3-8} cycloalkyl (e.g., cyclohexyl)-C_{1-3} alkyl (e.g., ethyl) group, or the like.

R^1 is more preferably a hydrogen atom.

[0091]

R^2 is

(1) a hydrogen atom,

(2) a C_{1-10} alkyl group,

(3) a C_{6-14} aryl group optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group B,

(4) a C_{3-8} cycloalkyl group optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group B,

(5) a C_{3-8} cycloalkenyl group optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group B,

(6) a heteroaryl group optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group B (wherein the heteroaryl has, besides carbon atom, 1 to 6 hetero atoms selected from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom),

(7) a C_{6-14} aryl-C_{1-6} alkyl group (wherein C_{6-14} aryl is optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group B), or

(8) a C_{3-8} cycloalkyl-C_{1-6} alkyl group (wherein C_{3-8} cycloalkyl is optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group B).

R^2 is preferably

(1) a hydrogen atom,

(2) a C_{1-10} alkyl group,

(3) a C_{6-14} aryl group optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group B,

(4) a C_{3-8} cycloalkyl group (e.g., cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl),

(5) a C_{3-8} cycloalkenyl group (e.g., cyclohexenyl),

(6) a heteroaryl group (preferably monocyclic heteroaryl group, e.g., thienyl) optionally substituted by the same or different 1 to 5 (e.g., 1) substituents selected from the above-mentioned group B

(e.g., (a) a halogen atom (e.g., chlorine atom), and

(b) a C_{1-6} alkyl group (e.g., methyl))

(wherein the heteroaryl has, besides carbon atom, 1 to 6 (e.g., 1 to 4) hetero atoms selected from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom (e.g., a sulfur atom)),

(7) a C_{6-14} aryl-C_{1-6} alkyl group (wherein C_{6-14} aryl is optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group B), or

(8) a C_{3-8} cycloalkyl-C_{1-3} alkyl group (wherein C_{3-8} cycloalkyl is optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group B).

R^2 is more preferably

(1) a C_{1-10} alkyl group (e.g., ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, isopentyl, tert-pentyl, hexyl, 1-ethylpropyl, 2-ethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 3,3-dimethylpentyl),

(2) a C_{6-14} aryl group (e.g., phenyl) optionally substituted by the same or different 1 to 5 (e.g., 1 to 3) substituents selected from the above-mentioned group B

(e.g., (a) a halogen atom (e.g., chlorine atom, fluorine atom),

(b) a C_{1-3} alkyl group (e.g., methyl),

(c) a C_{3-5} cycloalkyl group (e.g., cyclopropyl),

(d) a cyano group, and

(e) a halo-C_{1-3} alkyl group (e.g., trifluoromethyl)),

(3) a C_{6-14} aryl (e.g., phenyl)-C_{1-6} alkyl (preferably straight chain C_{1-6} alkyl, e.g., methyl, ethyl, propyl) group (the C_{6-14} aryl is optionally substituted by the same or different 1 to 5 (e.g., 1 to 3) substituents selected from the above-mentioned group B

(e.g., (a) a halogen atom (e.g., chlorine atom, fluorine atom),

(b) a C_{3-8} cycloalkyl group (e.g., cyclopropyl), and

(c) a halo-C_{1-3} alkyl group (e.g., trifluoromethyl))), or

(4) a C_{3-8} cycloalkyl (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl)-C_{1-3} alkyl (e.g., methyl, ethyl) group (the C_{3-8} cycloalkyl is optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group B).

R^2 is still more preferably

(1) a C_{1-6} alkyl group (e.g., butyl, pentyl, 1-ethylpropyl),

(2) phenyl optionally substituted the same or different 1 to 3 substituents selected from

(a) a halogen atom (e.g., chlorine atom, fluorine atom),

(b) a C_{1-3} alkyl group (e.g., methyl),

(c) a C_{3-5} cycloalkyl group (e.g., cyclopropyl), and

(d) a halo-C_{1-3} alkyl group (e.g., trifluoromethyl),

(3) phenylethyl, or

(4) cyclopentylethyl.

R^2 is particularly preferably butyl, phenylethyl or 4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl.

[0092]

In another embodiment of the present invention, R^2 is preferably

(1) a C_{1-10} alkyl group, or

(2) a C_{6-14} aryl-C_{1-6} alkyl group (wherein C_{6-14} aryl is optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents

selected from the above-mentioned group B).

[0093]

R^3 is

(1) a hydrogen atom,

(2) a halogen atom,

(3) a C_{1-6} alkyl group,

(4) a C_{6-14} aryl group,

(5) a C_{3-8} cycloalkyl group, or

(6) a C_{6-14} aryl-C_{1-6} alkyl group.

R^3 is preferably

(1) a hydrogen atom,

(2) a halogen atom (e.g., chlorine atom),

(3) a C_{1-6} alkyl group (e.g., ethyl, pentyl),

(4) a C_{6-14} aryl group (e.g., phenyl), or

(5) a C_{6-14} aryl (e.g., phenyl)-C_{1-6} alkyl (preferably straight chain C_{1-6} alkyl, e.g., ethyl) group.

R^3 is more preferably a hydrogen atom.

[0094]

R^4 and R^5 are each independently

(1) a hydrogen atom, or

(2) a C_{1-6} alkyl group.

R^4 and R^5 are preferably each independently

(1) a hydrogen atom, or

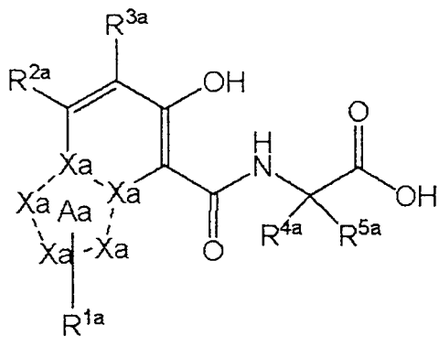
(2) a C_{1-3} alkyl group (e.g., methyl).

R^4 and R^5 are more preferably both hydrogen atoms.

[0095]

In the formula [I], a compound represented by the following formula [Ia]

[0096]



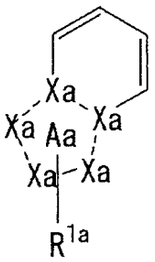
[Ia]

[0097]

wherein

the partial structural formula:

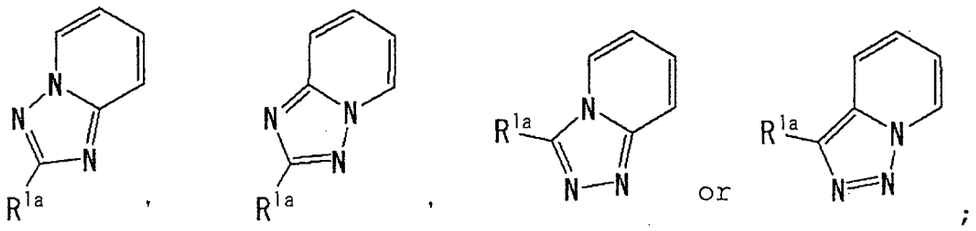
[0098]



[0099]

is a group represented by

[0100]



;

[0101]

R^{1a} is

(1) a hydrogen atom,

(2) a C_{1-3} alkyl group (e.g., methyl),

(3) a C_{6-14} aryl group (e.g., phenyl),

(4) a C_{3-5} cycloalkyl group (e.g., cyclopropyl),

(5) a C_{6-14} aryl (e.g., phenyl)-C_{1-3} alkyl (preferably straight chain C_{1-3} alkyl, e.g., ethyl) group, or

(6) a C_{3-8} cycloalkyl (e.g., cyclohexyl)-C_{1-3} alkyl (e.g., ethyl) group;

R^{2a} is

(1) a hydrogen atom,

(2) a C_{1-10} alkyl group,

(3) a C_{6-14} aryl group optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group B,

(4) a C_{3-8} cycloalkyl group (e.g., cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl),

(5) a C_{3-8} cycloalkenyl group (e.g., cyclohexenyl),

(6) a heteroaryl group (preferably monocyclic heteroaryl group, e.g., thienyl) optionally substituted by the same or different 1 to 5 (e.g., 1) substituents selected from the above-mentioned group B

(e.g., (a) a halogen atom (e.g., chlorine atom), and

(b) a C_{1-6} alkyl group (e.g., methyl))

(wherein the heteroaryl has, besides carbon atom, 1 to 6 (e.g., 1 to 4) hetero atoms selected from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom (e.g., a sulfur atom)),

(7) a C_{6-14} aryl-C_{1-6} alkyl group (wherein C_{6-14} aryl is optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group B), or

(8) a C_{3-8} cycloalkyl-C_{1-3} alkyl group (wherein C_{3-8} cycloalkyl is optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group B);

R^{3a} is

(1) a hydrogen atom,

(2) a halogen atom (e.g., chlorine atom),

(3) a C_{1-6} alkyl group (e.g., ethyl, pentyl),

(4) a C_{6-14} aryl group (e.g., phenyl), or

(5) a C_{6-14} aryl (e.g., phenyl)-C_{1-6} alkyl (preferably straight chain C_{1-6} alkyl, e.g., ethyl) group; and

R^{4a} and R^{5a} are each independently

(1) a hydrogen atom, or

(2) a C_{1-3} alkyl group (e.g., methyl)]

is more preferable.

[0102]

As the compound of the present invention, a compound represented by the above-mentioned formula [Ia], wherein

R^{1a} is a hydrogen atom;

R^{2a} is

(1) a C_{1-10} alkyl group (e.g., ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, isopentyl, tert-pentyl, hexyl, 1-ethylpropyl, 2-ethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 3,3-dimethylpentyl),

(2) a C_{6-14} aryl group (e.g., phenyl) optionally substituted by the same or different 1 to 5 (e.g., 1 to 3) substituents selected from the above-mentioned group B

(e.g., (a) a halogen atom (e.g., chlorine atom, fluorine atom),

(b) a C_{1-3} alkyl group (e.g., methyl),

(c) a C_{3-5} cycloalkyl group (e.g., cyclopropyl),

(d) a cyano group, and

(e) a halo-C_{1-3} alkyl group (e.g., trifluoromethyl)),

(3) a C_{6-14} aryl (e.g., phenyl)-C_{1-6} alkyl (preferably straight chain C_{1-6} alkyl, e.g., methyl, ethyl, propyl) group

(the C_{6-14} aryl is optionally substituted by the same or different 1 to 5 (e.g., 1 to 3) substituents selected from the above-mentioned group B

(e.g., (a) a halogen atom (e.g., chlorine atom, fluorine atom),

(b) a C_{3-8} cycloalkyl group (e.g., cyclopropyl), and

(c) a halo-C_{1-6} alkyl group (e.g., trifluoromethyl))), or

(4) a C_{3-8} cycloalkyl (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl)-C_{1-3} alkyl (e.g., methyl, ethyl) group

(the C_{3-8} cycloalkyl is optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group B);

R^{3a} is a hydrogen atom; and

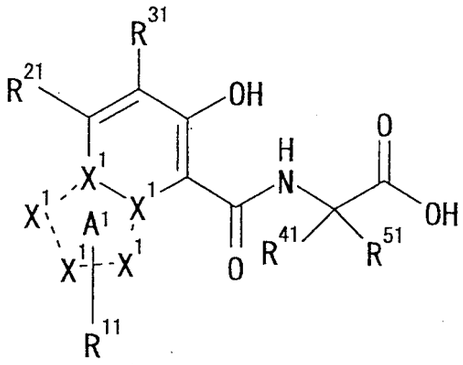
R^{4a} and R^{5a} are both hydrogen atoms;

is more preferable.

[0103]

In another embodiment of the present invention, from compounds represented by the formula [I], a compound represented by the following formula [I-1]:

[0104]



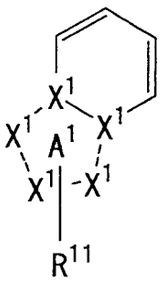
[I-1]

[0105]

wherein

the partial structural formula:

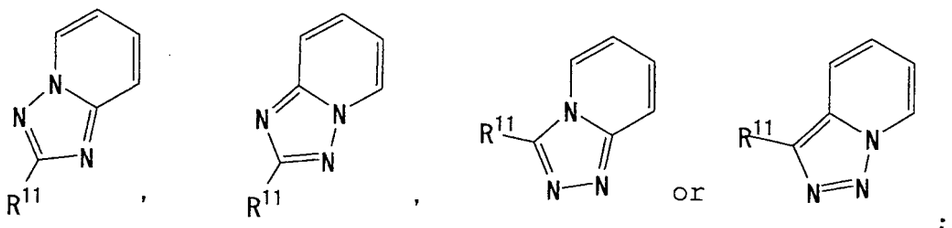
[0106]



[0107]

is a group represented by any of the following formulas:

[0108]



;

[0109]

R^{11} is

(1) a hydrogen atom,

(2) a C_{1-6} alkyl group (e.g., methyl),

(3) a phenyl group,

(4) a C_{3-8} cycloalkyl group (e.g., cyclopropyl),

(5) a phenyl-C_{1-6} alkyl group, or

(6) a C_{3-8} cycloalkyl-C_{1-6} alkyl group;

R^{21} is

(1) a hydrogen atom,

(2) a C_{1-10} alkyl group (e.g., ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, n-pentyl, n-hexyl, 1-ethylpropyl, 3-methylbutyl, 2,2-dimethylpropyl, 3,3-dimethylbutyl, 2-ethylbutyl, 3,3-dimethylpentyl),

(3) a phenyl group optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents (e.g., fluorine atom, chlorine atom, methyl, cyano, cyclopropyl, trifluoromethyl) selected from the above-mentioned group B,

(4) a C_{3-8} cycloalkyl group (e.g., cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl),

(5) a C_{3-8} cycloalkenyl group (e.g., cyclohexenyl),

(6) a thienyl group optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents (e.g., chlorine atom, methyl) selected from the above-mentioned group B,

(7) a phenyl-C_{1-6} alkyl group (e.g., phenylmethyl, phenylethyl, phenylpropyl) (wherein phenyl is optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents (e.g., fluorine atom, chlorine atom, cyclopropyl, trifluoromethyl) selected from the above-mentioned group B), or

(8) a C_{3-8} cycloalkyl-C_{1-6} alkyl group (e.g., cyclobutylmethyl, cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl, cyclopropylethyl, cyclobutylethyl, cyclopentylethyl, cyclohexylethyl);

R^{31} is

(1) a hydrogen atom,

(2) a halogen atom (e.g., chlorine atom),

(3) a C_{1-6} alkyl group (e.g., ethyl, n-pentyl),

(4) a phenyl group,

(5) a C_{3-8} cycloalkyl group, or

(6) a phenyl-C_{1-6} alkyl group (e.g., phenylethyl); and

R^{41} and R^{51} are each independently

(1) a hydrogen atom, or

(2) a C_{1-6} alkyl group (e.g., methyl)

is preferable.

[0110]

Of compounds represented by the formula [I-1], a compound wherein

R^{11} is

(1) a hydrogen atom,

(2) a C_{1-6} alkyl group (e.g., methyl),

(3) a phenyl group, or

(4) a C_{3-8} cycloalkyl group (e.g., cyclopropyl);

R^{21} is

(1) a hydrogen atom,

(2) a C_{1-10} alkyl group (e.g., ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, n-pentyl, n-hexyl, 1-ethylpropyl, 3-methylbutyl, 2,2-dimethylpropyl, 3,3-dimethylbutyl, 2-ethylbutyl, 3,3-dimethylpentyl),

(3) a phenyl group optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents (e.g., fluorine atom, chlorine atom, methyl, cyano, cyclopropyl, trifluoromethyl) selected from the above-mentioned group B,

(4) a C_{3-8} cycloalkyl group (e.g., cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl),

(5) a C_{3-8} cycloalkenyl group (e.g., cyclohexenyl),

(6) a thienyl group optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents (e.g., chlorine atom, methyl) selected from the above-mentioned group B,

(7) a phenyl-C_{1-6} alkyl group (e.g., phenylmethyl, phenylethyl, phenylpropyl) (wherein phenyl is optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents (e.g., fluorine atom, chlorine atom, cyclopropyl, trifluoromethyl) selected from the above-mentioned group B), or

(8) a C_{3-8} cycloalkyl-C_{1-6} alkyl group (e.g., cyclobutylmethyl, cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl, cyclopropylethyl, cyclobutylethyl, cyclopentylethyl, cyclohexylethyl);

R^{31} is

(1) a hydrogen atom,

(2) a halogen atom (e.g., chlorine atom),

(3) a C_{1-6} alkyl group (e.g., ethyl, n-pentyl),

(4) a phenyl group, or

(6) a phenyl-C_{1-6} alkyl group (e.g., phenylethyl);

R^{41} and R^{51} are each independently

(1) a hydrogen atom, or

(2) a C_{1-6} alkyl group (e.g., methyl),

is preferable,

R^{11} is a hydrogen atom, methyl, phenyl, or cyclopropyl;

R^{21} is a hydrogen atom; ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, n-pentyl, n-hexyl, 1-ethylpropyl, 3-methylbutyl, 2,2-dimethylpropyl, 3,3-dimethylbutyl, 2-ethylbutyl, 3,3-dimethylpentyl; phenyl optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from fluorine atom, chlorine atom, methyl, cyano, cyclopropyl and trifluoromethyl; cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl; cyclohexenyl; thienyl optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from chlorine atom and methyl; phenylmethyl, phenylethyl, phenylpropyl (the phenyl is optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from fluorine atom, chlorine atom, cyclopropyl and trifluoromethyl); cyclobutylmethyl, cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl, cyclopropylethyl, cyclobutylethyl, cyclopentylethyl, or cyclohexylethyl;

R^{31} is a hydrogen atom, a chlorine atom, ethyl, n-pentyl, phenyl, or phenylethyl; and

R^{41} and R^{51} is are each independently a hydrogen atom or methyl,

is more preferable.

[0111]

As the compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof, the compounds described in Examples 1 - 122 are preferable, the compounds described in Examples 1, 2, 21, 31, 40, 44, 47, 52, 60, 74, 79, 116, 118, 119, 120, 121 and 122 are particularly preferable.

[0112]

A pharmaceutically acceptable salt of the compound represented by the formula [I] may be any salt as long as it forms a nontoxic salt with the compound of the present invention. Examples thereof include salts with inorganic acids, salts with organic acids, salts with inorganic bases, salts with organic bases, salts with amino acids and the like.

Examples of the salt with inorganic acid include a salt with hydrochloric acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, hydrobromic acid and the like.

Examples of the salt with organic acid include salts with oxalic acid, maleic acid, citric acid, fumaric acid, lactic acid, malic acid, succinic acid, tartaric acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, gluconic acid, ascorbic acid, methanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid and the like.

Examples of the salt with inorganic base include sodium salt, potassium salt, calcium salt, magnesium salt, ammonium salt and the like.

Examples of the salt with organic base include methylamine, diethylamine, trimethylamine, triethylamine, ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, ethylenediamine, tris(hydroxymethyl)methylamine, dicyclohexylamine, N,N'-dibenzylethylenediamine, guanidine, pyridine, picoline, choline, cinchonine, meglumine and the like.

Examples of the salt with amino acid include salts with lysine, arginine, aspartic acid, glutamic acid and the like.

Each salt can be obtained by reacting a compound represented by the formula [I] with an inorganic base, organic base, inorganic acid, organic acid or amino acid according to a known method.

[0113]

The "solvate" is a compound represented by the formula [I] or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein a molecule of the solvent is coordinated, and also includes hydrates. As

the solvate, a pharmaceutically acceptable solvate is preferable and includes, for example, hydrate, ethanolate, dimethylsulfoxidate and the like of the compound represented by the formula [I] or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Specific examples thereof include hemihydrate, monohydrate, dihydrate and monoethanolate of the compound represented by the formula [I], monohydrate of sodium salt, 2/3 ethanolate of dihydrochloride, and the like of the compound represented by the formula [I].

The solvate of the compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof can be obtained according to a method known per se.

[0114]

In addition, the compound represented by the formula [1] or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof has various isomers. For example, E form and Z form are present as geometric isomers, when an asymmetric carbon atom is present, enantiomer and diastereomer are present as stereoisomers based thereon, and when axial chirality is present, stereoisomers based thereon are present. Moreover, tautomers can also be present. Accordingly, the present invention encompasses all these isomers and mixtures thereof.

In addition, the compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof may be labeled with an isotope (e.g., ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S etc.).

[0115]

As the compound represented by the formula [I] or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate thereof, a compound represented by the formula [I] or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate thereof, each of which is substantially purified, is preferable. More preferred is a compound represented by the formula [I] or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate thereof, each of which is purified to have a purity usable as a pharmaceutical product.

[0116]

In the present invention, a prodrug of the compound represented by the formula [I] can also be a useful medicament. The "prodrug" is a derivative of the compound of the present invention having a chemically or metabolically degradable group which, after administration to the body, restores to the original compound by, for example, hydrolysis, solvolysis or decomposition under physiological conditions, and shows inherent efficacy. It includes a noncovalent complex, and a salt. Prodrug is utilized for, for example, improvement of absorption on oral administration, or targeting to a target moiety.

Examples of the modified moiety include, in the compound of the present invention, a highly reactive functional group such as a hydroxyl group, a carboxyl group, an amino group and the like.

[0117]

Specific examples of the hydroxyl-modifying group include an acetyl group, a propionyl group, an isobutyryl group, a pivaloyl group, a palmitoyl group, a benzoyl group, a 4-methylbenzoyl group, a dimethylcarbamoyl group, a dimethylaminomethylcarbonyl group, a sulfo group, an alanyl group, a fumaryl group and the like. In addition, sodium salt of 3-carboxybenzoyl group, 2-carboxyethylcarbonyl group and the like can be mentioned.

Specific examples of the carboxyl-modifying group include a methyl group, an ethyl group, a propyl group, an isopropyl group, a butyl group, an isobutyl group, a tert-butyl group, a pivaloyloxymethyl group, a carboxymethyl group, a dimethylaminomethyl group, a 1-(acetyloxy)ethyl group, a 1-(ethoxycarbonyloxy)ethyl group, a 1-(isopropyloxycarbonyloxy)ethyl group, a 1-(cyclohexyloxycarbonyloxy)ethyl group, a (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl group, a benzyl group, a phenyl group, an o-tolyl group, a morpholinoethyl group, an N,N-diethylcarbamoylmethyl group, a phthalidyl group and the like.

Specific examples of the amino-modifying group include a tert-butyl group, a docosanoyl group, a pivaloyloxymethyl group, an alanyl group, a hexylcarbamoyl group, a pentylcarbamoyl group, a 3-methylthio-1-(acetylamino)propylcarbonyl group, a 1-sulfo-1-(3-ethoxy-4-hydroxyphenyl)methyl group, a (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl group, a (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methoxycarbonyl group, a tetrahydrofuranyl group, a pyrrolidylmethyl group and the like.

[0118]

Examples of the "pharmaceutical composition" include oral preparations such as tablet, capsule, granule, powder, troche, syrup, emulsion, suspension and the like, and parenteral agents such as external preparation, suppository, injection, eye drop, nasal preparation, pulmonary preparation and the like.

[0119]

The pharmaceutical composition of the present invention is produced according to a method known in the art of pharmaceutical preparations, by mixing a compound represented by the formula [I] or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate thereof with a suitable amount of at least one kind of pharmaceutically acceptable carrier and the like as appropriate. While the content of the compound represented by the formula [I] or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof in the pharmaceutical composition varies depending on the dosage form, dose and the like, it is, for example, 0.1 to 100 wt% of the whole composition.

[0120]

Examples of the "pharmaceutically acceptable carrier" include various organic or inorganic carrier substances conventionally used as preparation materials, for example, excipient, disintegrant, binder, glidant, lubricant and the like for solid preparations, and solvent, solubilizing agent, suspending agent, isotonicity agent, buffering agent, soothing agent and the like for liquid preparations. Where necessary,

moreover, additives such as preservative, antioxidant, colorant, sweetening agent and the like are used.

[0121]

Examples of the "excipient" include lactose, sucrose, D-mannitol, D-sorbitol, cornstarch, dextrin, microcrystalline cellulose, crystalline cellulose, carmellose, carmellose calcium, sodium carboxymethyl starch, low-substituted hydroxypropylcellulose, gum arabic and the like.

[0122]

Examples of the "disintegrant" include carmellose, carmellose calcium, carmellose sodium, sodium carboxymethyl starch, croscarmellose sodium, crospovidone, low-substituted hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, crystalline cellulose and the like.

[0123]

Examples of the "binder" include hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, povidone, crystalline cellulose, sucrose, dextrin, starch, gelatin, carmellose sodium, gum arabic and the like.

[0124]

Examples of the "glidant" include light anhydrous silicic acid, magnesium stearate and the like.

[0125]

Examples of the "lubricant" include magnesium stearate, calcium stearate, talc and the like.

[0126]

Examples of the "solvent" include purified water, ethanol, propylene glycol, macrogol, sesame oil, corn oil, olive oil and the like.

[0127]

Examples of the "solubilizing agents" include propylene glycol, D-mannitol, benzyl benzoate, ethanol, triethanolamine, sodium carbonate, sodium citrate and the like.

[0128]

Examples of the "suspending agent" include benzalkonium chloride, carmellose, hydroxypropylcellulose, propylene glycol, povidone, methylcellulose, glycerol monostearate and the like.

[0129]

Examples of the "isotonicity agent" include glucose, D-sorbitol, sodium chloride, D-mannitol and the like.

[0130]

Examples of the "buffering agent" include sodium hydrogenphosphate, sodium acetate, sodium carbonate, sodium citrate and the like.

[0131]

Examples of the "soothing agent" include benzyl alcohol and the like.

[0132]

Examples of the "preservative" include ethyl parahydroxybenzoate, chlorobutanol, benzyl alcohol, sodium dehydroacetate, sorbic acid and the like.

[0133]

Examples of the "antioxidant" include sodium sulfite, ascorbic acid and the like.

[0134]

Examples of the "colorant" include food colors (e.g., Food Color Red No. 2 or 3, Food Color Yellow No. 4 or 5 etc.), β-carotene and the like.

[0135]

Examples of the "sweetening agent" include saccharin sodium, dipotassium glycyrrhizinate, aspartame and the like.

[0136]

The compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof has an EPO production-inducing activity due to a prolyl hydroxylase (PHD) inhibitory action, and can be used for the prophylaxis or treatment of various diseases and pathologies (disorders) caused by decreased production of EPO.

As the various diseases and pathologies (disorders) caused

by decreased production of EPO, anemia and the like can be mentioned.

In general, anemia includes anemia due to hematopoiesis abnormality in the bone marrow, anemia due to shortage of iron, vitamin B_{12} or folic acid, bleeding during accident or operation, anemia associated with chronic inflammation (autoimmune diseases, malignant tumor, chronically-transmitted diseases, plasma cell dyscrasia etc.), anemia associated with endocrine diseases (hypothyroidism, autoimmune polyglandular syndrome, type IA diabetes, dysfunctional uterine bleeding etc.), anemia associated with chronic cardiac failure, anemia associated with ulcer, anemia associated with hepatic diseases, senile anemia, drug-induced anemia, renal anemia (anemia associated with renal failure), anemia associated with chemical therapy, and the like.

Examples of the diseases expected to be improved by inhibiting PHD to stabilize HIF include ischemic cardiac diseases (angina pectoris, myocardial infarction etc.), ischemic cerebrovascular disorders (cerebral infarction, cerebral embolism, transient cerebral ischemic attack etc.), chronic renal failures (ischemic nephropathy, renal tubule interstitial disorder etc.), diabetic complications (diabetic wound etc.), cognitive impairments (dementia, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease etc.) and the like.

The prolyl hydroxylase (PHD) inhibitor and EPO production-inducing agent of the present invention is preferably used as a therapeutic agent for anemia, more preferably a therapeutic agent for renal anemia.

[0137]

The pharmaceutical composition of the present invention can be administered orally or parenterally (e.g., topical, rectal, intravenous administration etc.) to human as well as mammals other than human (e.g., mouse, rat, hamster, guinea pig, rabbit, cat, dog, swine, bovine, horse, sheep, monkey etc.). The dose varies depending on the subject of administration, disease, symptom, dosage form, administration route and the like. For

example, the daily dose for oral administration to an adult patient (body weight: about 60 kg) is generally within the range of about 1 mg to 1 g, based on the compound of the present invention as the active ingredient. This amount can be administered in one to several portions.

[0138]

Since the compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof inhibits PHD and induces production of EPO, it can be used as an active ingredient of a therapeutic agent or prophylactic agent for anemia.

[0139]

To "inhibit PHD" means to specifically inhibit the function of prolyl hydroxylase and eliminate or attenuate the activity. For example, it means to specifically inhibit the function as prolyl hydroxylase based on the conditions in the below-mentioned Experimental Example 1. To "inhibit PHD" preferably means to inhibit human PHD. As a "PHD inhibitor", preferred is a "human PHD inhibitor".

[0140]

To "induce production of EPO" means that the production of erythropoietin in the kidney etc. is promoted. For example, it means that the production of erythropoietin is induced based on the conditions of the below-mentioned Experimental Example 2. To "induce production of EPO" preferably means to "induce production of human EPO". An "EPO production-inducing agent" is preferably a "human EPO production-inducing agent".

[0141]

The above-mentioned compound represented by the formula [I] or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof can be used in combination with one or a plurality of other medicaments (hereinafter to be also referred to as a concomitant drug) according to a method generally employed in the medical field (hereinafter to be referred to as combined use).

The administration period of the above-mentioned compound represented by the formula [I] or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof, and a concomitant drug is not limited, and they may be administered to an administration subject as combination preparation, or the both preparations may be administered simultaneously or at given intervals. In addition, the pharmaceutical composition of the present invention and a concomitant drug may be used as a medicament in the form of a kit. The dose of the concomitant drug is similar to the clinically-employed dose and can be appropriately selected according to the subject of administration, disease, symptom, dosage form, administration route, administration time, combination and the like. The administration form of the concomitant drug is not particularly limited, and it only needs to be combined with the compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

Examples of the concomitant drug include an agent for the treatment and/or prophylaxis of anemia and the like, and the compound of the present invention can be used in combination.

Examples of the "therapeutic agent and/or prophylaxis agent of anemia" include ferrous citrate, iron sulfate and the like.

[0142]

As PHD, PHD2 and PHD3 can be mentioned.

[0143]

Next, the production methods of the compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof are specifically explained. However, it is needless to say that the present invention is not limited to such production methods. For production of the compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof, the order of reactions can be appropriately changed. The reaction can be started from the step or substitution moiety that seems to be reasonable.

[0144]

In addition, an appropriate substituent conversion (conversion or further modification of substituent) step may be inserted between respective steps. When a reactive functional group is present, protection and deprotection can be appropriately performed. To promote progress of the reaction, moreover, a reagent other than the exemplified reagent can be used as appropriate. Furthermore, a starting compound whose production method is not described is either commercially available or can be prepared easily by a combination of known synthetic reactions.

[0145]

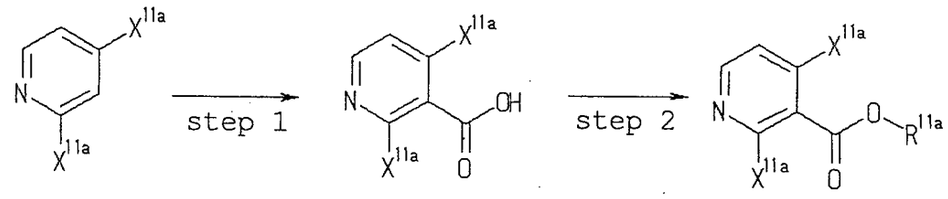
The compound obtained in each step can be purified by a conventional method such as distillation, recrystallization, column chromatography and the like. In some cases, the compound can be applied to the next step without isolation and purification.

In the following production method, the "room temperature" means 1 - 40°C.

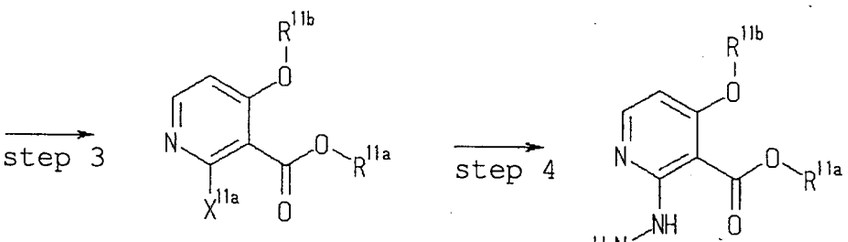
[0146]

Production method I-1

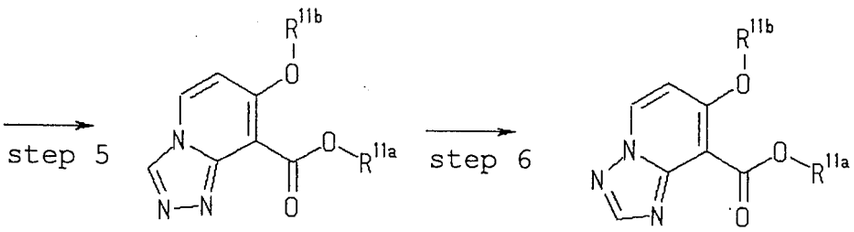
[0147]



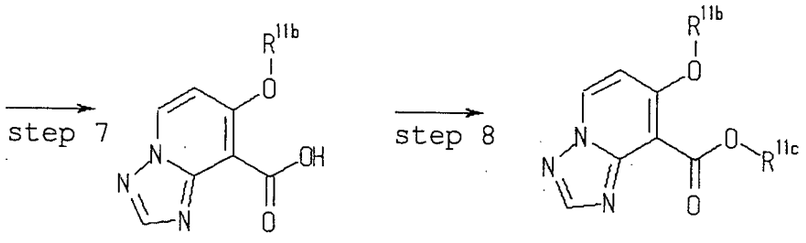
[I-1-1] [I-1-2] [I-1-3]



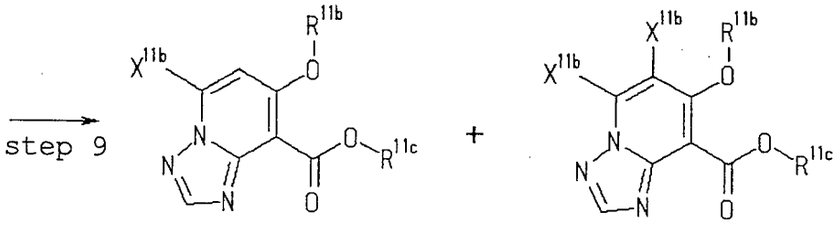
[I-1-4] [I-1-5]



[I-1-6] [I-1-7]



[I-1-8] [I-1-9]



[I-1-10] [I-1-11]

[0148]

wherein R^{11a} and R^{11c} are each a carboxyl-protecting group such as a methyl group, an ethyl group, a benzyl group, a tert-butyl group and the like, R^{11b} is a hydroxyl-protecting group such as an acetyl group, a benzyl group, a methyl group, an ethyl group, an isopropyl group, a trimethylsilyl group, a triethylsilyl group, a tert-butyldimethylsilyl group, a triisopropylsilyl group, a tert-butyldiphenylsilyl group and the like, X^{11a} and X^{11b} are each a halogen atom such as a chlorine atom, a bromine atom, an iodine atom, a fluorine atom and the like, a leaving group such as a p-toluenesulfonyloxy group, a methanesulfonyloxy group, a trifluoromethanesulfonyloxy group and the like.

[0149]

step 1

Compound [I-1-2] can be obtained by subjecting compound [I-1-1] to metalation according to a conventional method, and introducing a carboxyl group using carbon dioxide. Metalation is performed by reaction with an organic metal reagent such as n-butyllithium, sec-butyllithium, lithium diisopropylamide, lithium bis(trimethylsilyl)amide, sodium bis(trimethylsilyl)amide, potassium bis(trimethylsilyl)amide, lithium amide, sodium amide and the like under low temperature conditions in hexane, benzene, toluene, tetrahydrofuran, diethyl ether, 1,4-dioxane and the like alone or a mixed solvent thereof, which is followed by reaction with carbon dioxide to give compound [I-1-2].

[0150]

step 2

Compound [I-1-3] can be obtained by introducing a protecting group into the carboxyl group of compound [I-1-2] according to a conventional method. For example, when the protecting group is a tert-butyl group, compound [I-1-3] can be obtained by reaction with tert-butyl 2,2,2-trichloroacetimidate under low temperature to heating conditions in the presence of an acid such as p-toluenesulfonic acid, methanesulfonic acid,

boron trifluoride, boron trichloride, boron tribromide, aluminum trichloride, hydrogen chloride, hydrogen bromide, phosphoric acid, sulfuric acid, acetic acid, trifluoroacetic acid and the like in hexane, chloroform, methylene chloride, ethyl acetate, toluene, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, dimethyl sulfoxide, N,N-dimethylformamide, acetonitrile and the like alone or a mixed solvent thereof.

[0151]

step 3

Compound [I-1-4] can be obtained by introducing a hydroxyl group protected by a protecting group represented by R^{11b} into compound [I-1-3] according to a conventional method. For example, when a hydroxyl group protected by a benzyl group is introduced, compound [I-1-3] is reacted with benzyl alcohol under low temperature to heating conditions in the presence of a base such as triethylamine, potassium tert-butoxide, potassium carbonate, sodium hydride, n-butyllithium, lithium diisopropylamide and the like in hexane, dimethyl sulfoxide, N,N-dimethylformamide, acetonitrile, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane, toluene and the like alone or a mixed solvent thereof, whereby compound [I-1-4] can be obtained.

[0152]

step 4

Compound [I-1-5] can be obtained by reacting compound [I-1-4] with hydrazine monohydrate under low temperature to heating conditions in chloroform, toluene, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, methanol, ethanol, 2-propanol, dimethyl sulfoxide, N,N-dimethylformamide, acetonitrile, water and the like alone or a mixed solvent thereof.

[0153]

step 5

Compound [I-1-6] can be obtained by reacting compound [I-1-5] with an orthoester compound such as trimethyl orthoformate, triethyl orthoformate and the like or formic acid under low temperature to heating conditions in the presence of an acid

such as p-toluenesulfonic acid, methanesulfonic acid, boron trifluoride, boron trichloride, boron tribromide, hydrogen chloride, hydrogen bromide, phosphoric acid, sulfuric acid and the like in hexane, chloroform, methylene chloride, ethyl acetate, toluene, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, methanol, ethanol, 2-propanol, dimethyl sulfoxide, N,N-dimethylformamide, acetonitrile and the like alone or a mixed solvent or without solvent.

[0154]

step 6

Compound [I-1-7] can be obtained by performing an endocyclic rearrangement reaction of compound [I-1-6] at room temperature to under heating conditions in the presence of a base such as sodium hydroxide, morpholine, piperidine, pyrrolidine and the like in hexane, chloroform, methylene chloride, ethyl acetate, toluene, 1,2-dimethoxyethane, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, methanol, ethanol, 2-propanol, dimethyl sulfoxide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, acetonitrile and the like alone or a mixed solvent thereof.

[0155]

step 7

Compound [I-1-8] can be obtained by removing the carboxyl-protecting group of compound [I-1-7] according to a conventional method. For example, when R^{11a} is a tert-butyl group, compound [I-1-8] can be obtained by reaction with an acid such as p-toluenesulfonic acid, methanesulfonic acid, boron trifluoride, boron trichloride, boron tribromide, aluminum trichloride, hydrogen chloride, hydrogen bromide, phosphoric acid, sulfuric acid, acetic acid, trifluoroacetic acid and the like under low temperature to heating conditions in hexane, chloroform, methylene chloride, ethyl acetate, toluene, 1,2-dimethoxyethane, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, methanol, ethanol, 2-propanol, dimethyl sulfoxide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, acetonitrile, water and the like alone or a mixed solvent

thereof. When R^{11a} is a methyl group, ethyl group or tert-butyl group, compound [I-1-8] can be obtained by hydrolyzing compound [I-1-7] under low temperature to heating conditions in the presence of a base such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, potassium carbonate, sodium carbonate, lithium hydroxide and the like in a mixed solvent of water and a solvent such as methanol, ethanol, 2-propanol, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane, N,N-dimethylformamide, acetonitrile and the like.

[0156]

step 8

Compound [I-1-9] can be obtained by introducing a protecting group into the carboxyl group of compound [I-1-8] according to a conventional method. For example, when the protecting group is an ethyl group, compound [I-1-9] can be obtained by reacting compound [I-1-8] with N,N-dimethylformamide diethyl acetal under low temperature to heating conditions in chloroform, methylene chloride, ethyl acetate, toluene, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, methanol, ethanol, 2-propanol, dimethyl sulfoxide, N,N-dimethylformamide, acetonitrile and the like alone or a mixed solvent thereof.

Step 7 and step 8 may be omitted. In this case, R^{11a}=R^{11c}.

[0157]

step 9

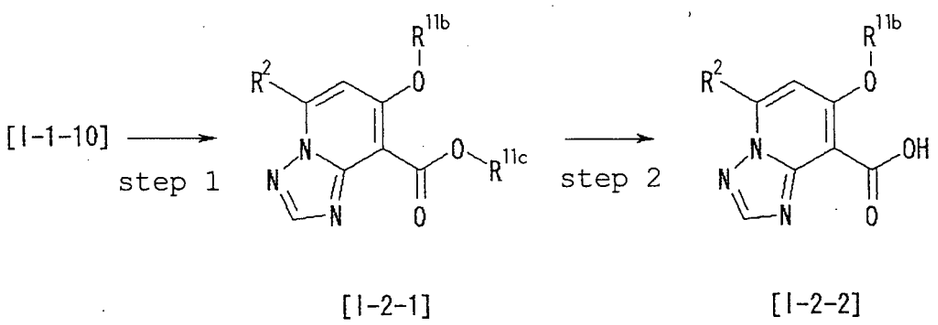
Compound [I-1-10] can be obtained by introducing a leaving group onto the pyridine ring of compound [I-1-9] according to a conventional method. Disubstituted compound [I-1-11] may be obtained. When the leaving group is an iodine atom, compound [I-1-10] and compound [I-1-11] can be obtained by reaction with an organic metal reagent such as n-butyllithium, sec-butyllithium, lithium diisopropylamide, lithium bis(trimethylsilyl)amide, sodium bis(trimethylsilyl)amide, potassium bis(trimethylsilyl)amide, lithium amide, sodium amide and the like under low temperature conditions in hexane, toluene, 1,2-dimethoxyethane, diethyl ether, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran and

the like alone or a mixed solvent thereof to perform metalation, followed by reaction with iodine.

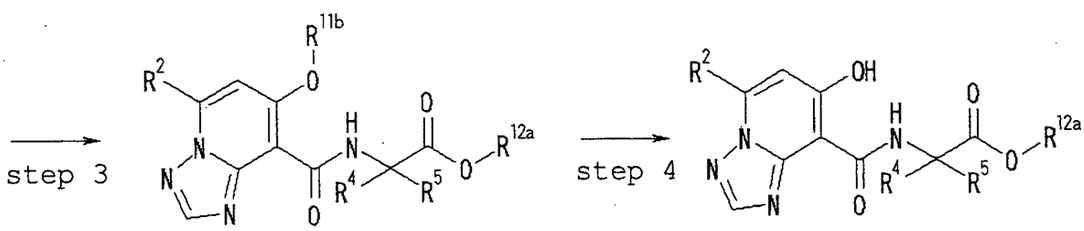
[0158]

Production method I-2

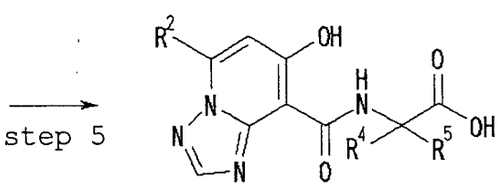
[0159]



[I-2-1] [I-2-2]



[I-2-3] [I-2-4]



[I-2-5]

[0160]

wherein R^{12a} is a carboxyl-protecting group such as a methyl group, an ethyl group, a benzyl group, a tert-butyl group and the like, and other symbols are as defined above. Even when R^2 of [1-2-1] to [1-2-4] is other than the defined substituents, it can be used as long as the defined substituent can be finally obtained by appropriate substituent conversion.

[0161]

step 1

Compound [I-2-1] can be obtained by introducing substituent R^2 or a precursor thereof into compound [I-1-10] according to a conventional method. For example, when R^2 is a butyl group, compound [I-2-1] can be obtained by reacting compound [I-1-10] with butylboronic acid at room temperature to under heating conditions in the presence of a palladium catalyst such as [1,1-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) dichloride, tetrakis(triphenylphosphine)palladium, bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride, palladium acetate-triphenylphosphine and the like and a base such as potassium acetate, potassium carbonate, potassium hydrogen carbonate, sodium hydrogen carbonate, potassium phosphate, triethylamine, diisopropylethylamine, sodium hydrogenphosphate, cesium carbonate and the like, by adding a silver salt as necessary such as silver carbonate, silver nitrate, silver(I) oxide and the like in hexane, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, acetonitrile, 1,2-dimethoxyethane, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, toluene, water and the like alone or a mixed solvent thereof.

[0162]

step 2

Compound [I-2-2] can be obtained by removing the carboxyl-protecting group of compound [I-2-1] in the same manner as in production method I-1, step 7.

[0163]

step 3

Compound [I-2-3] can be obtained by condensing compound [I-2-2] with a glycine derivative represented by $H_2NC(R^4)(R^5)COOR^{12a}$ according to a conventional method. For example, compound [I-2-3] can be obtained by condensing compound [I-2-2] with a glycine derivative represented by $H_2NC(R^4)(R^5)COOR^{12a}$ under low temperature to heating conditions in the presence of a condensing agent such as dicyclohexylcarbodiimide, 1,1'-carbonyldiimidazole, 1-ethyl-3-

(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide or a salt thereof, diphenylphosphoryl azide and the like and, as necessary, N-hydroxysuccinimide, 1-hydroxybenzotriazole, dimethylaminopyridine and the like and, as necessary, adding a base such as potassium carbonate, sodium hydrogen carbonate, cesium carbonate, triethylamine, diisopropylethylamine, morpholine, pyridine and the like in a solvent such as N,N-dimethylformamide, acetonitrile, tetrahydrofuran, chloroform, ethyl acetate, methylene chloride, toluene and the like.

[0164]

step 4

Compound [I-2-4] can be obtained by removing hydroxyl-protecting group R^{11b} of compound [I-2-3] according to a conventional method. For example, when R^{11b} is a benzyl group, compound [I-2-4] can be obtained by hydrogenation under room temperature to heating conditions under a hydrogen atmosphere at normal pressure to under pressurization conditions in the presence of a catalyst such as palladium carbon, palladium hydroxide, platinum oxide, platinum carbon, Raney-nickel and the like in hexane, methanol, ethanol, 2-propanol, tetrahydrofuran, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, ethyl acetate, acetic acid, water and the like alone or a mixed solvent thereof.

[0165]

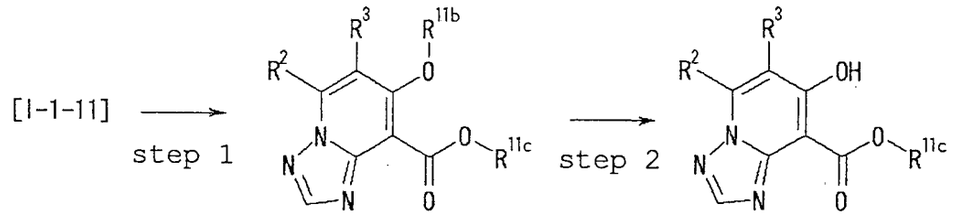
step 5

Compound [I-2-5] can be obtained in the same manner as in production method I-1, step 7, by removing the carboxyl-protecting group of compound [I-2-4].

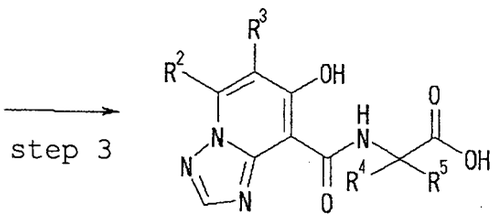
[0166]

Production method I-3

[0167]



[I-3-1] [I-3-2]



[I-3-3]

[0168]

wherein even when R^2 and R^3 of [I-3-1] and [I-3-2] are other than the defined substituents, they can be used as long as the defined substituents can be finally obtained by appropriate substituent conversion, and other symbols are as defined above.

[0169]

step 1

Compound [I-3-1] can be obtained by introducing substituents R^2 and R^3 or a precursor thereof into compound [I-1-11] in the same manner as in production method I-2, step 1. For example, when an alkenyl group is introduced as a precursor of R^2 and R^3, compound [I-3-1] can be obtained by reacting compound [I-1-11] with alkenylboronic acid in the same manner as in production method I-2, step 1.

[0170]

step 2

Compound [I-3-2] can be obtained by deprotection of R^{11b} of compound [I-3-1] in the same manner as in production method I-2, step 4.

[0171]

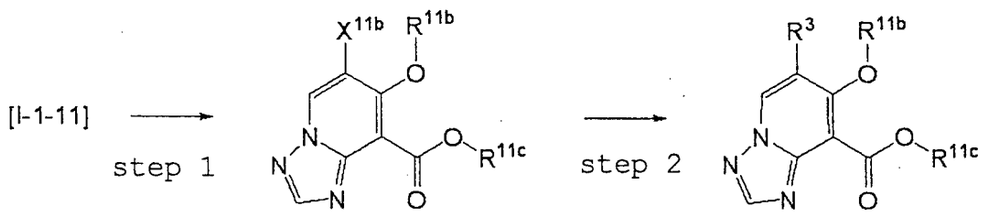
step 3

Compound [I-3-3] can be obtained by reacting compound [I-3-2] with a glycine derivative represented by $H_2NC(R^4)(R^5)COOH$. For example, compound [I-3-3] can be obtained by reacting compound [I-3-2] with a sodium salt of glycine derivative at room temperature to under heating conditions in hexane, chloroform, methylene chloride, toluene, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, methanol, ethanol, 2-propanol, 2-methoxyethanol, dimethyl sulfoxide, N,N-dimethylformamide, acetonitrile, water and the like alone or a mixed solvent thereof.

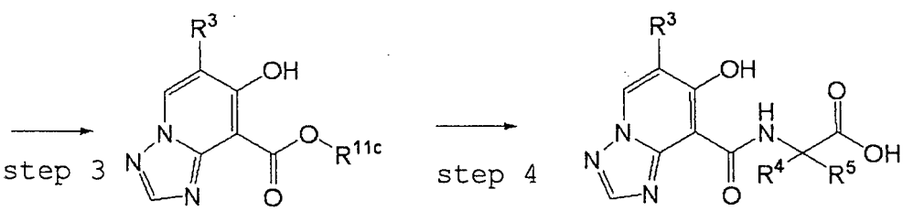
[0172]

Production method I-4

[0173]



[I-4-1] [I-4-2]



[I-4-3] [I-4-4]

[0174]

wherein even when R^3 of [I-4-2] and [I-4-3] is other than the defined substituents, it can be used as long as the defined substituents can be finally obtained by appropriate substituent conversion, and other symbols are as defined above.

[0175]

step 1

Compound [I-4-1] can be obtained by stirring compound [I-

1-11] under low temperature to heating conditions in the presence of a palladium catalyst such as [1,1-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) dichloride, tetrakis(triphenylphosphine)palladium, bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride, palladium acetate-triphenylphosphine and the like and a reducing agent such as tri-n-butyltin hydride and the like in hexane, chloroform, methylene chloride, ethyl acetate, benzene, toluene, 1,2-dimethoxyethane, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, diethyl ether, acetonitrile, water and the like alone or a mixed solvent thereof.

[0176]

step 2

Compound [I-4-2] can be obtained by substitution of X^{11b} of compound [I-4-1] by R^3 or a precursor thereof in the same manner as in production method I-2, step 1.

[0177]

step 3

Compound [I-4-3] can be obtained by deprotection of R^{11b} of compound [I-4-2] in the same manner as in production method I-2, step 4.

[0178]

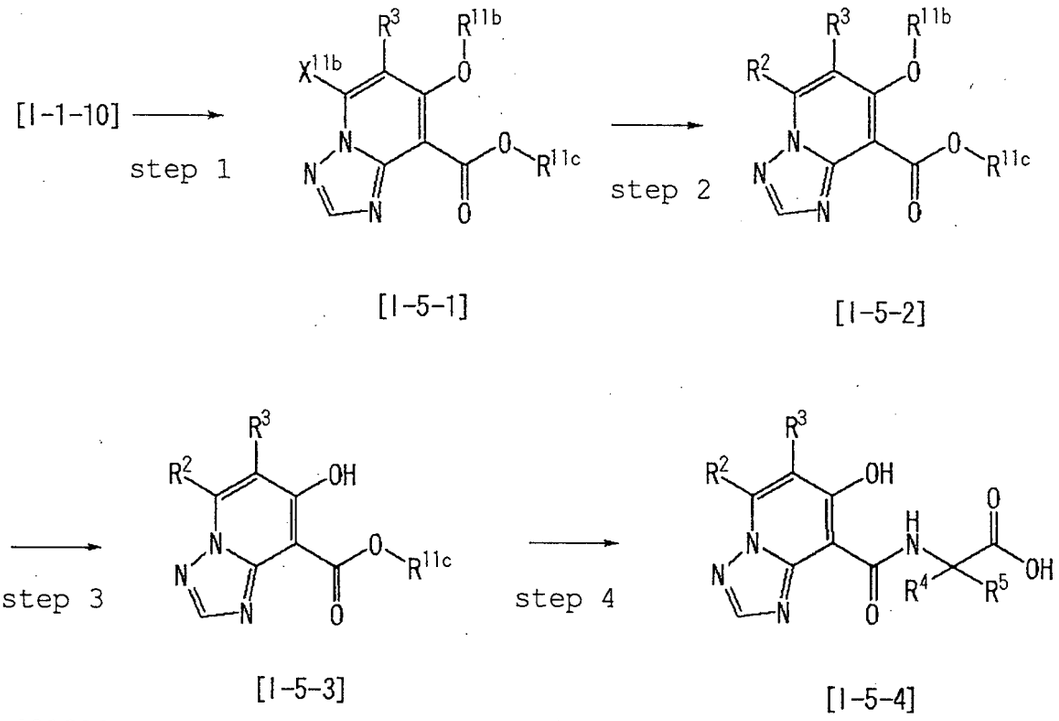
step 4

Compound [I-4-4] can be obtained by reacting compound [I-4-3] with a glycine derivative represented by $H_2NC(R^4)(R^5)COOH$ or a salt with a metal species thereof in the same manner as in production method I-3, step 3.

[0179]

Production method I-5

[0180]



[0181]

wherein each symbol is as defined above.

[0182]

step 1

Compound [I-5-1] can be obtained by introducing substituent R^3 into compound [I-1-10] according to a conventional method. For example, when R^3 is a chloro group, compound [I-5-1] can be obtained by reacting compound [I-1-10] with a chlorinating agent such as hexachloroethane and the like under low temperature conditions in the presence of an organic metal reagent such as n-butyllithium, lithium hexamethyl disilazide, sodium bis(trimethylsilyl)amide, potassium hexamethyl disilazide, lithium diisopropylamide, tert-butoxide and the like in hexane, benzene, toluene, tetrahydrofuran, diethyl ether, 1,4-dioxane and the like alone or a mixed solvent thereof.

[0183]

step 2

Compound [I-5-2] can be obtained by substituting substituent X^{11b} of compound [I-5-1] by substituent R^2 or a precursor thereof in the same manner as in production method I-2, step 1.

[0184]

step 3

Compound [I-5-3] can be obtained by deprotection of R^{11b} of compound [I-5-2] in the same manner as in production method I-2, step 4.

[0185]

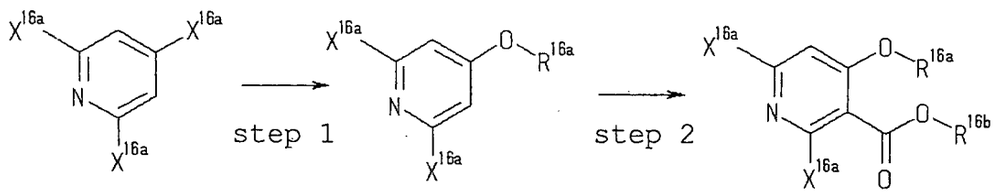
step 4

Compound [I-5-4] can be obtained by reacting compound [I-5-3] with a glycine derivative represented by $H_2NC(R^4)(R^5)COOH$ or a salt with a metal species thereof in the same manner as in production method I-3, step 3.

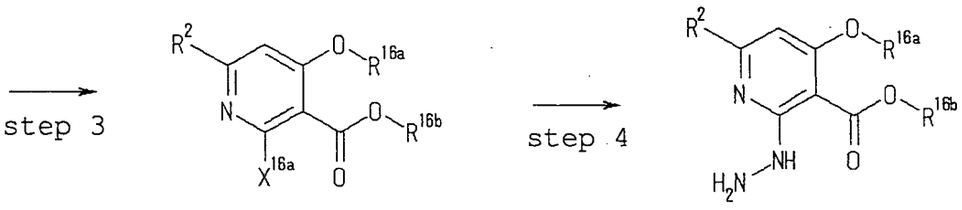
[0186]

Production method I-6

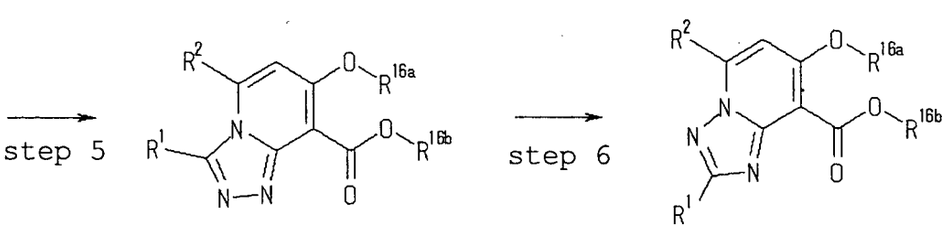
[0187]



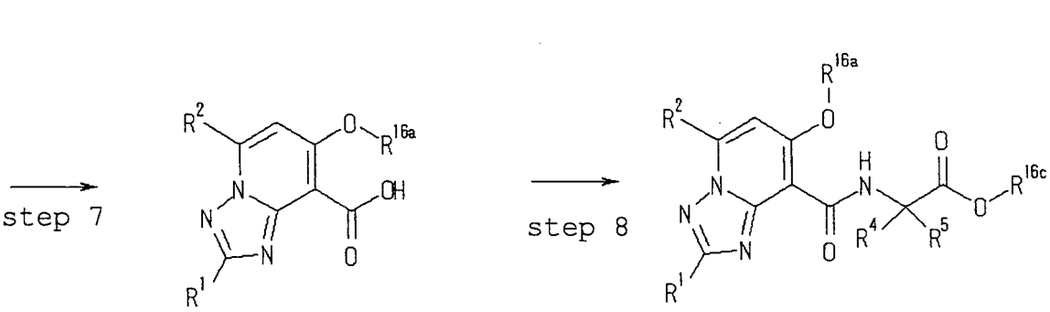
[I-6-1] [I-6-2] [I-6-3]



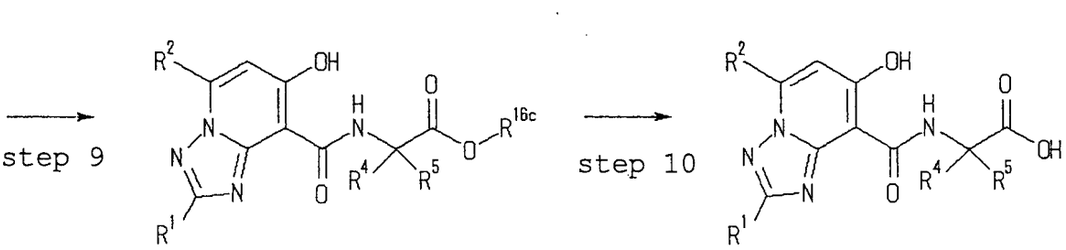
[I-6-4] [I-6-5]



[I-6-6] [I-6-7]



[I-6-8] [I-6-9]



[I-6-10] [I-6-11]

[0188]

wherein R^{16a} is a hydroxyl-protecting group such as an acetyl

group, a benzyl group, a methyl group, an ethyl group, an isopropyl group, a trimethylsilyl group, a triethylsilyl group, a tert-butyldimethylsilyl group, a triisopropylsilyl group, a tert-butyldiphenylsilyl group and the like, R^{16b} and R^{16c} are each a carboxyl-protecting group such as a methyl group, an ethyl group, a benzyl group, a tert-butyl group and the like, X^{16a} is a halogen atom such as a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, an iodine atom and the like, or a leaving group such as a p-toluenesulfonyloxy group, a methanesulfonyloxy group, a trifluoromethanesulfonyloxy group and the like, and other symbols are as defined above. Even when R^2 of [1-6-4] to [1-6-10] are other than the defined substituents, they can be used as long as the defined substituents can be finally obtained by appropriate substituent conversion.

[0189]

step 1

Compound [I-6-2] can be obtained by introducing a hydroxyl group protected by a protecting group R^{16a} into compound [I-6-1] in the same manner as in production method I-1, step 3.

[0190]

step 2

Compound [I-6-3] can be obtained by introducing a carboxyl group protected by a protecting group R^{16b} into compound [I-6-2] in the same manner as in production method I-1, step 1.

[0191]

step 3

Compound [I-6-4] can be obtained by introducing substituent R^2 or a precursor thereof into compound [I-6-3] in the same manner as in production method I-2, step 1.

[0192]

step 4

Compound [I-6-5] can be obtained from compound [I-6-4] in the same manner as in production method I-1, step 4.

[0193]

step 5

Compound [I-6-6] can be obtained from compound [I-6-5] in the same manner as in production method I-1, step 5.

[0194]

step 6

Compound [I-6-7] can be obtained from compound [I-6-6] in the same manner as in production method I-1, step 6.

[0195]

step 7

Compound [I-6-8] can be obtained by removing the carboxyl-protecting group of compound [I-6-7] in the same manner as in production method I-1, step 7.

[0196]

step 8

Compound [I-6-9] can be obtained by condensing compound [I-6-8] with a glycine derivative represented by $H_2NC(R^4)(R^5)COOR^{16c}$ in the same manner as in production method I-2, step 3.

[0197]

step 9

Compound [I-6-10] can be obtained by removing the hydroxyl-protecting group R^{16a} of compound [I-6-9] in the same manner as in production method I-2, step 4.

[0198]

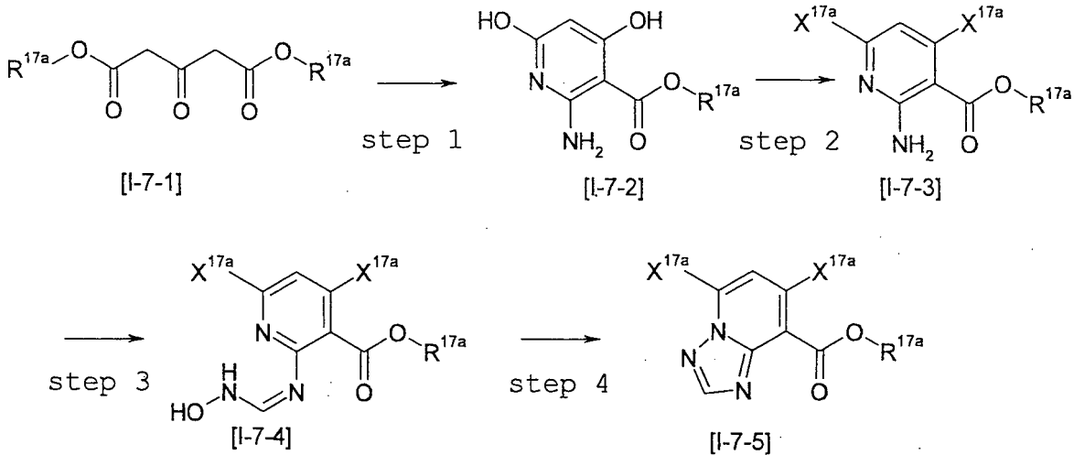
step 10

Compound [I-6-11] can be obtained by removing the carboxyl-protecting group of compound [I-6-10] in the same manner as in production method I-1, step 7.

[0199]

Production method I-7

[0200]



[0201]

wherein R^{17a} is a carboxyl-protecting group such as a methyl group, an ethyl group, a benzyl group, a tert-butyl group and the like, X^{17a} is a halogen atom such as a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, an iodine atom and the like, or a leaving group such as a p-toluenesulfonyloxy group, a methanesulfonyloxy group, a trifluoromethanesulfonyloxy group and the like.

[0202]

step 1

Compound [I-7-2] can be obtained by reacting compound [I-7-1] with cyanamide in the presence of an organic metal reagent such as nickel(II) acetylacetonate and the like under low temperature to heating conditions in hexane, ethyl acetate, chloroform, methylene chloride, toluene, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, methanol, ethanol, 2-propanol, dimethyl sulfoxide, N,N-dimethylformamide, N-methyl-2-pyrrolidone, acetonitrile, water and the like alone or a mixed solvent thereof.

[0203]

step 2

Compound [I-7-3] can be obtained by converting the hydroxyl group of compound [I-7-2] to a leaving group according to a conventional method. For example, when the leaving group X^{17a} is a chlorine atom, compound [I-7-3] can be obtained by chlorinating compound [I-7-2] with thionyl chloride, oxalyl

chloride, triphosgene, phosphorus pentachloride, phosphorus oxychloride and the like under low temperature to heating conditions in hexane, ethyl acetate, acetone, chloroform, methylene chloride, toluene, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, methanol, ethanol, 2-propanol, dimethyl sulfoxide, N,N-dimethylformamide, 2-pyrrolidone, acetonitrile and the like alone or a mixed solvent thereof or without solvent in the presence of, where necessary, a base such as triethylamine, pyridine, 4-(dimethylamino)pyridine, N-methylmorpholine, diisopropylethylamine, tetramethylethylenediamine and the like and, where necessary, N,N-dimethylformamide.

[0204]

step 3

Compound [I-7-4] can be obtained by reacting compound [I-7-3] with N,N-dimethylformamide dialkyl acetal under low temperature to heating conditions in ethyl acetate, chloroform, toluene, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, methanol, ethanol, 2-propanol, dimethyl sulfoxide, N,N-dimethylformamide, acetonitrile and the like alone or a mixed solvent thereof, and then with hydroxylamine or a hydrochloride thereof.

[0205]

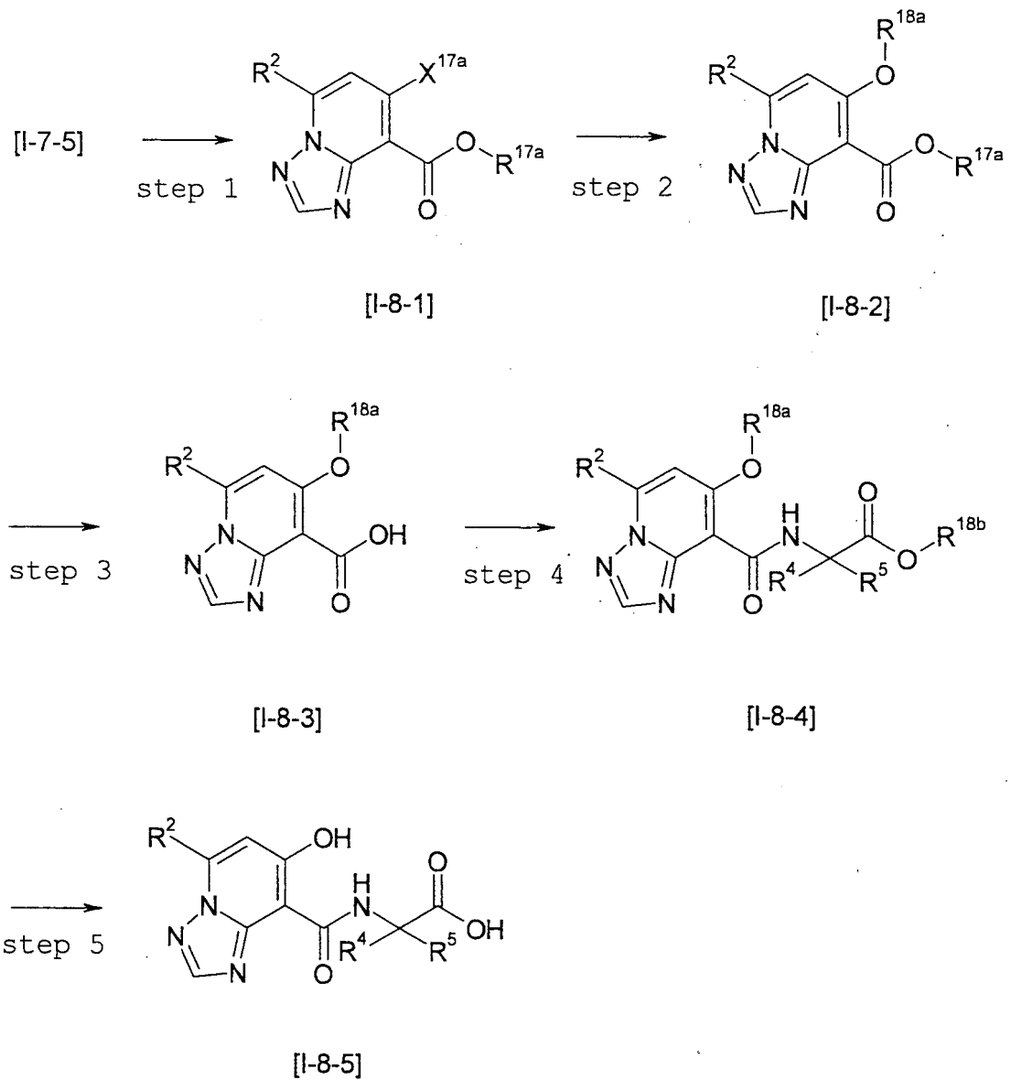
step 4

Compound [I-7-5] can be obtained by subjecting compound [I-7-4] to a dehydrating reaction using polyphosphoric acid, thionyl chloride, phosphorus oxychloride, p-toluenesulfonyl chloride, acetic anhydride, acetyl chloride, trifluoroacetic anhydride and the like under low temperature to high temperature conditions in hexane, ethyl acetate, acetone, chloroform, toluene, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, dimethyl sulfoxide, N,N-dimethylformamide, acetonitrile and the like alone or a mixed solvent thereof.

[0206]

Production method I-8

[0207]



[0208]

wherein R^{18a} is a hydroxyl-protecting group such as an acetyl group, a benzyl group, a methyl group, an ethyl group, an isopropyl group, a trimethylsilyl group, a triethylsilyl group, a tert-butyldimethylsilyl group, a triisopropylsilyl group, a tert-butyldiphenylsilyl group and the like, R^{18b} is a carboxyl-protecting group such as methyl group, an ethyl group, a benzyl group, a tert-butyl group and the like, and other symbols are as defined above.

[0209]

step 1

Compound [I-8-1] can be obtained by introducing

substituent R^2 or a precursor thereof into compound [I-7-5] according to a conventional method in the same manner as in production method I-2, step 1.

[0210]

step 2

Compound [I-8-2] can be obtained by introducing a hydroxyl group protected by a protecting group represented by R^{18a} into compound [I-8-1]. For example, when a hydroxyl group protected by a methyl group is introduced, compound [I-8-2] can be obtained by reacting compound [I-8-1] with sodium methoxide under low temperature to heating conditions in hexane, dimethyl sulfoxide, N,N-dimethylformamide, acetonitrile, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane, toluene, methanol, water and the like alone or a mixed solvent thereof, or with a base such as triethylamine, potassium tert-butoxide, sodium methoxide, potassium carbonate, sodium hydride, n-butyllithium, lithium diisopropylamide and the like under low temperature to heating conditions in methanol alone or a mixed solvent with hexane, dimethyl sulfoxide, N,N-dimethylformamide, acetonitrile, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane, toluene and the like.

[0211]

step 3

Compound [I-8-3] can be obtained by removing the carboxyl-protecting group of compound [I-8-2] in the same manner as in production method I-1, step 7.

[0212]

step 4

Compound [I-8-4] can be obtained by condensing compound [I-8-3] with a glycine derivative represented by $H_2NC(R^4)(R^5)COOR^{18b}$ in the same manner as in production method I-2, step 3.

[0213]

step 5

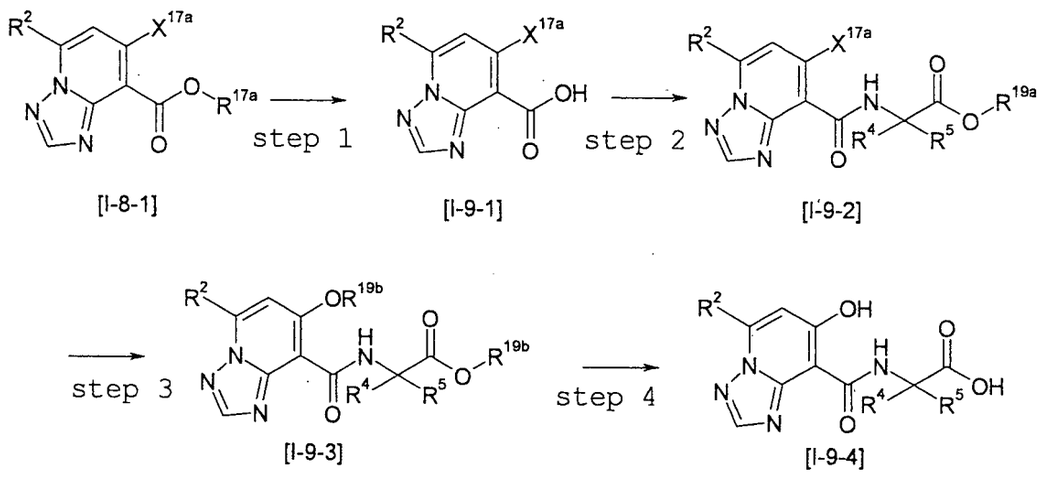
Compound [I-8-5] can be obtained by removing the hydroxyl-

protecting group R^{18a} and the carboxyl-protecting group R^{18b} of compound [I-8-4] according to a conventional method. For example, when R^{18a} is a methyl group and R^{18b} is a tert-butyl group, compound [I-8-5] can be obtained by stirring compound [I-8-4] at room temperature to under heating conditions in the presence of an acid such as p-toluenesulfonic acid, methanesulfonic acid, boron trifluoride, boron trifluoride-diethyl ether complex, boron trichloride, boron tribromide, hydrogen chloride, hydrogen bromide, phosphoric acid, sulfuric acid, acetic acid, trifluoroacetic acid and the like in hexane, ethyl acetate, acetone, chloroform, methylene chloride, ethyl acetate, toluene, 1,2-dimethoxyethane, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, methanol, ethanol, isopropanol, dimethyl sulfoxide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, acetonitrile, acetic acid, water and the like alone or a mixed solvent thereof.

[0214]

Production method I-9

[0215]



[I-8-1] [I-9-1] [I-9-2] [I-9-3] [I-9-4]

[0216]

wherein R^{19a} is a carboxyl-protecting group such as a methyl group, an ethyl group, a benzyl group, a tert-butyl group and the like, R^{19b} is a metal species forming a salt with carboxylic acid or phenol, such as lithium, sodium, calcium etc., and other symbols are as defined above.

[0217]

step 1

Compound [I-9-1] can be obtained by removing the carboxyl-protecting group of compound [I-8-1] in the same manner as in production method I-1, step 7.

[0218]

step 2

Compound [I-9-2] can be obtained by condensing compound [I-9-1] with a glycine derivative represented by $H_2NC(R^4)(R^5)COOR^{19a}$ in the same manner as in production method I-2, step 3.

[0219]

step 3

Compound [I-9-3] can be obtained by reacting compound [I-9-2] with a base. For example, when R^{19b} is sodium, compound [I-9-3] can be obtained by reacting compound [I-9-2] with sodium hydroxide at room temperature to under heating conditions in dimethyl sulfoxide, N,N-dimethylformamide, dimethylacetamide, acetonitrile, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane, toluene, methanol, ethanol, 2-methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, water and the like alone or a mixed solvent thereof.

[0220]

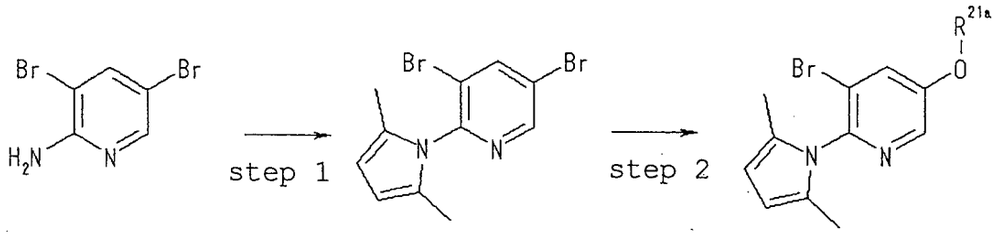
step 4

Compound [I-9-4] can be obtained by reacting compound [I-9-3] with an acid such as acetic acid, p-toluenesulfonic acid, methanesulfonic acid, trifluoroacetic acid, hydrogen chloride, hydrogen bromide, phosphoric acid, sulfuric acid and the like under low temperature to heating conditions in dimethyl sulfoxide, N,N-dimethylformamide, acetone, acetonitrile, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane, toluene, methanol, ethanol, 2-methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, water and the like alone or a mixed solvent thereof.

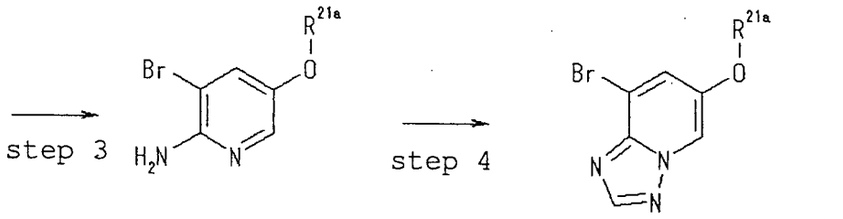
[0221]

Production method II-1

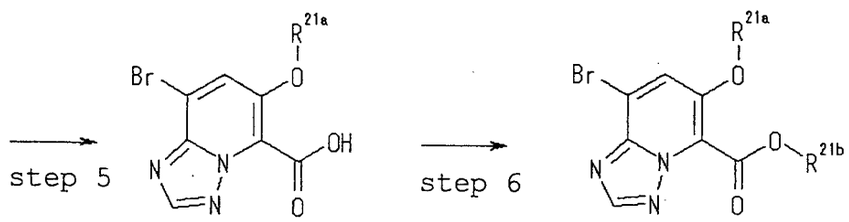
[0222]



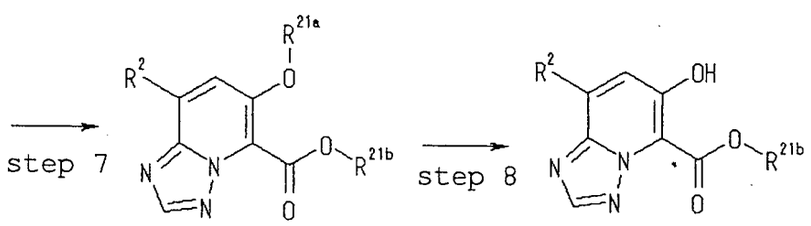
[II-1-1] [II-1-2] [II-1-3]



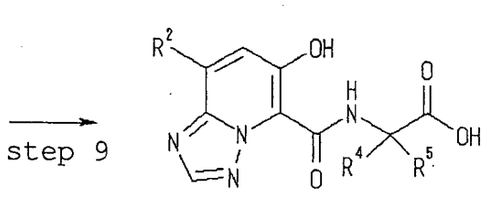
[II-1-4] [II-1-5]



[II-1-6] [II-1-7]



[II-1-8] [II-1-9]



[II-1-10]

[0223]

wherein R^{21a} is a hydroxyl-protecting group such as a benzyl group, an acetyl group, a methyl group, an ethyl group, an isopropyl group, a trimethylsilyl group, a triethylsilyl group, a tert-butyldimethylsilyl group, a triisopropylsilyl group, a tert-butyldiphenylsilyl group and the like, R^{21b} is a carboxyl-protecting group such as methyl group, an ethyl group, a benzyl group, a tert-butyl group and the like, and other symbols are as defined above. Even when R^2 of [II-1-8] to [II-1-9] are other than the defined substituents, they can be used as long as the defined substituents can be finally obtained by appropriate substituent conversion.

[0224]

step 1

Compound [II-1-2] can be obtained by reacting compound [II-1-1] with 2,5-hexanedione under low temperature to heating conditions in the presence of an acid such as p-toluenesulfonic acid, methanesulfonic acid, boron trifluoride, boron trichloride, boron tribromide, aluminum trichloride, hydrogen chloride, hydrogen bromide, phosphoric acid, sulfuric acid, sulfamic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid and the like in hexane, chloroform, methylene chloride, ethyl acetate, methanol, ethanol, 2-propanol, toluene, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, dimethyl sulfoxide, N,N-dimethylformamide, acetonitrile, water and the like alone or a mixed solvent thereof.

[0225]

step 2

Compound [II-1-3] can be obtained by introducing a hydroxyl group protected by a protecting group represented by R^{21a} into compound [II-1-2] in the same manner as in production method I-1, step 3.

[0226]

step 3

Compound [II-1-4] can be obtained by stirring compound

[II-1-3] under low temperature to heating conditions in the presence of a base such as triethylamine, potassium tert-butoxide, potassium carbonate, sodium hydride, lithium diisopropylamide and the like and hydroxylammonium chloride in methanol, ethanol, 2-propanol, dimethyl sulfoxide, N,N-dimethylformamide, acetonitrile, water and the like alone or a mixed solvent thereof.

[0227]

step 4

Compound [II-1-4] is reacted with N,N-dimethylformamide dimethyl acetal at room temperature to under heating conditions in ethyl acetate, chloroform, toluene, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, methanol, ethanol, 2-propanol, dimethyl sulfoxide, N,N-dimethylformamide, acetonitrile and the like alone or a mixed solvent thereof to give a compound, which is reacted with hydroxylamine or a salt thereof in the presence of a base such as triethylamine, diisopropylethylamine, morpholine, pyridine and the like under low temperature to high temperature conditions in hexane, ethyl acetate, acetone, chloroform, toluene, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, methanol, ethanol, 2-propanol, dimethyl sulfoxide, N,N-dimethylformamide, acetonitrile and the like alone or a mixed solvent thereof, and reacted with polyphosphoric acid or hydroxylamine-O-sulfonic acid, whereby compound [II-1-5] can be obtained.

[0228]

step 5

Compound [II-1-6] can be obtained by introducing a carboxyl group into compound [II-1-5] in the same manner as in production method I-1, step 1.

[0229]

step 6

Compound [II-1-7] can be obtained by introducing a protecting group R^{21b} into the carboxyl group of compound [II-1-6] according to a conventional method. For example, when R^{21b} is

an ethyl group, compound [II-1-7] can be obtained by reacting compound [II-1-6] with N,N-dimethylformamide diethyl acetal at room temperature to under heating conditions in hexane, chloroform, methylene chloride, ethyl acetate, toluene, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, dimethyl sulfoxide, N,N-dimethylformamide, acetonitrile and the like alone or a mixed solvent thereof.

[0230]

step 7

Compound [II-1-8] can be obtained by introducing a substituent R^2 or a precursor thereof into compound [II-1-7] according to a conventional method. For example, when a tert-butylacetylene group is introduced, compound [II-1-8] can be obtained by reacting compound [II-1-7] with tert-butylacetylene at room temperature to under heating conditions in the presence of a palladium catalyst such as [1,1-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) dichloride, tetrakis(triphenylphosphine)palladium, bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride, palladium acetate-triphenylphosphine and the like, a base such as potassium acetate, potassium carbonate, potassium hydrogen carbonate, sodium hydrogen carbonate, potassium phosphate, triethylamine, diisopropylethylamine, sodium hydrogenphosphate, cesium carbonate and the like and copper iodide in hexane, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, acetonitrile, 1,2-dimethoxyethane, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, toluene, water and the like alone or a mixed solvent thereof.

[0231]

step 8

Compound [II-1-9] can be obtained by deprotection of the hydroxyl-protecting group R^{21a} of compound [II-1-8] in the same manner as in production method I-2, step 4.

[0232]

step 9

Compound [II-1-10] can be obtained from compound [II-1-9]

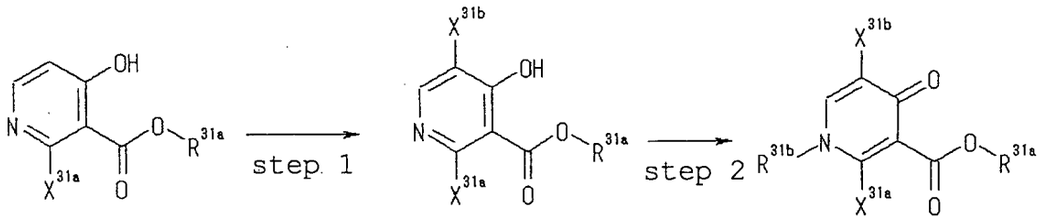
in the same manner as in production method I-3, step 3.

In this production method, a production method when R^1 is a hydrogen atom has been described. When R^1 is the aforementioned substituent and other than a hydrogen atom, N,N-dimethylformamide dimethyl acetal substituted by a desired substituent may be used instead of N,N-dimethylformamide dimethyl acetal in step 4, and step 5 and the following can be performed by a method similar to the method described in this production method.

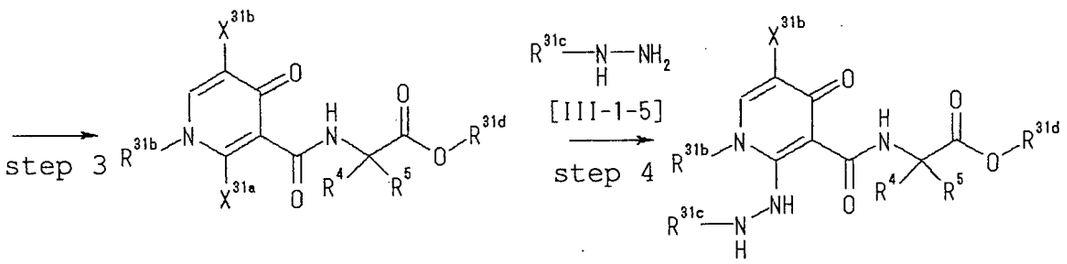
[0233]

Production method III-1

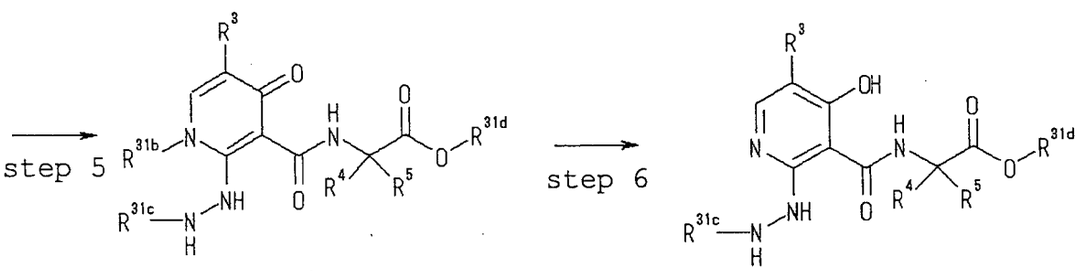
[0234]



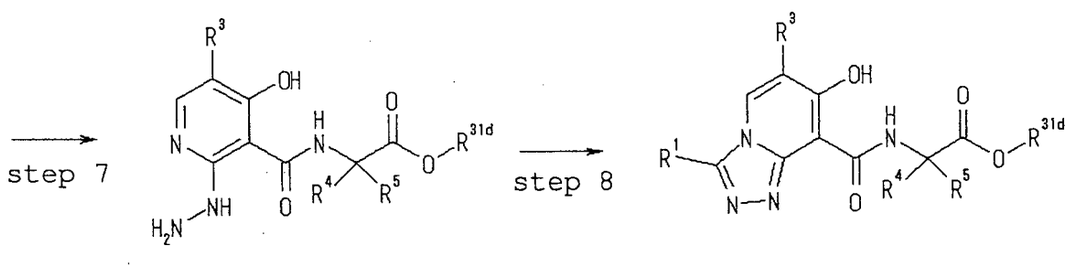
[III-1-1] [III-1-2] [III-1-3]



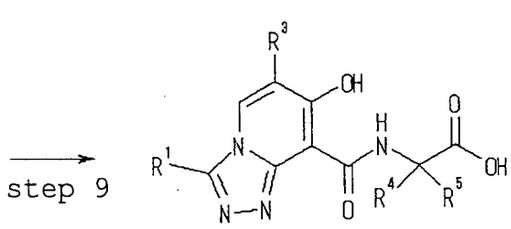
[III-1-4] [III-1-6]



[III-1-7] [III-1-8]



[III-1-9] [III-1-10]



[III-1-11]

[0235]

wherein R^{31a} and R^{31d} are each a carboxyl-protecting group such as a methyl group, an ethyl group, a benzyl group, a tert-butyl group and the like, R^{31b} and R^{31c} are each an amino-protecting group such as a benzyloxycarbonyl group, a tert-butoxycarbonyl group, a benzyl group and the like, X^{31a} and X^{31b} are each a halogen atom such as a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, an iodine atom and the like, a leaving group such as a p-toluenesulfonyloxy group, a methanesulfonyloxy group, a trifluoromethanesulfonyloxy group and the like, and other symbols are as described above.

[0236]

step 1

Compound [III-1-2] can be obtained by introducing a leaving group X^{31b} according to a conventional method into compound [III-1-1] obtained by deprotecting R^{11b} of compound [I-1-4] in the same manner as in production method I-2, step 4. For example, when X^{31b} is a bromine atom, compound [III-1-2] can be obtained by reacting compound [III-1-1] with bromine or N-bromosuccinimide under low temperature to heating conditions in hexane, chloroform, methylene chloride, ethyl acetate, toluene, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, acetonitrile, water and the like alone or a mixed solvent thereof.

[0237]

step 2

Compound [III-1-3] can be obtained by introducing R^{31b} into compound [III-1-2] according to a conventional method. For example, when R^{31b} is a benzyl group, compound [III-1-3] can be obtained by reacting compound [III-1-2] with benzyl chloride or benzyl bromide in the presence of a base such as potassium carbonate, potassium tert-butoxide, sodium hydride, cesium carbonate and the like in ethyl acetate, chloroform, toluene, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, dimethyl sulfoxide, N,N-dimethylformamide, acetonitrile, water and the like alone or a mixed solvent thereof.

[0238]

step 3 and step 4

[III-1-6] can be obtained by deprotecting R^{31a} of compound [III-1-3] in the same manner as in production method I-1, step 7, converting the compound to acid chloride according to a conventional method, reacting the acid chloride with a glycine derivative represented by $H_2NC(R^4)(R^5)COOR^{31d}$ in the presence of a base such as triethylamine, diisopropylethylamine, pyridine and the like under low temperature to heating conditions in hexane, chloroform, methylene chloride, ethyl acetate, toluene, tetrahydrofuran and the like alone or a mixed solvent thereof to give compound [III-1-4], and reacting the compound with compound [III-1-5] under low temperature to heating conditions in the presence of a base such as triethylamine, diisopropylethylamine, pyridine and the like in hexane, chloroform, methylene chloride, ethyl acetate, toluene, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane and the like alone or a mixed solvent thereof.

[0239]

step 5

Compound [III-1-7] can be obtained from compound [III-1-6] in the same manner as in production method I-2, step 1.

[0240]

step 6

Compound [III-1-8] can be obtained by deprotection of R^{31b} of compound [III-1-7] in the same manner as in production method I-2, step 4.

[0241]

step 7

Compound [III-1-9] can be obtained by removing the amino-protecting group R^{31c} of compound [III-1-8] according to a conventional method. For example, when R^{31c} is a tert-butoxycarbonyl group, compound [III-1-9] can be obtained by stirring under low temperature to room temperature conditions in the presence of an acid such as hydrogen chloride, sulfuric acid, hydrogen bromide, phosphoric acid, acetic acid, trifluoroacetic

acid and the like in hexane, chloroform, methylene chloride, ethyl acetate, toluene, methanol, ethanol, 2-propanol, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, acetonitrile, water and the like alone or a mixed solvent thereof.

[0242]

step 8

Compound [III-1-10] can be obtained from compound [III-1-9] in the same manner as in production method I-1, step 5.

[0243]

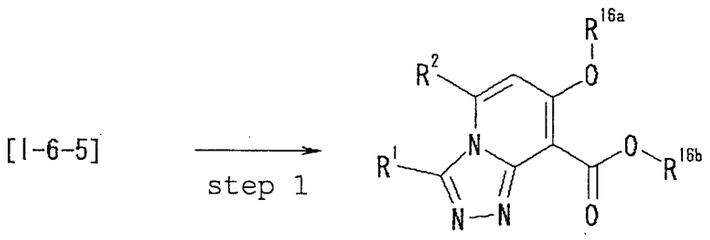
step 9

Compound [III-1-11] can be obtained by removing the carboxyl-protecting group of compound [III-1-10] in the same manner as in production method I-1, step 7.

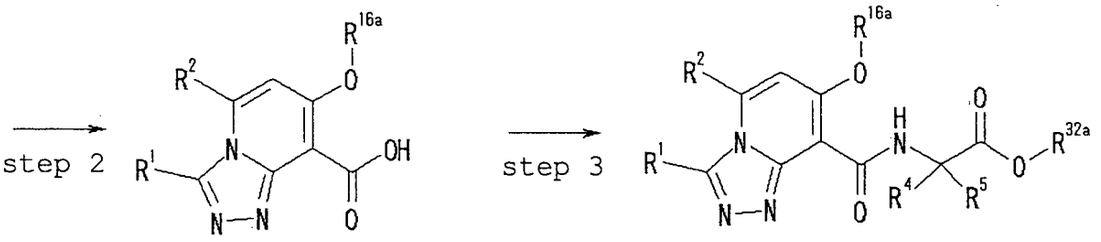
[0244]

Production method III-2

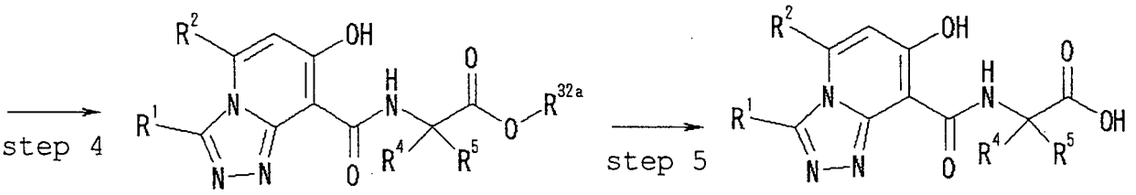
[0245]



[III-2-1]



[III-2-2] [III-2-3]



[III-2-4] [III-2-5]

[0246]

wherein R^{32a} is a carboxyl-protecting group such as a methyl group, an ethyl group, a benzyl group, a tert-butyl group and the like, and other symbols are as defined above.

[0247]

step 1

Compound [III-2-1] can be obtained from compound [I-6-5] in the same manner as in production method I-1, step 5.

[0248]

step 2

Compound [III-2-2] can be obtained by removing the

carboxyl-protecting group of compound [III-2-1] in the same manner as in production method I-1, step 7.

[0249]

step 3

Compound [III-2-3] can be obtained by condensing compound [III-2-2] with a glycine derivative represented by $H_2NC(R^4)(R^5)COOR^{32a}$ in the same manner as in production method I-2, step 3.

[0250]

step 4

Compound [III-2-4] can be obtained by deprotection of R^{16a} of compound [III-2-3] in the same manner as in production method I-2, step 4.

[0251]

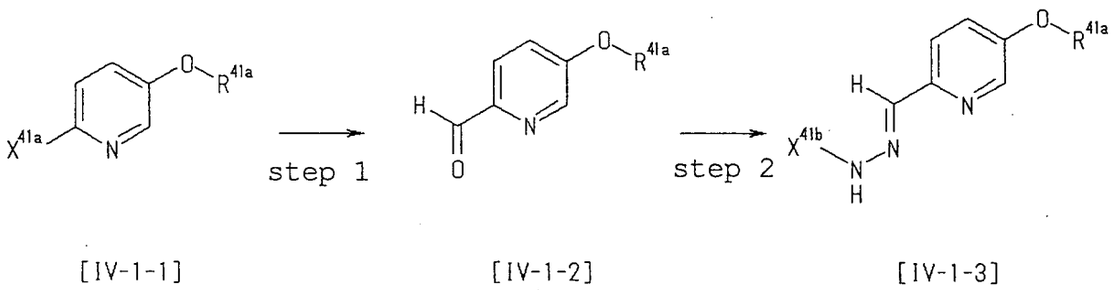
step 5

Compound [III-2-5] can be obtained by removing the carboxyl-protecting group of compound [III-2-4] in the same manner as in production method I-1, step 7.

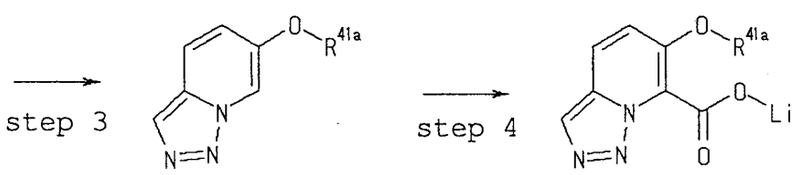
[0252]

Production method IV-1

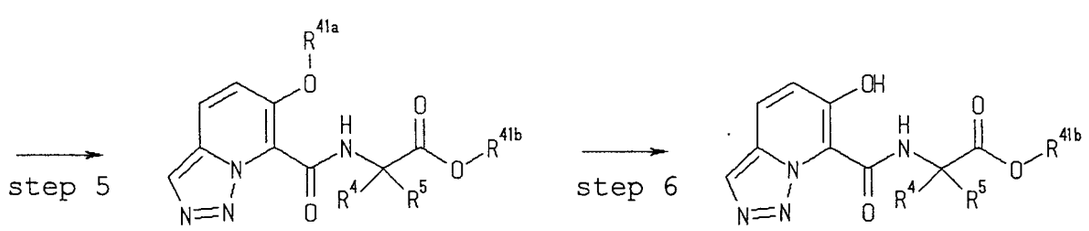
[0253]



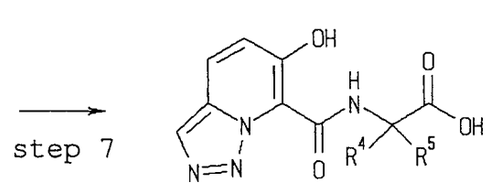
[IV-1-1] [IV-1-2] [IV-1-3]



[IV-1-4] [IV-1-5]



[IV-1-6] [IV-1-7]



[IV-1-8]

[0254]

wherein R^{41a} is a hydroxyl-protecting group such as an acetyl group, a benzyl group, a methyl group, an ethyl group, an isopropyl group, a trimethylsilyl group, a triethylsilyl group, a tert-butyldimethylsilyl group, a triisopropylsilyl group, a tert-butyldiphenylsilyl group and the like, R^{41b} is a carboxyl-protecting group such as a methyl group, an ethyl group, a benzyl group, a tert-butyl group and the like, X^{41a} and X^{41b} are

each a halogen atom such as a chlorine atom, a bromine atom, an iodine atom and the like, a leaving group such as a p-toluenesulfonyloxy group, a methanesulfonyloxy group, a trifluoromethanesulfonyloxy group, a p-toluenesulfonyl group, a methanesulfonyl group and the like, and other symbols are as defined above.

[0255]

step 1

Compound [IV-1-2] can be obtained by converting the leaving group X^{41a} of compound [IV-1-1] to a formyl group according to a conventional method. Compound [IV-1-2] can be obtained by reacting compound [IV-1-1] with an organic metal reagent such as n-butyllithium, sec-butyllithium, lithium diisopropylamide, lithium bis(trimethylsilyl)amide, sodium bis(trimethylsilyl)amide, potassium bis(trimethylsilyl)amide, lithium amide, sodium amide and the like under low temperature conditions in hexane, benzene, toluene, tetrahydrofuran, diethyl ether, 1,4-dioxane and the like alone or a mixed solvent thereof, and then with N,N-dimethylformamide.

[0256]

step 2 and step 3

Compound [IV-1-4] can be obtained by reacting compound [IV-1-2] with hydrazine having a leaving group X^{41b} under room temperature to under heating conditions in ethyl acetate, chloroform, toluene, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, methanol, ethanol, isopropanol, dimethyl sulfoxide, N,N-dimethylformamide, acetonitrile and the like alone or a mixed solvent thereof, then adding a base such as morpholine, piperidine, pyrrolidine and the like, and stirring the mixture.

[0257]

step 4

Compound [IV-1-5] can be obtained from compound [IV-1-4] in the same manner as in production method I-1, step 1.

[0258]

step 5

Compound [IV-1-6] can be obtained by condensing compound [IV-1-5] with a glycine derivative in the same manner as in production method I-2, step 3.

[0259]

step 6

Compound [IV-1-7] can be obtained by deprotection of R^{41a} of compound [IV-1-6] in the same manner as in production method I-2, step 4.

[0260]

step 7

Compound [IV-1-8] can be obtained by removing the carboxyl-protecting group of compound [IV-1-7] in the same manner as in production method I-1, step 7.

In this production method, a production method when R^1 is a hydrogen atom has been described. When R^1 is the aforementioned substituent and other than a hydrogen atom, N,N-dimethylformamide substituted by a desired substituent may be used instead of N,N-dimethylformamide in step 1, and step 2 and the following can be performed by a method similar to the method described in this production method.

Examples

[0261]

Now the production method of the compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof is specifically explained by way of Examples. However, the present invention is not limited by the Examples.

[0262]

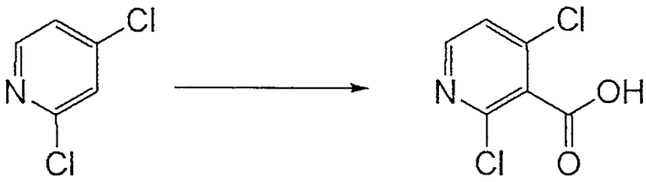
Example 1

Production of {[5-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-7-hydroxy[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]amino}acetic acid hydrochloride

[0263]

step 1-1

[0264]



[0265]

Under a nitrogen stream, diisopropylamine (198 ml) and tetrahydrofuran (1000 ml) were mixed, and n-butyllithium (2.76M, 500 ml) was added dropwise under cooling in dry ice/hexane bath. After stirring in the dry ice/hexane bath for 1 hr, 2,4-dichloropyridine was added dropwise. After stirring under cooling in the dry ice/hexane bath for 1 hr, carbon dioxide was blown until the temperature rise ceased while preventing a temperature of not less than -60°C. Carbon dioxide was further blown for 30 min under cooling in the dry ice/hexane bath, and 4N hydrochloric acid (1000 ml) was added dropwise. The aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate (each 1000 ml, 500 ml). The organic layers were combined, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The obtained solid was slurried in hexane to give the compound described in the above-mentioned scheme (243 g, 96%).

^{1}H-NMR (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).

[0266]

step 1-2

[0267]



[0268]

The compound (234 g) obtained in step 1-1 and tetrahydrofuran (1200 ml) were mixed, and boron trifluoride-diethyl ether complex (8 ml) was added. Then, tert-butyl 2,2,2-trichloroacetimidate (361 ml) was added dropwise under ice-cooling. To this reaction mixture were added saturated aqueous

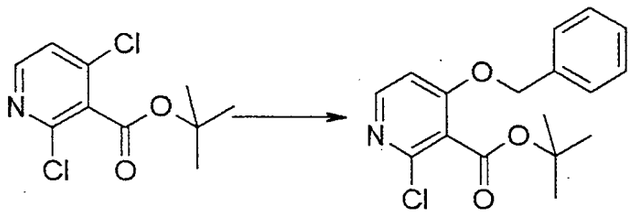
sodium hydrogen carbonate solution (1200 ml) and water (1200 ml), and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (1200 ml). The organic layer was washed with saturated brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. Hexane (1800 ml) was added to the obtained residue. Insoluble material was filtered off, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give the compound described in the above-mentioned scheme (326 g) as a crude product.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.63 (9H, s), 7.31 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.31 (1H, d, J = 5.2 Hz).

[0269]

step 1-3

[0270]



[0271]

Under a nitrogen stream, sodium hydride (60% oil suspension) (58 g) and N,N-dimethylformamide (1000 ml) were mixed under ice-cooling. The compound (326 g) obtained in step 1-2 was dissolved in N,N-dimethylformamide (300 ml) and added thereto. To this mixture was added a mixture of benzyl alcohol (136 ml) and N,N-dimethylformamide(200 ml). After stirring under ice-cooling for 15 min, sodium hydride (60% oil suspension) (5.2 g) was added. After stirring under ice-cooling for 20 min more, water (3000 ml) was added and the precipitated solid was filtered, and the filtrate was dried under reduced pressure at 50°C overnight. The solid was purified by column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=10/1 - ethyl acetate alone). The obtained solid was further slurried in hexane to give the object product. The filtrate at this time was concentrated, purified by column chromatography, and slurried in hexane to give the object product. They were combined to give the compound described in

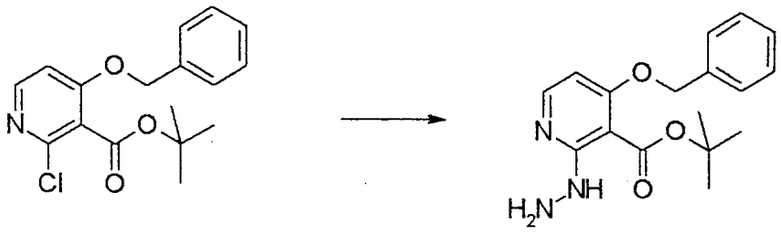
the above-mentioned scheme (334 g, 83% yield).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0272]

step 1-4

[0273]



[0274]

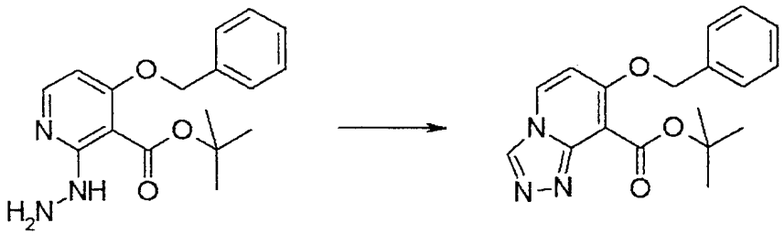
The compound (167 g) obtained in step 1-3, hydrazine monohydrate (127 ml) and 1,4-dioxane (1200 ml) were mixed, and the reaction mixture was stirred at 94°C for 17 hr. After cooling to room temperature, ethyl acetate (1700 ml) was added, and the mixture was washed successively with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (500 ml)/water (500 ml), saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (250 ml)/water (250 ml), and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (200 ml)/water (200 ml). The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. By performing the operation twice, the compound described in the above-mentioned scheme (266 g) was obtained as a crude product.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0275]

step 1-5

[0276]



[0277]

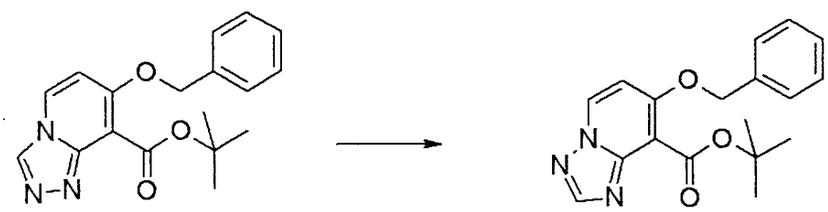
The compound (266 g) obtained in the same manner as in step 1-4 and trimethyl orthoformate (1000 ml) were mixed, p-toluenesulfonic acid monohydrate (80 g) was added, and the mixture was stirred at 56°C for 1 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was slurried in hexane/ethyl acetate=2/1. Furthermore, the residue was slurried in saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution/water =1/1 to give the compound described in the above-mentioned scheme (209 g, 76%).

^{1}H-NMR (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).

[0278]

step 1-6

[0279]



[0280]

The compound (200 g) obtained in step 1-5 and ethyl acetate (600 ml) were mixed, morpholine (160 ml) was added and the mixture was stirred at 74°C for 3 hr. The mixture was allowed to cool to room temperature, and water (600 ml) was added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (400 ml), the organic layers were combined and washed successively with 5% aqueous potassium hydrogensulfate solution (600 ml) and saturated brine. The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to give the

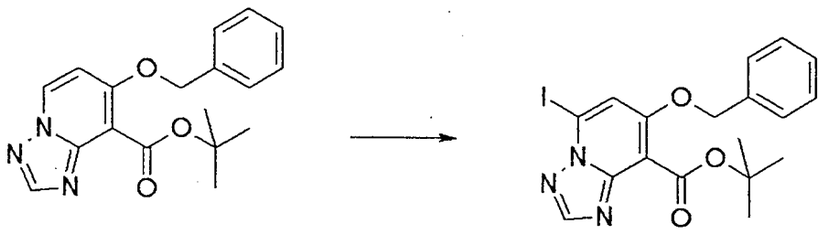
compound described in the above-mentioned scheme (194 g, 97%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0281]

step 1-7

[0282]



[0283]

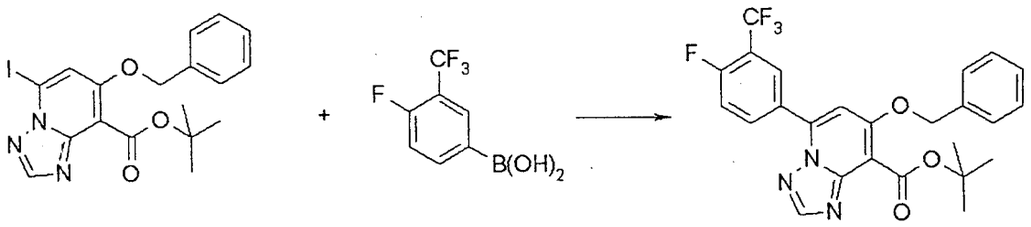
Under a nitrogen stream, the compound (194 g) obtained in step 1-6 and tetrahydrofuran (600 ml) were mixed under cooling in a dry ice/hexane bath, and a solution of iodine (151 g) in tetrahydrofuran (500 ml) was added dropwise. To this mixture was added dropwise 1.6M lithium bis(trimethylsilyl)amide (788 ml) while preventing a temperature of not less than -60°C. After stirring under cooling in a dry ice/hexane bath for 2 hr, 4N hydrochloric acid-ethyl acetate (315 ml) was added dropwise while preventing a temperature of not less than -60°C. To this reaction mixture were added sodium sulfite (76 g), saturated aqueous ammonium chloride solution (1000 ml), water (800 ml) and hexane/ethyl acetate=1/1 (1000 ml). The organic layer was washed successively with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (500 ml) and saturated brine (800 ml), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to give a crude product. The crude product was slurried in hexane to give the compound described in the above-mentioned scheme (188 g, 70%).

^{1}H-NMR (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).

[0284]

step 1-8

[0285]



[0286]

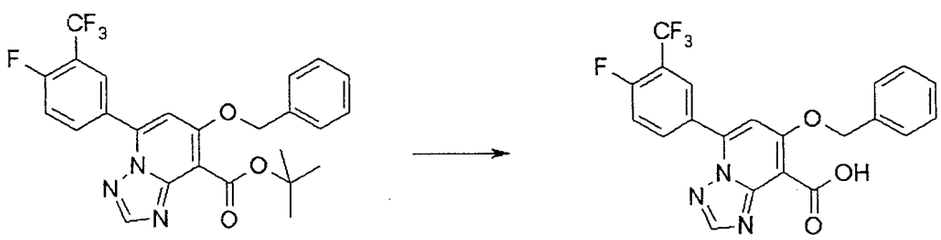
The compound (60 g) obtained in step 1-7, 4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenylboronic acid (29 g), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) dichloride dichloromethane complex (1:1) (5.4 g), potassium phosphate (113 g) and 1,2-dimethoxyethane (600 ml) were mixed, and the mixture was stirred at 80°C for 1 hr. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained solid was purified by column chromatography (eluent: chloroform/ethyl acetate=10/1) to give a crude product of the compound described in the above-mentioned scheme. This was slurried in diisopropyl ether/hexane=1/1 (500 ml) to give the compound described in the above-mentioned scheme (45 g, 70%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0287]

step 1-9

[0288]



[0289]

The compound (45 g) obtained in step 1-8 and 1,4-dioxane

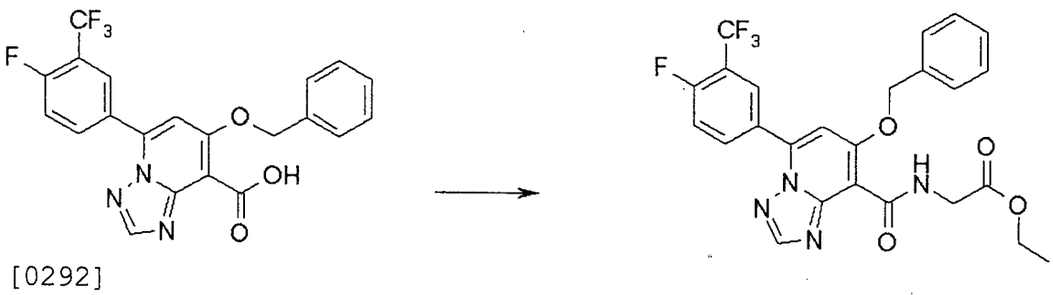
(450 ml) were mixed, and 4N aqueous sodium hydroxide solution (116 ml) was added at room temperature. After stirring at 100°C for 17 hr, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. Water (450 ml) was added thereto, and the mixture was neutralized with 6N hydrochloric acid (77 ml) under ice-cooling, and the precipitated solid was collected by filtration to give the compound described in the above-mentioned scheme (43 g).

^{1}H-NMR (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).

[0290]

step 1-10

[0291]



[0292]

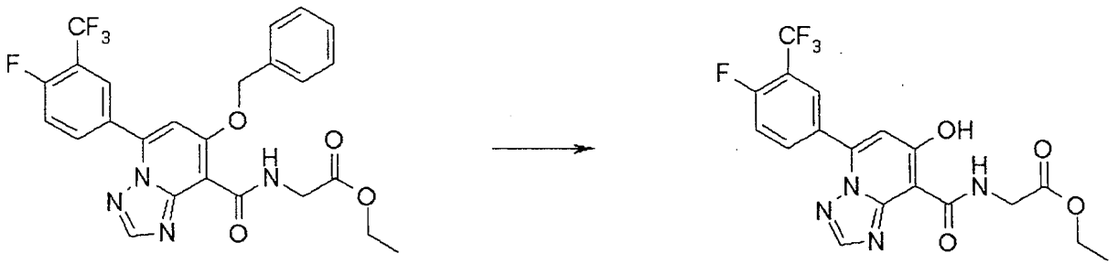
The compound (43 g) obtained in step 1-9, glycine ethylester hydrochloride (15 g), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (17 g) and N,N-dimethylformamide (430 ml) were mixed, and triethylamine(15 ml) and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (21 g) were added at room temperature. After stirring at room temperature for 1 hr, water (860 ml) and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (215 ml) were added, and the precipitated solid was collected by filtration to give the compound described in the above-mentioned scheme (43 g, 84%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0293]

step 1-11

[0294]



[0295]

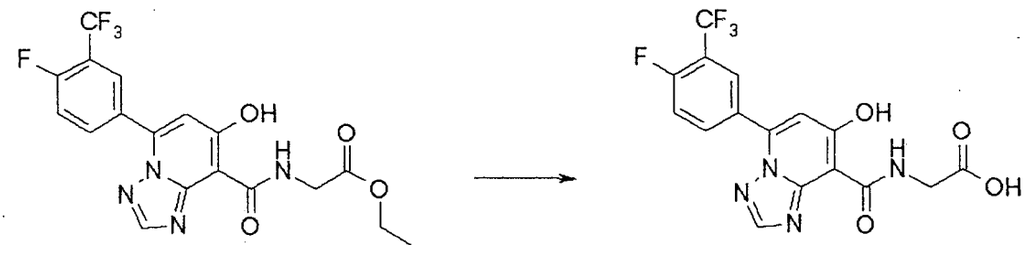
The compound (43 g) obtained in step 1-10 and trifluoroacetic acid (430 ml) were mixed and, after stirring at 80°C for 6 hr, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. Methanol (86 ml) and water (430 ml) were added to the residue, and the mixture was stirred at room temperature for 30 min, and the precipitated solid was collected by filtration. This was purified by column chromatography (eluent: chloroform/ethyl acetate=10/1) to give the compound described in the above-mentioned scheme (28 g, 79%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0296]

step 1-12

[0297]



[0298]

The compound (27 g) obtained in step 1-11 and 2-propanol (540 ml) were mixed, and 4N aqueous lithium hydroxide solution (64 ml) was added at room temperature. After stirring at 70°C for 1 hr, 6N hydrochloric acid (43 ml) was added. This was allowed to gradually cool with stirring and crystals were

precipitated at 37°C. Water (270 ml) was added and the crystals were collected by filtration to give the compound described in the above-mentioned scheme (22 g, 87%).

^{1}H-NMR (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).

The obtained compound was converted to hydrochloride according to a conventional method to give the compound of Example 1.

^{1}H-NMR (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).

[0299]

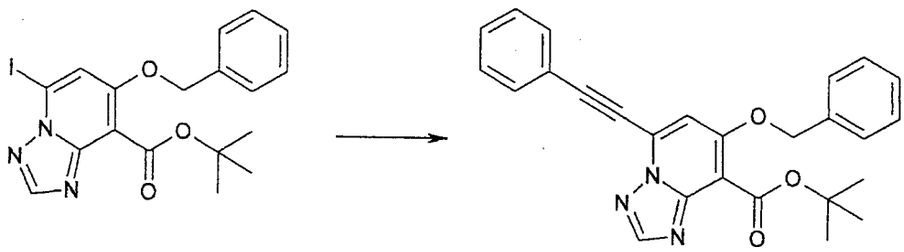
Example 2

Production of [(7-hydroxy-5-phenethyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl)amino]acetic acid hydrochloride

[0300]

step 2-1

[0301]



[0302]

The compound (5.00 g) obtained in step 1-7, toluene (35 ml) and phenylacetylene (1.34 ml) were mixed, and bis(triphenylphosphine)palladium dichloride (0.233 g), copper iodide (0.063 g) and triethylamine (1.85 ml) were successively added under ice-cooling. After stirring at room temperature for 2 hr, 5% aqueous ammonia (35 ml) was added to the reaction mixture. The organic layer was further washed successively with 5% aqueous ammonia, saturated aqueous ammonium chloride solution and saturated brine, and dried over anhydrous magnesium sulfate.

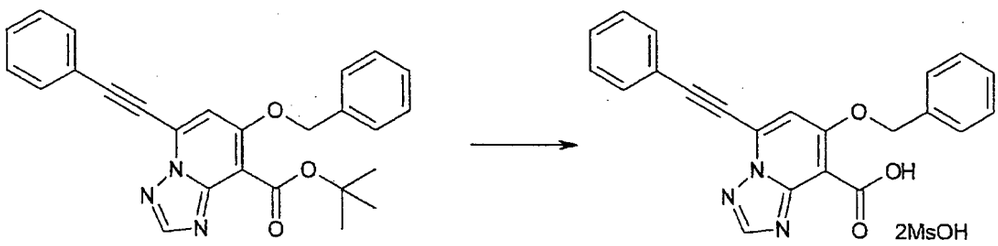
After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was purified by column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=3/1 - 1/1). The obtained compound was slurried in hexane to give the compound described in the above-mentioned scheme (3.84 g, 82%).

^{1}H-NMR (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).

[0303]

step 2-2

[0304]



[0305]

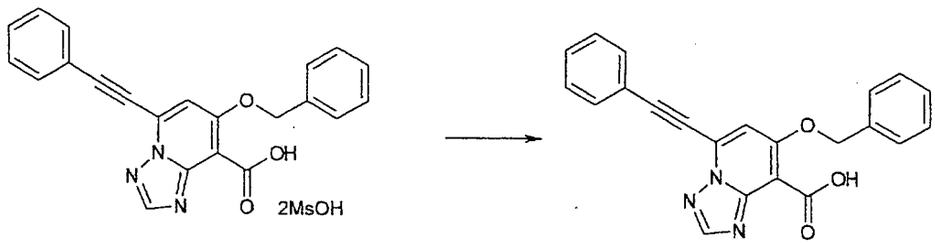
The compound (3.84 g) obtained in step 2-1, toluene (29 ml) and ethyl acetate (9.5 ml) were mixed, a mixture of methanesulfonic acid (2.34 ml) and ethyl acetate (2.34 ml) was added dropwise over 10 min at room temperature with stirring. After stirring at room temperature for 3 hr, ethyl acetate (9.5 ml) was added to the reaction mixture, and the solid was collected by filtration to give the compound described in the above-mentioned scheme (4.94 g, 98%).

^{1}H-NMR (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).

[0306]

step 2-3

[0307]



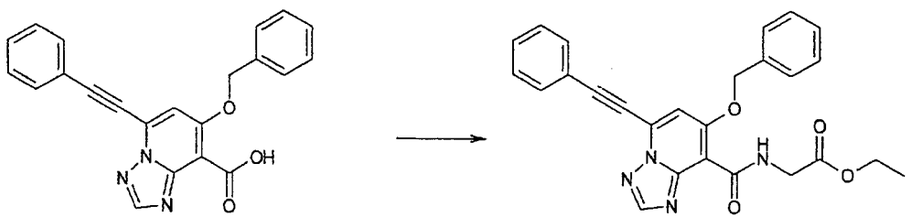
[0308]

The compound (4.94 g) obtained in step 2-2 and N,N-dimethylformamide (30 ml) were mixed at room temperature, and water (50 ml) was added dropwise at 0°C over 10 min. The precipitated solid was collected by filtration to give the compound described in the above-mentioned scheme (3.20 g, 98%).
^{1}H-NMR (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).

[0309]

step 2-4

[0310]



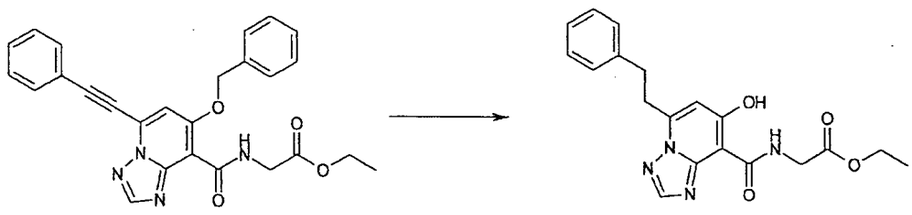
[0311]

The compound (3.20 g) obtained in step 2-3 was reacted with glycine ethyl ester hydrochloride (1.33 g) by a method similar to Example 1, step 1-10, to give the compound described in the above-mentioned scheme (3.38 g, 81%).
^{1}H-NMR (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).

[0312]

step 2-5

[0313]



[0314]

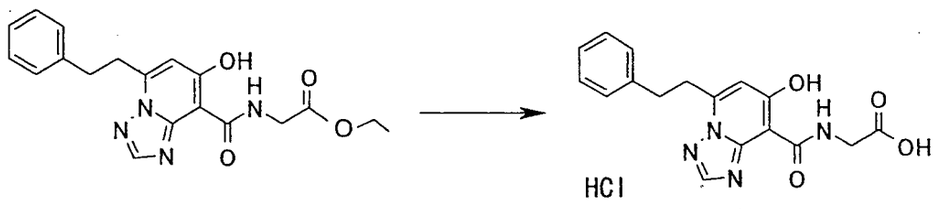
To a solution of the compound (3.38 g) obtained in step 2-4 in tetrahydrofuran (34 ml) and methanol (17 ml) was added 5% palladium carbon (0.34 g), and the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere and normal pressure for 4 hr. The reaction mixture was filtered through celite, and concentrated under reduced pressure. The obtained residue was purified by column chromatography (eluent: chloroform/methanol=20/0 - 20/1) and slurried in hexane/diisopropyl ether=1/1 to give the compound described in the above-mentioned scheme (2.29 g, 83%).

^{1}H-NMR (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).

[0315]

step 2-6

[0316]



[0317]

The compound (2.28 g) obtained in step 2-5 was hydrolyzed by a method similar to step 1-12, and the obtained compound was converted to hydrochloride according to a conventional method to give the title compound (2.16 g).

1H-NMR (DMSO-D6) 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).

[0318]

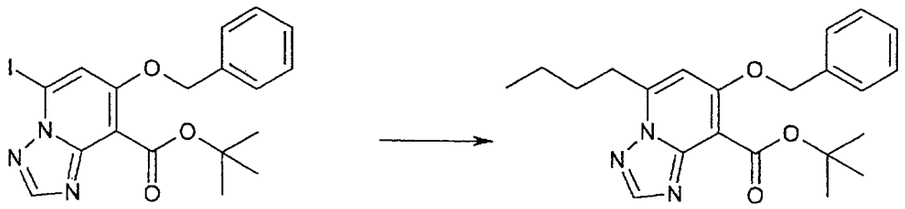
Example 3

production of [(5-butyl-7-hydroxy[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl)amino]acetic acid hydrochloride

[0319]

step 3-1

[0320]



[0321]

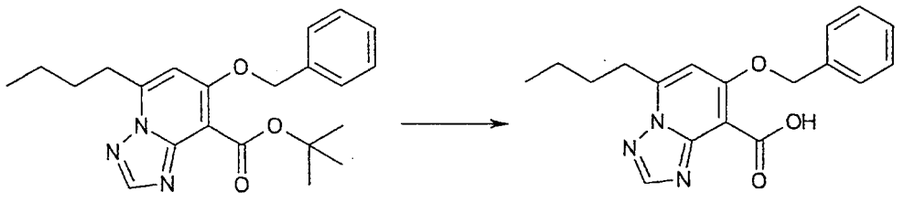
The compound (0.2 g) obtained in step 1-7, [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) dichloride dichloromethane complex (1:1) (0.011 g), butylboronic acid (0.050 g), silver(I) oxide (0.12 g), potassium carbonate (0.15 g) and tetrahydrofuran (1.6 ml) were mixed, and the mixture was stirred at 80°C for 40 hr. Insoluble material was filtered off, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=8/2 - 6/4) to give the compound described in the above-mentioned scheme (0.13 g, 77%).

^{1}H-NMR (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).

[0322]

step 3-2

[0323]



[0324]

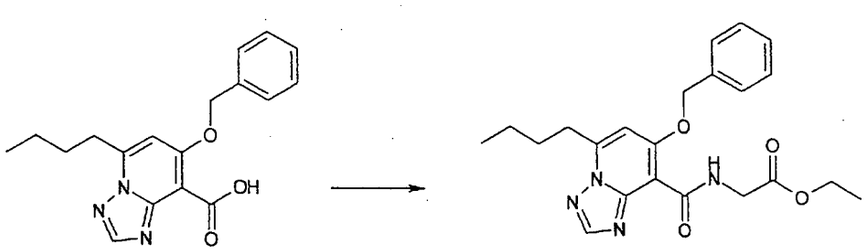
The carboxyl-protecting group of the compound (53.7 g) obtained in step 3-1 was removed in the same manner as in step 2-2 to give a carboxylic acid form as a mixture (69.8 g, 80%) with methanesulfonic acid (290 mol%). The mixture was treated in the same manner as in step 2-3 to give the compound described in the above-mentioned scheme as a mixture (42.8 g, 99%) with methanesulfonic acid (50 mol%).

^{1}H-NMR (DMSO-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).

[0325]

step 3-3

[0326]



[0327]

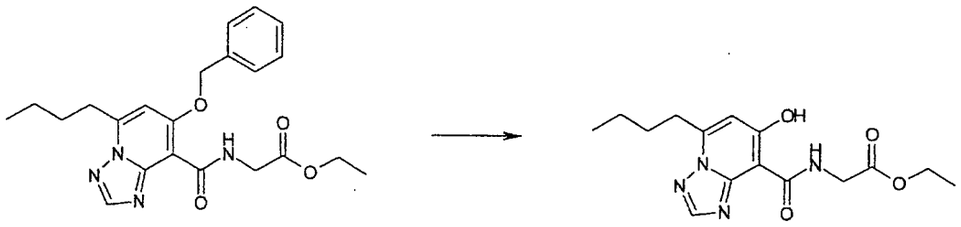
By a method similar to step 1-10, the compound (42.8 g) obtained in step 3-2 was reacted with glycine ethyl ester hydrochloride (19.3 g) to give the compound described in the above-mentioned scheme (43.5 g, 92%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0328]

step 3-4

[0329]



[0330]

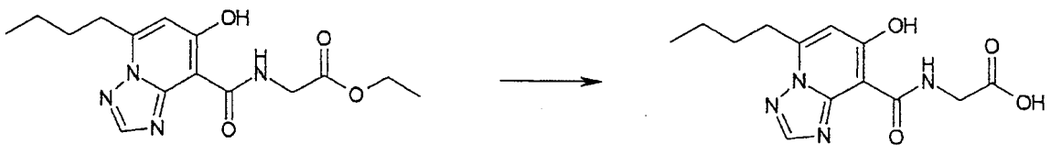
In the same manner as in step 2-5, the compound described in the above-mentioned scheme (5.0 g, 90%) was obtained from the compound (7.2 g) obtained in step 3-3.

^{1}H-NMR (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).

[0331]

step 3-5

[0332]



[0333]

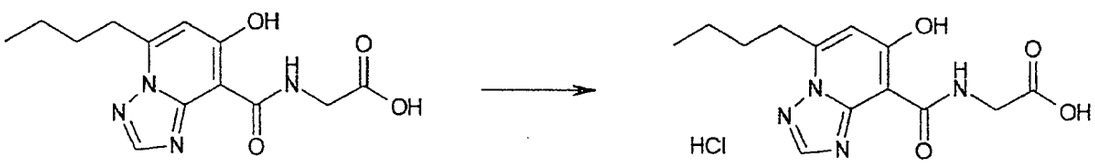
In the same manner as in step 1-12, the compound described in the above-mentioned scheme (4.56 g) was obtained from the compound (4.94 g) obtained in step 3-4.

^{1}H-NMR (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).

[0334]

step 3-6

[0335]



[0336]

The compound (4.56 g) obtained in step 3-5 and 4N hydrochloric acid/ethyl acetate solution (91 ml) were mixed, and the mixture was stirred at room temperature for 1.5 hr. The reaction suspension was concentrated under reduced pressure, hexane (100 ml) was added to the residue and the mixture was concentrated twice under reduced pressure. To the residue was added a mixed solution (100 ml) of diethyl ether/hexane=1/2 and the mixture was stirred for 30 min. The solid was collected by filtration to give the title compound (4.88 g, 96%).

^{1}H-NMR (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).

[0337]

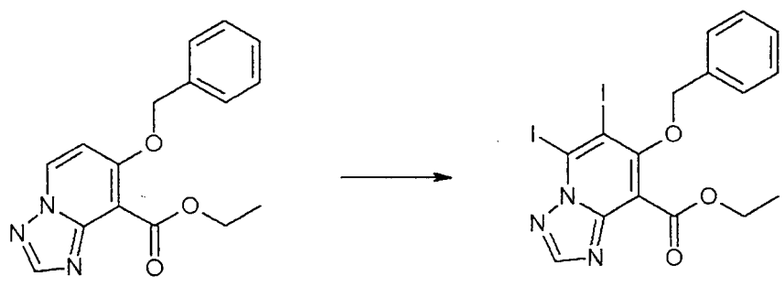
Example 4

Production of [(5,6-diethyl-7-hydroxy[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl)amino]acetic acid hydrochloride

[0338]

step 4-1

[0339]



[0340]

Under a nitrogen stream, the compound (3.98 g) obtained in the same manner as in step 1-6 and tetrahydrofuran (40 ml) were mixed, and a solution of iodine (3.4 g) in tetrahydrofuran (16 ml) was added dropwise under cooling with dry ice/denatured

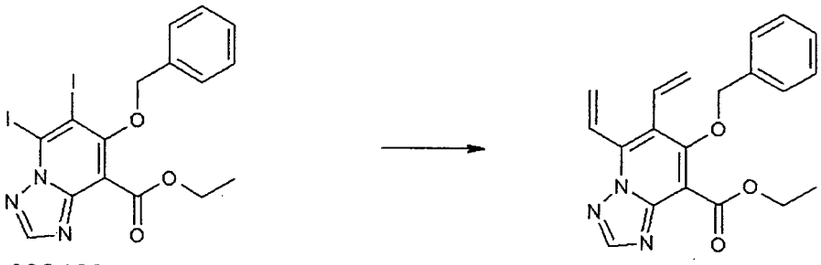
ethanol. To this mixture was added dropwise 1M lithium bis(trimethylsilyl)amide (26.8 ml) over 10 min. After stirring as is for 2.5 hr, the reaction mixture was poured into a mixture of saturated aqueous ammonium chloride solution (40 ml) and water (40 ml) under ice-cooling. To this mixture was added sodium sulfite (1.7 g), and the organic layer was separated from the mixture. The organic layer was concentrated under reduced pressure, the obtained residue was combined with the aqueous layer, and the mixture was extracted twice with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine (70 ml), dried over sodium sulfate, sodium sulfate was filtered off, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was purified by column chromatography. The obtained purification product was recrystallized from heptane/chloroform to give the compound described in the above-mentioned scheme (0.295 g, 4%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0341]

step 4-2

[0342]



[0343]

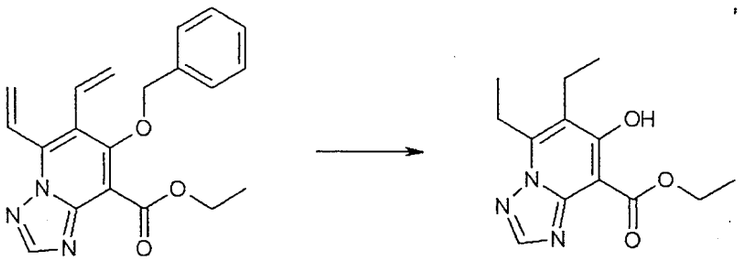
In the same manner as in Example 1, step 1-8, the compound described in the above-mentioned scheme (0.019 g, 30%) was obtained from the compound (0.1 g) obtained in step 4-1.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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, 1.2Hz), 7.14 (dd, 1H, J = 17.7, 11.5 Hz), 7.35-7.44 (m, 5H), 8.37 (s, 1H).

[0344]

step 4-3

[0345]



[0346]

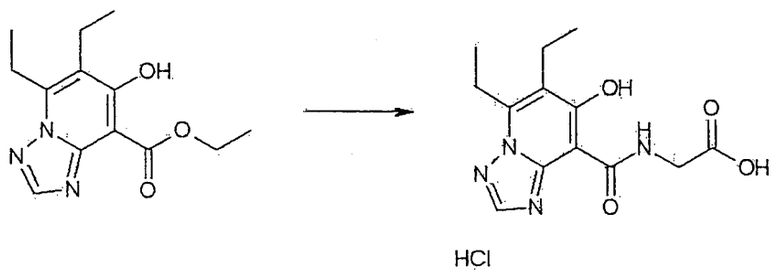
In the same manner as in Example 2, step 2-5, the compound described in the above-mentioned scheme (0.020 g, 75%) was obtained from the compound (0.036 g) obtained in step 4-2.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0347]

step 4-4

[0348]



HCl

[0349]

The compound (0.020 g) obtained in step 4-3 and 2-methoxyethanol (2 ml) were mixed, and glycine sodium salt (0.030 g) was added. After stirring at 130°C for 1.5 hr, the mixture was cooled to room temperature. 1N Hydrochloric acid (0.34 ml) and water (10 ml) were added to the reaction mixture and the mixture was stirred. The precipitate was collected by filtration and dried under reduced pressure. To the obtained solid were added ethyl acetate (1 ml) and 4N hydrochloric acid-ethyl acetate (0.1 ml) and the mixture was stirred at room temperature

for 20 min. The solid was collected by filtration to give the title compound (0.052 mg, 67%).

^{1}H-NMR (DMSO-D6) 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).

[0350]

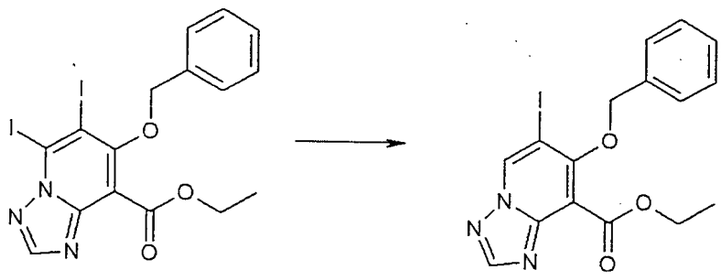
Example 5

Production of [(7-hydroxy-6-phenethyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl)amino]acetic acid hydrochloride

[0351]

step 5-1

[0352]



[0353]

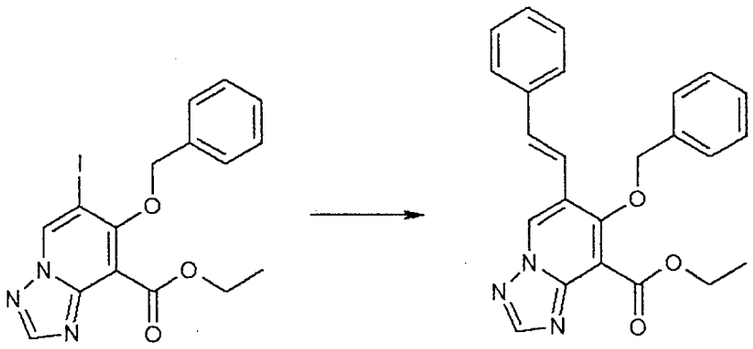
The compound (1.31 g) obtained by a method similar to Example 4, step 4-1, tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.137 g) and tetrahydrofuran (15 ml) were mixed, and tri-n-butyltin hydride (0.7 ml) was added under ice-cooling. After stirring under ice-cooling for 20 min, the mixture was stirred at room temperature for 20 min, and concentrated under reduced pressure. The obtained residue was purified by column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=10/0 - 1/1) to give the compound described in the above-mentioned scheme (0.44 g, 44%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0354]

step 5-2

[0355]



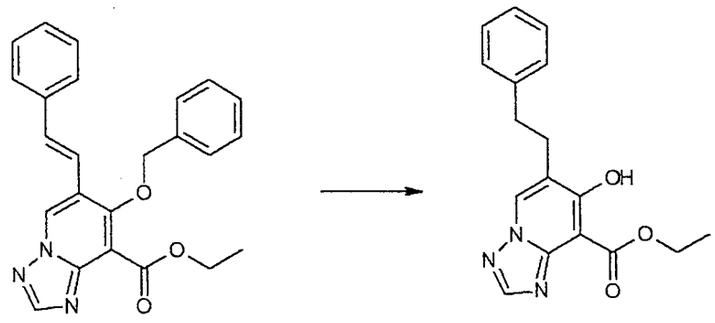
[0356]

In the same manner as in Example 1, step 1-8, the compound described in the above-mentioned scheme (0.078 g, 109%) was obtained from the compound (0.070 g) obtained in step 5-1.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0357]

step 5-3

[0358]



[0359]

In the same manner as in Example 2, step 2-5, the compound described in the above-mentioned scheme (0.037 g, 72%) was obtained from the compound (0.070 g) obtained in step 5-2.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0360]

The compound obtained in this step was converted to hydrochloride in the same manner as in Example 4, step 4-4 and according to a conventional method to give the title compound.

1H-NMR (DMSO-D6) 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).

[0361]

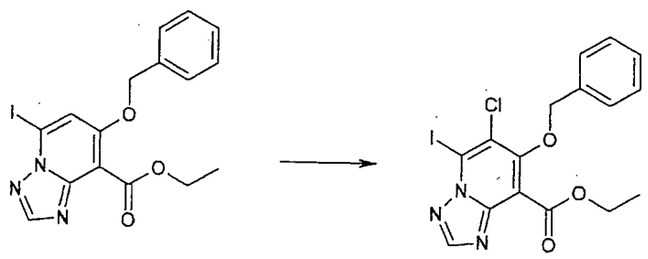
Example 6

Production of [(5-butyl-6-chloro-7-hydroxy[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl)amino]acetic acid hydrochloride

[0362]

step 6-1

[0363]



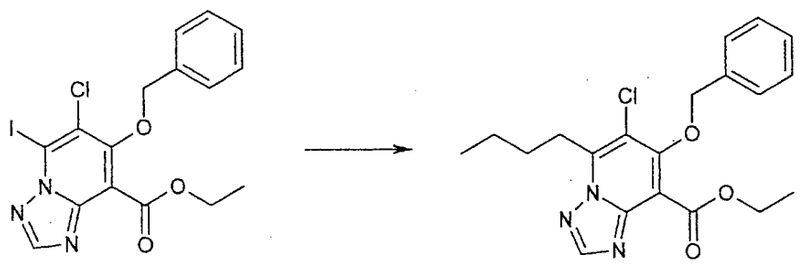
[0364]

The compound (200 mg) obtained by a method similar to Example 4, step 4-1, hexachloroethane (224 mg) and tetrahydrofuran (4.0 ml) were mixed, and lithium bis(trimethylsilyl)amide (0.473 ml) was added at -78°C. After stirring at -78°C for 2 hr, the mixture was slowly warmed to -40°C. Thereafter, the mixture was added dropwise to saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution, and ethyl acetate was added. The organic layer was separated from the mixture, and the aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed twice with saturated brine, dried over sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The concentrated residue was purified by column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=3/1 - 2/1) to give a crude product (180 mg) containing the compound described in the above-mentioned scheme as a main component.

[0365]

step 6-2

[0366]



[0367]

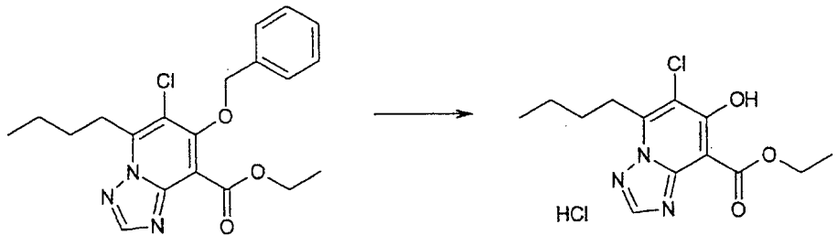
In the same manner as in Example 3, step 3-1, the compound described in the above-mentioned scheme (71 mg) was obtained from the compound (180 mg) obtained in step 6-1.

^{1}H-NMR (DMSO-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).

[0368]

step 6-3

[0369]



[0370]

The compound (70 mg) obtained in step 6-2 and trifluoroacetic acid (1 ml) were mixed, and the mixture was stirred at room temperature for 3 hr. To this reaction mixture was added chloroform and the mixture was concentrated under reduced pressure. To the concentrated residue was added 4N hydrochloric acid-ethyl acetate (1 ml) and the mixture was stirred. Hexane (3 ml) was added and the mixture was stirred. The solid was collected by filtration to give the compound described in the above-mentioned scheme (50 mg, 83%).

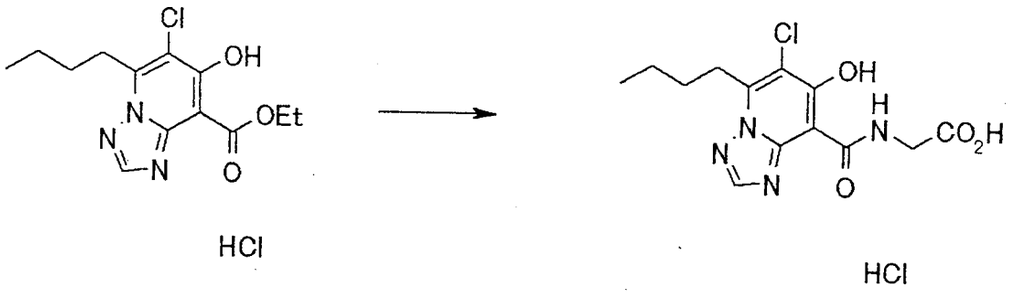
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.31 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.37-1.45 (2H, m), 1.62-1.69 (2H, m), 3.17 (2H, t, J = 7.7

Hz), 4.35 (2H, q, J = 7.1 Hz), 8.69 (1H, s).

[0371]

step 6-4

[0372]



[0373]

In the same manner as in Example 4, step 4-4, the compound described in the above-mentioned scheme (48 mg, 88%) was obtained from the compound (50 mg) obtained in step 6-3.

1H-NMR (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).

[0374]

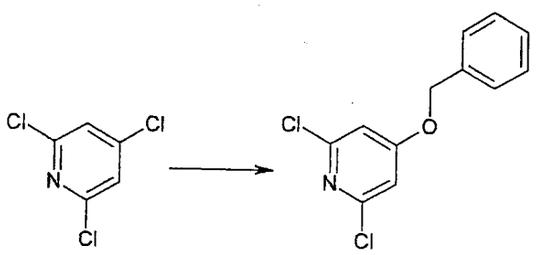
Example 7

Production of [(7-hydroxy-2-methyl-5-phenethyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl)amino]acetic acid hydrochloride

[0375]

step 7-1

[0376]



[0377]

2,4,6-Trichloropyridine (50 g) and N,N-dimethylformamide (400 ml) were mixed, and sodium hydride (60% oil suspension) (11.5 g) was added by portions under ice-cooling. To this

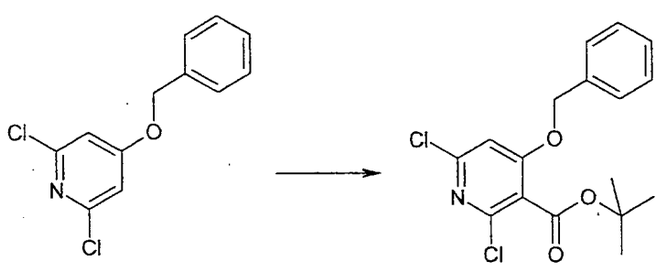
mixture was added dropwise under ice-cooling benzyl alcohol (28 ml) over 40 min, and the mixture was stirred at the same temperature for 3 hr. Water (550 ml) was added dropwise under ice-cooling and the resulting solid was collected by filtration to give the compound described in the above-mentioned scheme (50 g, 72%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 5.11 (s, 2H), 6.86 (s, 2H), 7.36-7.46 (m, 5H).

[0378]

step 7-2

[0379]



[0380]

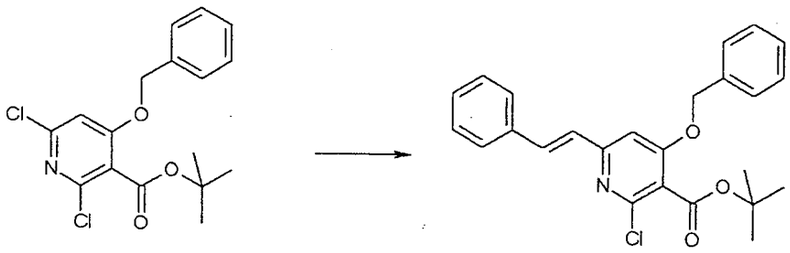
Under cooling in a dry ice/acetone bath, tetrahydrofuran (250 ml) and n-butyllithium (1.65M, 119 ml) were mixed, a solution of the compound (50 g) obtained in step 7-1 in tetrahydrofuran (110 ml) was added dropwise over 30 min. To this mixture was added dropwise a solution of di-tert-butyl-dicarbonate (45 ml) in tetrahydrofuran (100 ml) over 1 hr, and the mixture was stirred at the same temperature for 30 min. Water (450 ml) was added to quench the reaction, ethyl acetate (200 ml) was added to separate the organic layer and the organic layer was washed with water (200 ml) and saturated brine (200 ml). The organic layer was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=50/0 - 11/1) and the obtained solid was further slurried in hexane (100 ml) to give the compound described in the above-mentioned scheme (15.7 g, 31%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.53 (s, 9H), 5.11 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.32-7.46 (m, 5H).

[0381]

step 7-3

[0382]



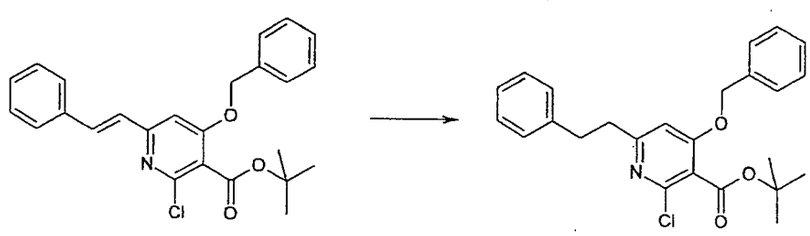
[0383]

The compound (15 g) obtained in step 7-2 and 1,4-dioxane (150 ml) were mixed, potassium carbonate (18 g), phenylvinylboric acid (7.1 g), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) dichloride dichloromethane complex (1:1) (1.8 g) and water (45 ml) were added and the mixture was stirred at 80°C for 1.5 hr with heating. Phenylvinylboric acid (0.64 g) was added and the mixture was stirred for 1.5 hr. The mixture was cooled to room temperature, and water, ethyl acetate and saturated brine were added to separate the organic layer. The organic layer was concentrated under reduced pressure and the obtained residue was purified by column chromatography (eluent: chloroform). To the obtained solid was added isopropyl alcohol (100 ml) and the mixture was slurried at 70°C for 0.5 hr and under ice-cooling to give the compound described in the above-mentioned scheme (11.5 g, 62%). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0384]

step 7-4

[0385]



[0386]

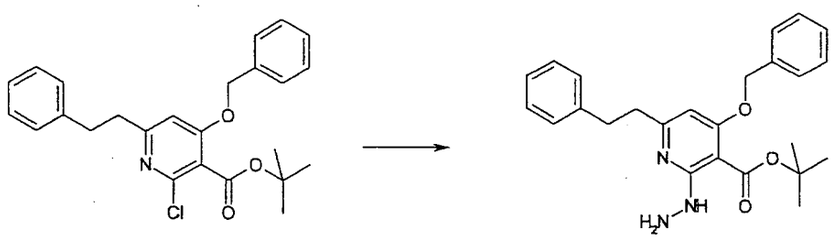
The compound (11.5 g) obtained in step 7-3, ethyl acetate (120 ml) and 2% platinum-carbon (2.5 g) were mixed, and the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere (3.8 kgf/cm^2) at room temperature for 23 hr. The reaction mixture was filtered through celite, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give the compound described in the above-mentioned scheme (11.5 g, 100%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.55 (s, 9H), 3.02 (br s, 4H), 5.05 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 7.16-7.41 (m, 10H).

[0387]

step 7-5

[0388]



[0389]

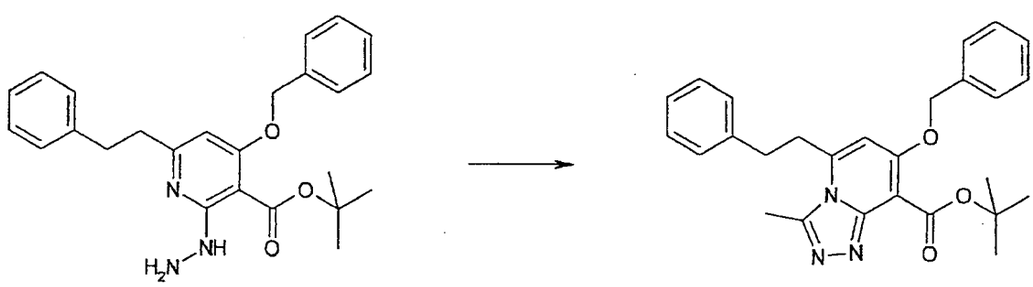
In the same manner as in Example 1, step 1-4, the compound described in the above-mentioned scheme (11.9 g, 104%) was obtained from the compound (11.5 g) obtained in step 7-4.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.39 (s, 9H), 2.92 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 3.03 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 4.05 (br s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 7.16-7.43 (m, 10H), 8.10 (s, 1H).

[0390]

step 7-6

[0391]



[0392]

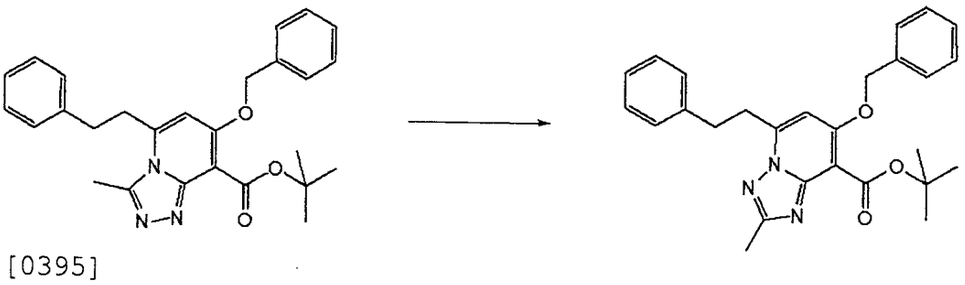
The compound (126 mg) obtained in step 7-5, p-toluenesulfonic acid monohydrate (50 mg) and trimethyl orthoformate (1 ml) were mixed, toluene (1 ml) was added and the mixture was heated at 60°C for 1 hr. The reaction mixture was added dropwise at room temperature to saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution, and ethyl acetate was added to separate the organic layer. The organic layer was concentrated under reduced pressure and the concentrated residue was purified by thin layer chromatography (eluent: chloroform/methanol=9:1) to give the compound described in the above-mentioned scheme (32 mg, 24%).

^{1}H-NMR (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).

[0393]

step 7-7

[0394]



[0395]

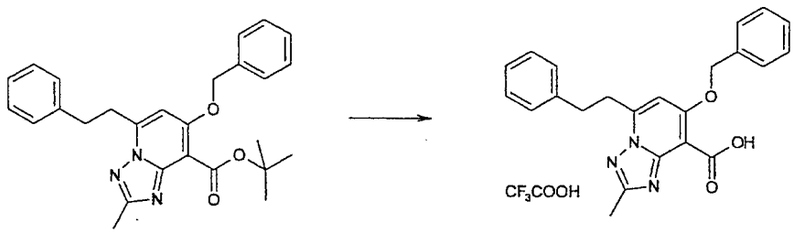
In the same manner as in Example 1, step 1-6, the compound described in the above-mentioned scheme (29 mg, 53%) was obtained from the compound (55 mg) obtained in step 7-6.

^{1}H-NMR (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).

[0396]

step 7-8

[0397]



[0398]

The compound (54 mg) obtained in step 7-7 and chloroform (0.5 ml) were mixed, trifluoroacetic acid (0.22 ml) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 2 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was azeotropically distilled with toluene to give a crude product (69 mg) containing the compound described in the above-mentioned scheme as a main component.

The compound obtained in this step was treated in the same manner as in Example 1, step 1-10 to step 1-12, and the obtained compound was converted to hydrochloride by a conventional method to give the title compound.

^{1}H-NMR (DMSO-D6) 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).

[0399]

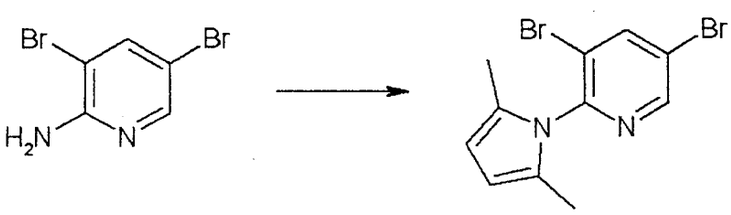
Example 8

Production of {[8-(3,3-dimethyl-butyl)-6-hydroxy[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-5-carbonyl]amino}acetic acid hydrochloride

[0400]

step 8-1

[0401]



[0402]

2-Amino-3,5-dibromopyridine (50.4 g), 2,5-hexanedione

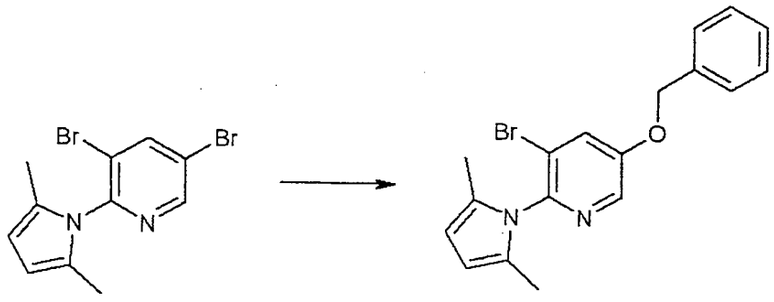
(23.5 g) and p-toluenesulfonic acid monohydrate (2.7 g) were dissolved in toluene (300 ml), and the mixture was heated under reflux for 5 hr while removing water. The mixture was allowed to cool to room temperature, ethyl acetate was added, and the mixture was washed successively with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution, water and saturated brine (once each). The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to give a crude product (66.6 g) of the compound described in the above-mentioned scheme.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0403]

step 8-2

[0404]



[0405]

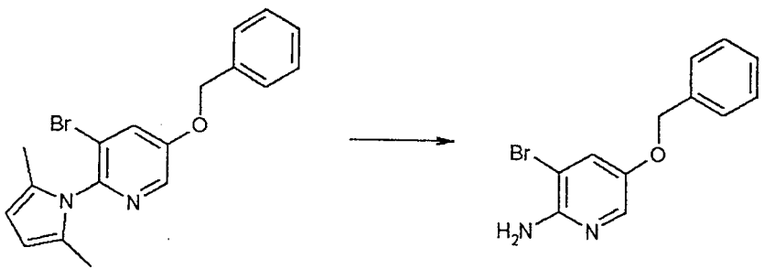
In the same manner as in Example 1, step 1-3, the compound described in the above-mentioned scheme (58.4 g, 82%) was obtained from the compound (66.6 g) obtained in step 8-1.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0406]

step 8-3

[0407]



[0408]

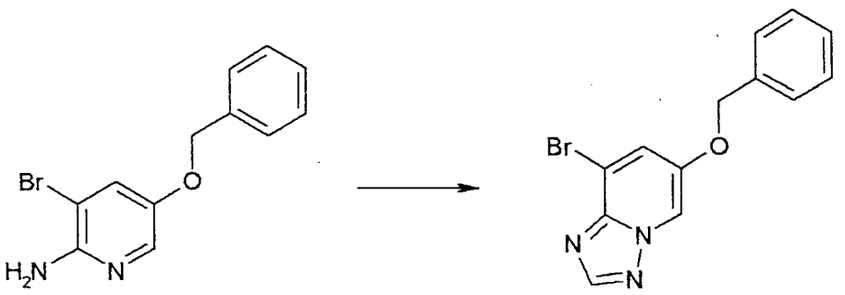
The compound (58.4 g) obtained in step 8-2, hydroxylammonium chloride (233 g), ethanol (600 ml) and water (350 ml) were mixed. To this mixture was added dropwise at room temperature triethylamine (46 ml), ethanol (100 ml) was added and the mixture was heated under reflux at a bath temperature of 95°C for 89 hr. The reaction mixture was ice-cooled, and 50% aqueous sodium hydroxide solution (96 ml), 8N aqueous sodium hydroxide solution (134 ml) and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (50 ml) were successively added. Water (1800 ml) was added at room temperature, the mixture was stirred for 1 hr and a precipitated solid was collected by filtration. The precipitated solid was dried under reduced pressure overnight and the crude product (49 g) was slurried in 2-propanol (120 ml) to give the compound described in the above-mentioned scheme (34.3 g, 75%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0409]

step 8-4

[0410]



[0411]

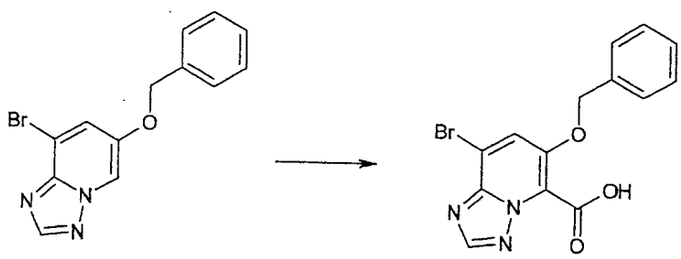
The compound (7.25 g) obtained in step 8-3, N,N-dimethylformamide (11 ml) and N,N-dimethylformamide dimethyl acetal (11 ml) were mixed, and the mixture was stirred with heating at 130°C for 15 min. After stirring at room temperature for 20 min, the mixture was concentrated under reduced pressure. To the obtained residue were added methanol (58 ml) and pyridine (4.2 ml), and hydroxylamine-O-sulfonic acid (4.1 g) was added to

the mixture under ice-cooling. After stirring at room temperature overnight, water (29 ml) and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (58 ml) were added under ice-cooling, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. The resulting solid was collected by filtration to give the compound described in the above-mentioned scheme (6.13 g, 78%).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0412]

step 8-5

[0413]



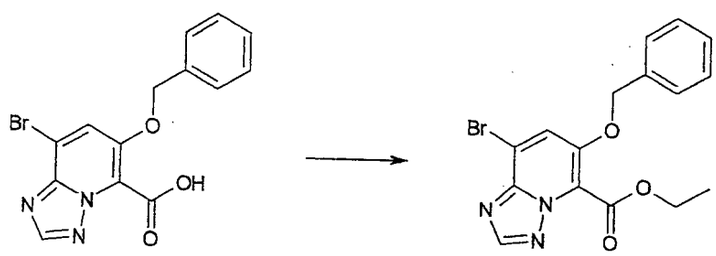
[0414]

In the same manner as in Example 1, step 1-1, the compound described in the above-mentioned scheme (5.67 g, 49%) was obtained from the compound (10 g) obtained in step 8-4.
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 5.33 (s, 2H), 7.31-7.49 (m, 5H), 8.37 (s, 1H), 8.56 (s, 1H).

[0415]

step 8-6

[0416]



[0417]

To the compound (5.68 g) obtained in step 8-5 was added toluene (57 ml), and N,N-dimethylformamide diethyl acetal (4.5

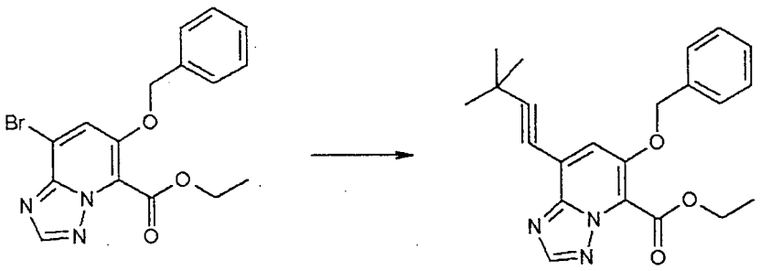
ml) was added in 3 portions at 80°C. After completion of the reaction, the mixture was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was purified by column chromatography (eluent: chloroform/ethyl acetate=10/1 - 4/1). Hexane was added to the obtained compound, and the precipitated solid was slurried to give the compound described in the above-mentioned scheme (4.68 g, 69%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0418]

step 8-7

[0419]



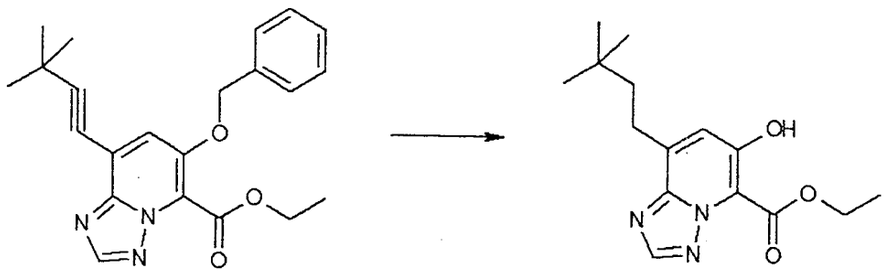
[0420]

The compound (100 mg) obtained in step 8-6, tert-butylacetylene (0.1 ml), bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (18 mg), and copper iodide(I) (5 mg) were added to a screw bottle. To this mixture were added tetrahydrofuran (0.4 ml) and triethylamine (0.8 ml) and the bottle was tightly sealed. The mixture was stirred at room temperature for 1 hr, passed though a small amount of silica gel and concentrated under reduced pressure. The residue was purified twice by thin layer chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=2/1) to give the compound described in the above-mentioned scheme (85 mg, 85%).

[0421]

step 8-8

[0422]



[0423]

In the same manner as in Example 2, step 2-5, the compound described in the above-mentioned scheme (62 mg, 94%) was obtained from the compound (85 mg) obtained in step 8-7.

In the same manner as in Example 4, step 4-4, the title compound was obtained from the compound obtained in this step. ^{1}H-NMR 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).

[0424]

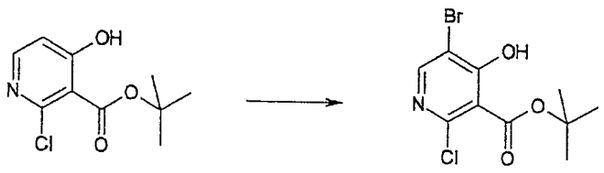
Example 9

Production of [(7-hydroxy-6-phenyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine-8-carbonyl)amino]acetic acid

[0425]

step 9-1

[0426]



[0427]

The hydroxyl-protecting group of the compound obtained in Example 1, step 1-3 was removed in the same manner as in Example 2, step 2-5. To a solution of the obtained compound (3.30 g) in chloroform (30 ml) was added under ice-cooling N-bromosuccinimide (2.82 g). After stirring at room temperature for 5 hr, the reaction mixture was separated by adding saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (20 ml). The organic

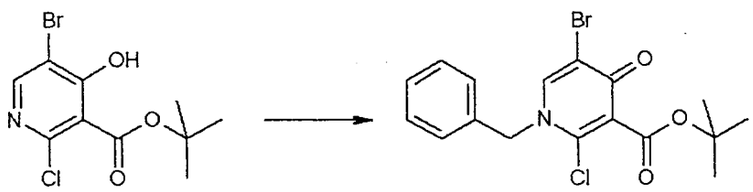
layer was further washed with aqueous sodium sulfite solution and saturated brine, and dried over anhydrous magnesium sulfate. After filtration, the mixture was concentrated under reduced pressure to give the compound described in the above-mentioned scheme (5.37 g) as a crude product.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.66 (9H, s), 8.39 (1H, s), 12.77 (1H, s).

[0428]

step 9-2

[0429]



[0430]

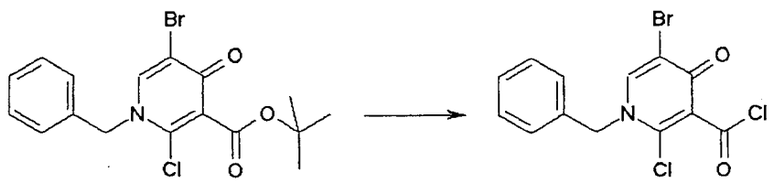
To a solution of the compound (5.37 g) obtained in step 9-1 in N,N-dimethylformamide were added under ice-cooling potassium carbonate (2.19 g) and benzyl bromide (1.88 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 20 hr. The reaction mixture was separated by adding water (50 ml) and ethyl acetate (50 ml). The organic layer was further washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=3/1 - 1/2) to give the compound described in the above-mentioned scheme (3.73 g, 2 steps 65%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0431]

step 9-3

[0432]



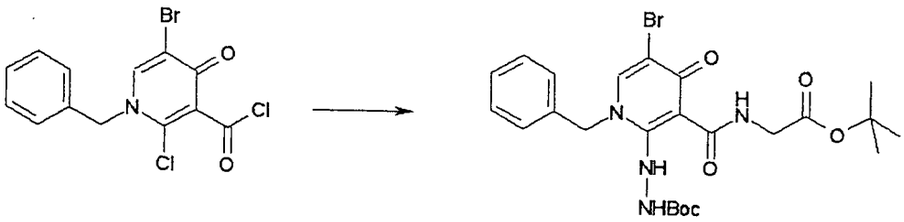
[0433]

To the compound (610 mg) obtained in step 9-2 was added trifluoroacetic acid (180 ml) under ice-cooling, and the mixture was stirred at room temperature for 2 hr. The reaction mixture was diluted with chloroform (6 ml) and concentrated under reduced pressure. Chloroform (6 ml) was added again to the residue, thionyl chloride (0.18 ml) and N,N-dimethylformamide (one drop) were added, and the mixture was heated at 70°C for 30 min. The obtained solution was concentrated under reduced pressure to give the compound described in the above-mentioned scheme (540 mg, 98%).

[0434]

step 9-4

[0435]



[0436]

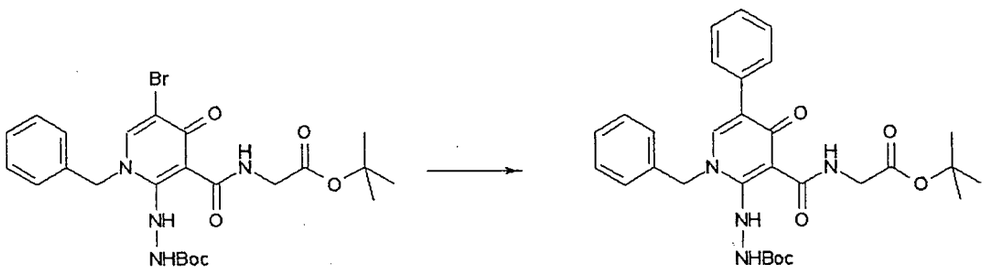
To a solution of the compound (540 mg) obtained in step 9-3 in tetrahydrofuran (6 ml) were added under ice-cooling diisopropylethylamine (0.29 ml) and glycine tert-butyl ester (0.21 ml), and the mixture was stirred for 2 hr. To the reaction mixture were added diisopropylethylamine (0.29 ml) and tert-butyl carbazate, and the mixture was heated at 70°C for 3 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=3/1 - 3/2) to give the compound described in the above-mentioned scheme (790 mg, 92%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0437]

step 9-5

[0438]



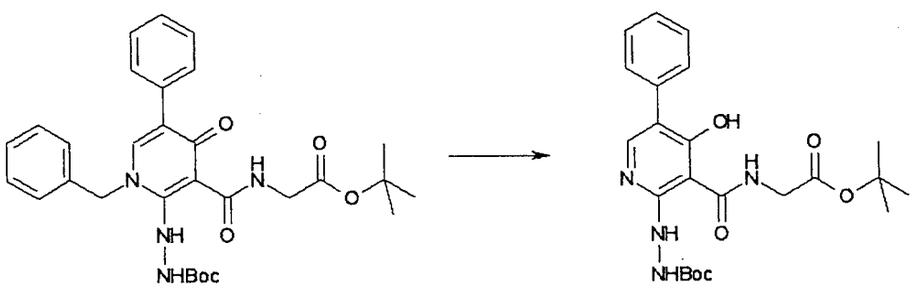
[0439]

In the same manner as in Example 1, step 1-8, the compound described in the above-mentioned scheme (280 g, 84%) was obtained from the compound (330 mg) obtained in step 9-4. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0440]

step 9-6

[0441]



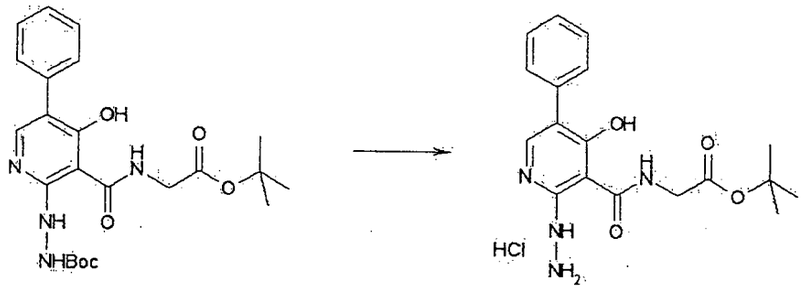
[0442]

In the same manner as in Example 2, step 2-5, the compound described in the above-mentioned scheme (86 mg, 87%) was obtained from the compound (120 mg) obtained in step 9-5. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0443]

step 9-7

[0444]



[0445]

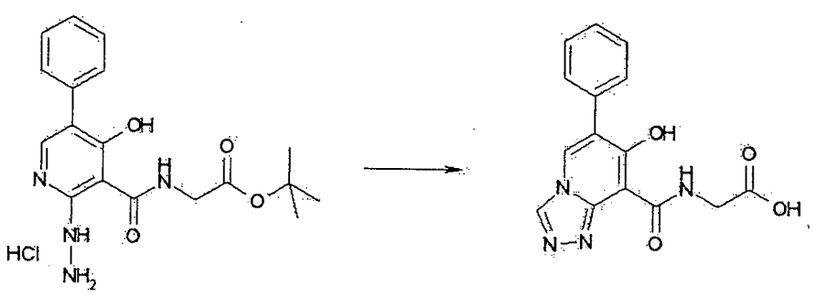
To a solution of the compound (110 mg) obtained in step 9-6 in chloroform (0.3 ml) was added 4N hydrochloric acid dioxane solution (1 ml), and the mixture was stirred under ice-cooling for 2 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give the compound described in the above-mentioned scheme (84 mg, 87%).

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 1.49 (9H, s), 4.04 (2H, s), 7.36-7.47 (5H, m), 7.57 (1H, s).

[0446]

step 9-8

[0447]



[0448]

To the compound (41 mg) obtained in step 9-7 was added trimethyl orthoformate (0.41 ml), and the mixture was heated at 100°C for 30 min. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was dissolved in chloroform (1 ml). Trifluoroacetic acid (2 ml) was added and the mixture was stirred at room temperature for 3 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, 4N hydrochloric acid dioxane solution (1 ml) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was slurried

in water to give the title compound (29 mg, 89%).

^{1}H-NMR (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).

[0449]

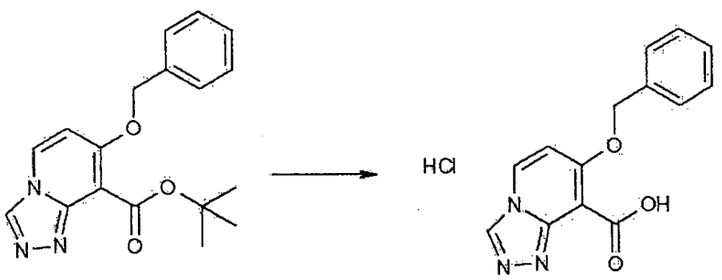
Example 10

Production of [(7-hydroxy[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine-8-carbonyl)amino]acetic acid hydrochloride

[0450]

step 10-1

[0451]



[0452]

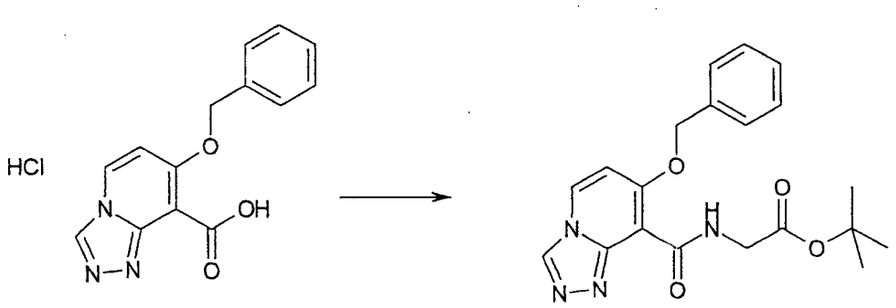
In the same manner as in the deprotection reaction of the carboxyl-protecting group in Example 9, step 9-8, a crude product containing the compound described in the above-mentioned scheme as a main component was obtained from the compound (0.050 g) obtained in Example 1, step 1-5.

^{1}H-NMR (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).

[0453]

step 10-2

[0454]



[0455]

In the same manner as in Example 1, step 1-10, the compound described in the above-mentioned scheme (0.024 g, 41%) was obtained from the compound obtained in step 10-1.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0456]

The compound obtained in this step was subjected to removal of the hydroxyl-protecting group and carboxyl-protecting group in the same manner as above, and the obtained compound was converted to hydrochloride by a conventional method to give the title compound.

^{1}H-NMR (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).

[0457]

Example 11

Production of [(6-hydroxy[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyridine-7-carbonyl)amino]acetic acid

[0458]

step 11-1

[0459]



[0460]

2-Bromo-5-hydroxypyridine (5.8 g), N,N-dimethylformamide (58 ml) and potassium carbonate (5.1 g) were mixed, benzyl bromide (4.4 ml) was added under ice-cooling and the mixture was stirred at room temperature for 13 hr. To the reaction mixture were added ethyl acetate (58 ml) and water (87 ml) and the organic layer was separated from the mixture and washed successively with water (60 ml, 30 ml) twice and with saturated brine (30 ml). The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated

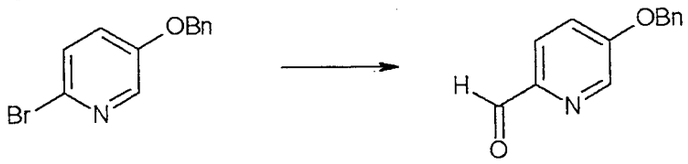
under reduced pressure. The obtained residue was purified by column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=10/1 - 7/1) to give the compound described in the above-mentioned scheme (7.4 g, 83%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0461]

step 11-2

[0462]



[0463]

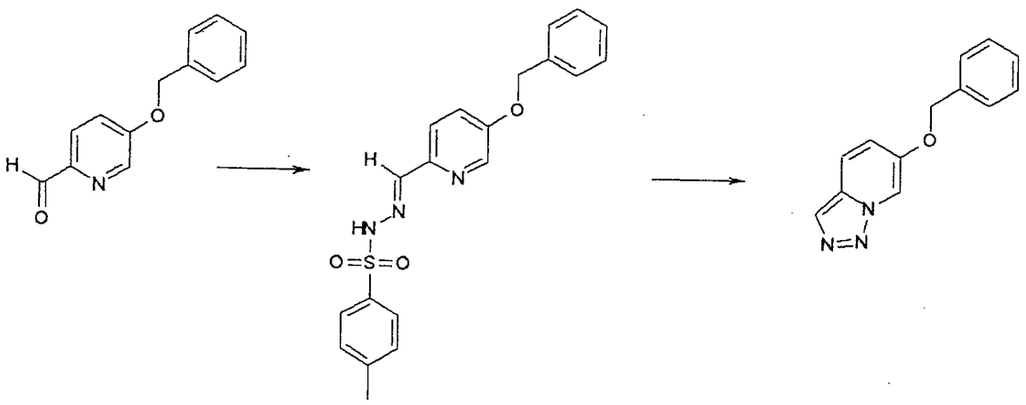
To n-butyllithium (1.54 mol/l hexane solution 25 ml) was added dropwise a solution of the compound (1 g) obtained in step 11-1 in toluene (4 ml) at -78°C over 7 min. The reaction mixture was stirred at -78°C for 50 min, and a solution of N,N-dimethylformamide (0.352 ml) in toluene (4 ml) was added dropwise. The reaction mixture was further stirred at -78°C for 1 hr, water (6 ml) was added at -10°C, and the mixture was stirred at room temperature for 2 hr. The organic layer and the aqueous layer were separated, the aqueous layer was extracted twice with toluene (5 ml). The organic layers were combined and washed with saturated brine (10 ml). The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and the mixture was filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the obtained residue was purified by column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=10/1 - 7/1) to give the compound described in the above-mentioned scheme (641 mg, 79%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0464]

step 11-3

[0465]



[0466]

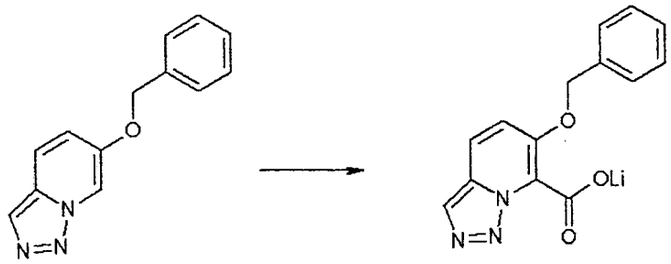
The compound (637 mg) obtained in step 11-2, methanol (6.4 ml) and tosylhydrazide (574 mg) were mixed, and the mixture was heated under reflux for 10 min. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, morpholine (6.4 ml) was added, and the mixture was heated under reflux for 30 min. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and ethyl acetate (12 ml), 2M aqueous sodium carbonate solution (6 ml) and water (5 ml) were added. Further, tetrahydrofuran (6 ml) was added and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate (5 ml), and the organic layers were combined and washed with saturated brine (10 ml). The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the obtained solid was slurried in diisopropyl ether to give the compound described in the above-mentioned scheme (566 mg, 84%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0467]

step 11-4

[0468]



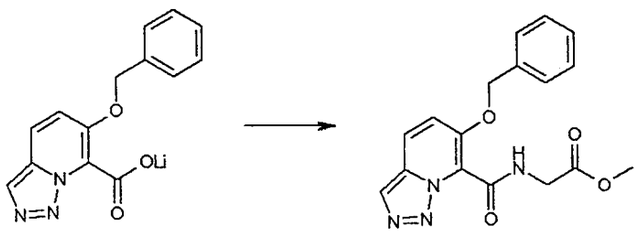
[0469]

The compound (200 mg) obtained in step 11-3 and tetrahydrofuran (2 ml) were mixed, and lithium diisopropylamide (2M tetrahydrofuran, heptane, ethylbenzene solution, 0.45 ml) was added at -40°C. After stirring at -40°C for 1 hr, dry ice was added, and the mixture was allowed to warm to room temperature by stirring for 1 hr. Thereafter, methanol (2 ml) was added, and the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give the compound described in the above-mentioned scheme as a crude product. This was directly used for the next step.

[0470]

step 11-5

[0471]



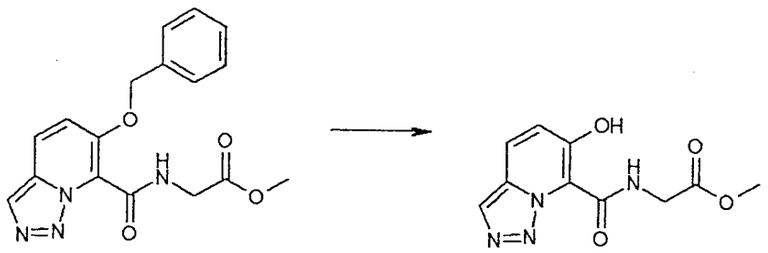
[0472]

In the same manner as in Example 1, step 1-10, the compound described in the above-mentioned scheme (85 mg, 28% (2 step)) was obtained from the crude product obtained in step 11-4. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0473]

step 11-6

[0474]



[0475]

In the same manner as in Example 2, step 2-5, the compound described in the above-mentioned scheme (40 mg, 76%) was obtained from the compound (72 mg) obtained in step 11-5.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

The compound obtained in this step was subjected to removal of the carboxyl group in the same manner as above to give the title compound.

^{1}H-NMR (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).

[0476]

Example 116

Production of [(7-hydroxy-5-phenethyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl)amino]acetic acid

[0477]

step 116-1

[0478]



[0479]

Cyanamide (1.4 g) and 1,4-dioxane (20 ml) were mixed, and dimethyl 1,3-acetonedicarboxylate (2.0 g) and nickel(II) acetylacetonate (0.30 g) were added. The mixture was heated under reflux for 16 hr. The mixture was cooled to room temperature, stirred for 1 hr and the resulting solid was

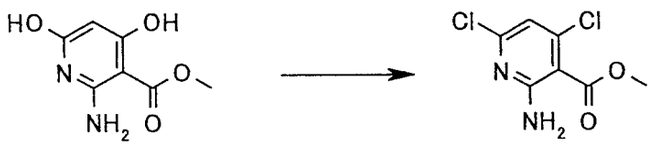
collected by filtration. To the obtained solid was added methanol (6.0 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 1.5 hr. The solid was collected by filtration to give the compound described in the above-mentioned scheme (1.4 g, 64%).

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 3.80 (s, 3H), 4.92 (s, 1H), 7.20 (s, 2H), 10.29 (s, 1H), 11.51 (s, 1H).

[0480]

step 116-2

[0481]



[0482]

The compound (30 g) obtained in step 116-1, phosphorus oxychloride (150 ml) and N,N-diisopropylethylamine (30 ml) were mixed, and the mixture was stirred at room temperature for 3 days. The reaction mixture was concentrated, and azeotropically distilled 3 times with toluene. Under ice-cooling, methanol (30 ml) and water (150 ml) were added and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. The resulting solid was collected by filtration, and combined with the solid resulting from the filtrate. Methanol (50 ml) was added and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. The solid was collected by filtration to give primary crystals. The filtrate was concentrated, and methanol (10 ml) was added to the residue, and the resulting solid was collected by filtration to give a secondary crystal. The primary crystal and the secondary crystal were combined to give the compound described in the above-mentioned scheme (21 g, 59%).

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 3.84 (s, 3H), 6.84 (s, 1H), 7.16 (br s, 2H).

[0483]

step 116-3

[0484]



[0485]

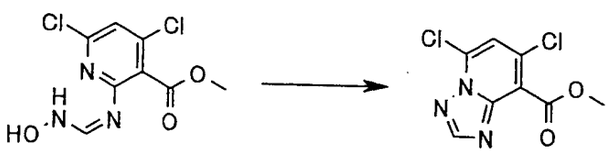
The compound (2.2 g) obtained in step 116-2 and 2-propanol (31 ml) were mixed, and N,N-dimethylformamide dimethyl acetal (2.9 ml) was added. The mixture was heated under reflux for 30 min. The reaction mixture was cooled to room temperature, hydroxylamine·hydrochloride (1.4 g) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. The reaction mixture was concentrated to an about half amount, and water (40 ml) and 2-propanol (6.6 ml) were added. The mixture was stirred at room temperature for 30 min, and the resulting solid was collected by filtration to give the compound described in the above-mentioned scheme (2.2 g, 84%).

^{1}H-NMR (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).

[0486]

step 116-4

[0487]



[0488]

The compound (0.66 g) obtained in step 116-3 and tetrahydrofuran (6.6 ml) were mixed, and trifluoroacetic anhydride (0.37 ml) was added. The mixture was heated under reflux for 22 hr. The reaction mixture was cooled to room temperature, ethyl acetate and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution were added, and the organic layer was separated. The organic layer was washed with saturated brine, and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure and the obtained residue

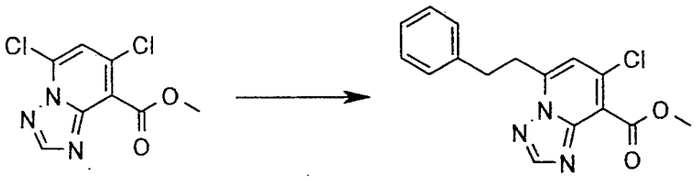
was purified by column chromatography (eluent: chloroform/ethyl acetate=4/1) to give the compound described in the above-mentioned scheme (0.32 g, 51%).

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 3.99 (s, 3H), 7.92 (s, 1H), 8.71 (s, 1H).

[0489]

step 116-5

[0490]



[0491]

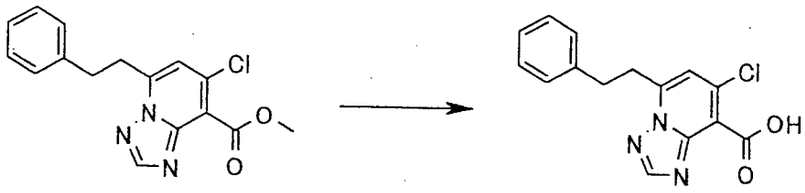
The compound (1.0 g) obtained in step 116-4, phenethylboronic acid (1.2 g), potassium carbonate (1.7 g), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) dichloride dichloromethane complex (1:1) (0.083 g), cyclopentyl methyl ether (6.0 ml) and water (0.15 ml) were mixed, and the mixture was stirred with heating at 50°C for 6 hr. The reaction mixture was cooled to room temperature, and the organic layer was washed twice with 3% aqueous diethylenetriamine solution (10 ml) and saturated brine (5 ml). Sodium sulfate and metal scavenger silica gel (1 g) were added and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr, and filtered through a Kiriyama funnel packed with silica gel (1 g). The filtrate was concentrated under reduced pressure to give the compound described in the above-mentioned scheme (1.87 g) as a crudely purified product.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0492]

step 116-6

[0493]



[0494]

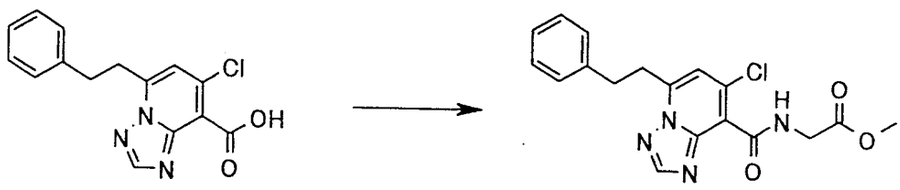
The compound (1.87 g) obtained in step 116-5 and tetrahydrofuran were mixed, and 4N aqueous sodium hydroxide solution (4.0 ml) was added under ice-cooling. After stirring at room temperature for 2 hr, the reaction mixture was neutralized with concentrated hydrochloric acid (1.4 ml) under ice-cooling. To the suspension were added ethanol (5 ml) and water (1.3 ml) and the mixture was stirred for 1 hr. The solid was collected by filtration to give the compound described in the above-mentioned scheme (0.847 g, 69%).

^{1}H-NMR (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).

[0495]

step 116-7

[0496]



[0497]

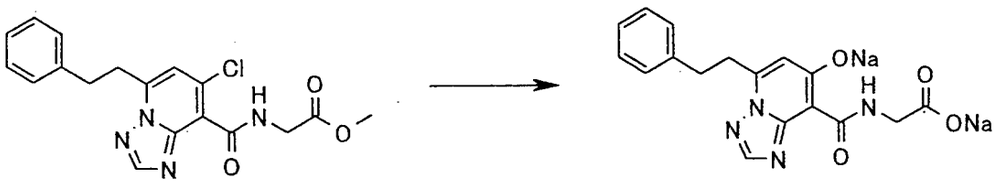
The compound (0.200 g) obtained in step 116-6, acetonitrile (1.0 ml), 1-hydroxybenzotriazole monohydrate (0.122 g) and glycine methyl ester hydrochloride (0.100 g) were mixed, and triethylamine (0.111 ml) and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.153 g) were added under ice-cooling. The mixture was stirred at room temperature for 2 hr. Saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (2 ml) was added to the reaction mixture and the precipitated solid was collected by filtration to give the

compound described in the above-mentioned scheme (0.194 g, 78%).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0498]

step 116-8

[0499]



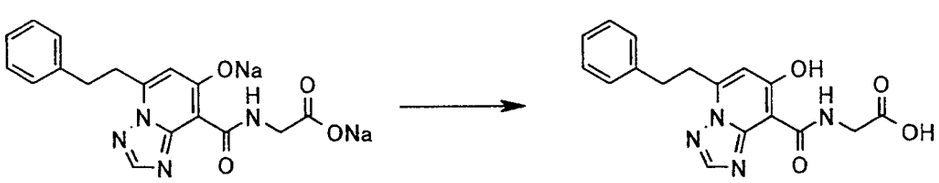
[0500]

The compound (0.150 g) obtained in step 116-7, 2-ethoxyethanol (0.75 ml) and 8N aqueous sodium hydroxide solution (0.23 ml) were mixed and the mixture was stirred at 90°C for 18 hr. To this mixture were added ethanol (0.75 ml) and water (0.23 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. The solid was collected by filtration to give a crudely purified product of the compound described in the above-mentioned scheme (0.19 g).
^{1}H-NMR (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).

[0501]

step 116-9

[0502]



[0503]

The compound (0.19 g) obtained in step 116-8 and water (0.63 ml) were mixed and the mixture was warmed to 50°C. Acetone (0.78 ml) and 6N hydrochloric acid (0.2 ml) were added, and the

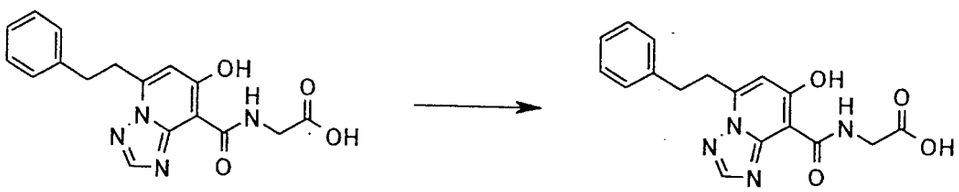
mixture was stirred at the same temperature for 1 hr. After stirring under ice-cooling for 1 hr, the solid was collected by filtration to give the compound described in the above-mentioned scheme (0.11 g, 80%).

^{1}H-NMR (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).

[0504]

step 116-10

[0505]



[0506]

The compound (0.050 g) obtained in step 116-9 and methanol (3 ml) were mixed and the mixture was heated to 60°C. The solution was cooled to room temperature and stirred for one day. The solid was collected by filtration to give the title compound (0.031 g, 61%).

^{1}H-NMR (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).

[0507]

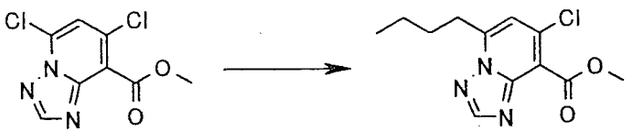
Example 117

Production of [(5-butyl-7-hydroxy[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl)amino]acetic acid

[0508]

step 117-1

[0509]



[0510]

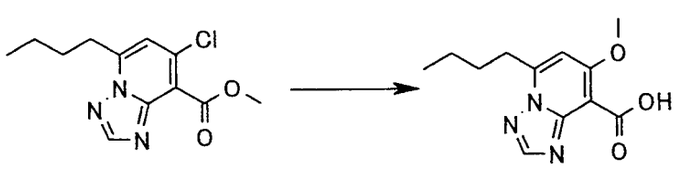
The compound (0.050 g) obtained in step 116-4, butylboronic acid (0.042 g), silver(I) oxide (0.071 g), potassium carbonate (0.084 g), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) dichloride dichloromethane complex (1:1) (0.008 g) and tetrahydrofuran (1.0 ml) were mixed, and the mixture was heated under reflux for 10 hr. Insoluble material was filtered off through celite, and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and ethyl acetate were added. The organic layer was separated from the mixture. The organic layer was washed twice with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and saturated brine, dried over sodium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the obtained residue was purified by thin layer chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=1/1) to give the compound described in the above-mentioned scheme (0.046 g, 77%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0511]

step 117-2

[0512]



[0513]

The compound (0.043 g) obtained in step 117-1 and methanol (0.22 ml) were mixed, and 28% sodium methoxide methanol solution (0.014 ml) was added. The mixture was stirred at room temperature for 4 hr. Water (0.22 ml) was added, and the mixture

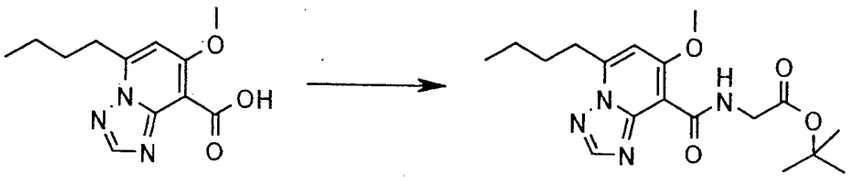
was stirred at room temperature for 1 hr. 1N Hydrochloric acid (0.16 ml) was added to the reaction mixture, and the resulting solid was collected by filtration to give the compound described in the above-mentioned scheme (0.026 g, 66%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0514]

step 117-3

[0515]



[0516]

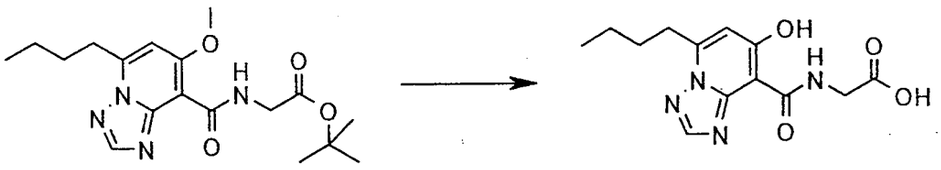
The compound (0.025 g) obtained in step 117-2 and N,N-dimethylformamide (0.50 ml) were mixed, and 1-hydroxybenzotriazole monohydrate (0.016 g) and glycine tert-butylester (0.015 ml) and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.020 g) were added. The mixture was stirred at room temperature for 1.5 hr. Under ice-cooling, 5% aqueous sodium hydrogen carbonate solution and water were added to the reaction mixture and the resulting solid was collected by filtration to give the compound described in the above-mentioned scheme (0.033 g, 94%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0517]

step 117-4

[0518]



[0519]

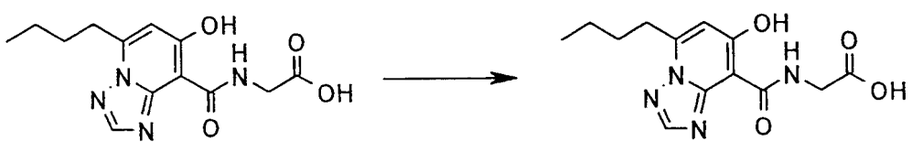
The compound (0.030 g) obtained in step 117-3 and 25% hydrogen bromide acetic acid solution (0.60 ml) were mixed, and the mixture was heated under reflux for 3 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. To the obtained residue were added water (0.60 ml) and 4N aqueous sodium hydroxide solution (0.23 ml) under ice-cooling. Then, 2N hydrochloric acid (0.23 ml) was added under ice-cooling, and the resulting solid was collected by filtration to give the compound described in the above-mentioned scheme (0.010 g, 42%).

^{1}H-NMR (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).

[0520]

step 117-5

[0521]



[0522]

The compound (0.100 g) obtained in step 117-4 and methyl ethyl ketone (1.0 ml) were mixed, and heated to 80°C. Heptane (1.0 ml) was added to the solution, and the mixture was stirred at room temperature overnight. The solid was collected by filtration to give the title compound (0.089 g, 89%).

^{1}H-NMR (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).

[0523]

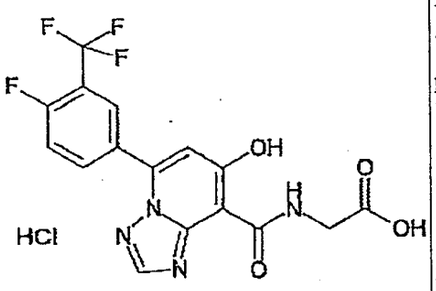
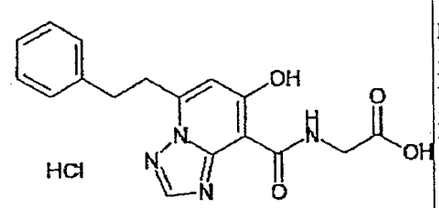
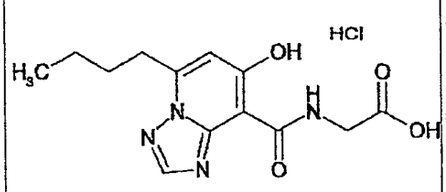
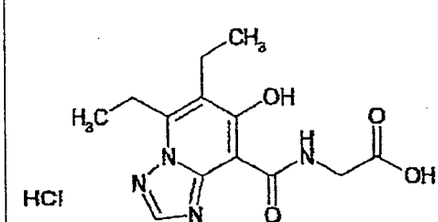
In the same manner as in the above-mentioned Examples 1 to 11, Example 116 or 117, or other conventional methods as necessary, the compounds of Examples 12 to 115 and Examples 118 to 122 shown in the following Tables 3 to 24 were produced.

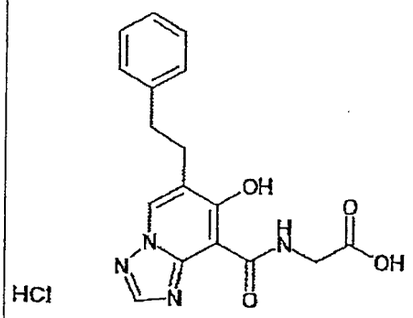
[0524]

The structural formulas and property data of the compounds of Examples 1 to 122 are shown in the following Tables 1 to 24.

[0525]

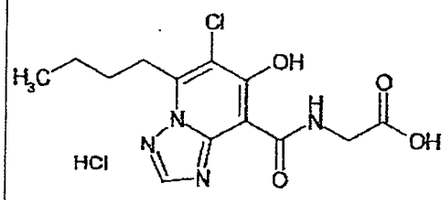
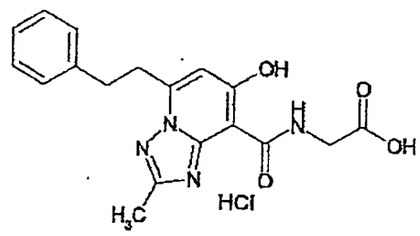
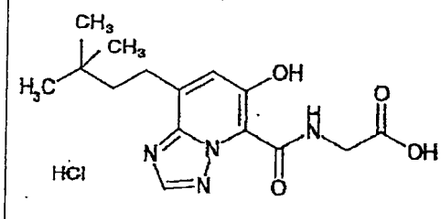
[Table 1]

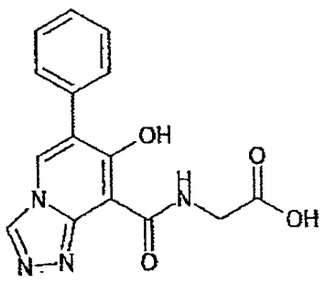
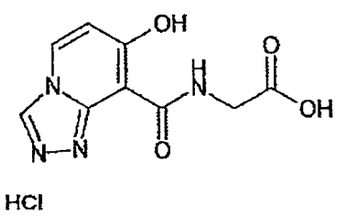
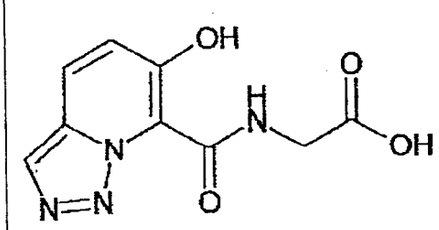
Ex. No.	compound name	structural formula	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
1	{[5-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 400MHz) δ: 4.25 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.31 (s, 1H), 7.73-7.82 (m, 1H), 8.34-8.43 (m, 1H), 8.43-8.51 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.99 (t, 1H, J = 5.6 Hz).	399	397
2	[(7-hydroxy-5-phenethyl-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl)-amino]acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	[(5-butyl-7-hydroxy[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl)-amino]acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	[(5,6-diethyl-7-hydroxy[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl)-amino]acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	[(7-hydroxy-6-phenethyl-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl)-amino]acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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

[0526]

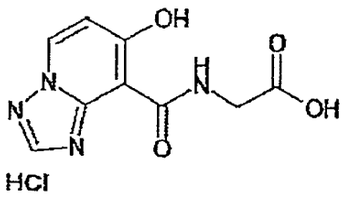
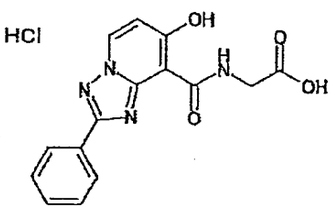
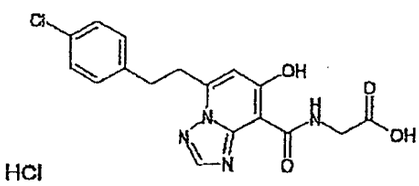
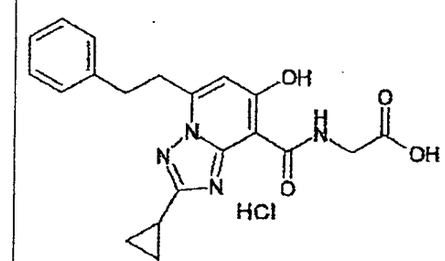
[Table 2]

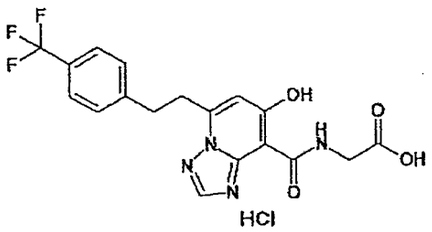
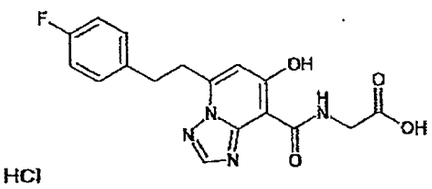
Ex. No.	compound name	structural formula	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
6	[(5-butyl-6-chloro-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl)-amino]acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0.93 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.36-1.47 (m, 2H), 1.64-1.72 (m, 2H), 3.15-3.28 (m, 2H), 4.15 (d, 2H, J = 2.8 Hz), 8.74 (br s, 1H), 10.20 (br s, 1H).	327	325
7	[(7-hydroxy-2-methyl-5-phenethyl-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl)-amino]acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	{[8-(3,3-dimethyl-butyl)-6-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-5-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	[(7-hydroxy-6-phenyl-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]pyridine-8-carbonyl)-amino]acetic acid		^{1}H-NMR (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	[(7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]pyridine-8-carbonyl)-amino]acetic acid hydrochloride	 HCl	^{1}H-NMR (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	[(6-hydroxy-[1,2,3]-triazolo[1,5-a]pyridine-7-carbonyl)-amino]acetic acid		^{1}H-NMR (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

[0527]

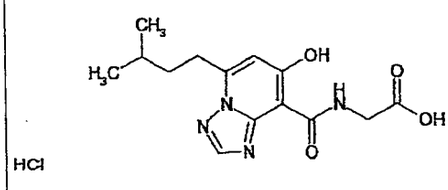
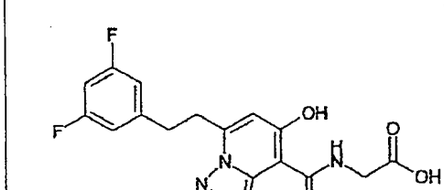
[Table 3]

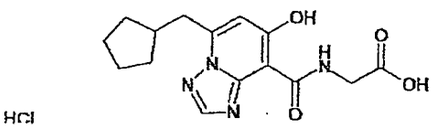
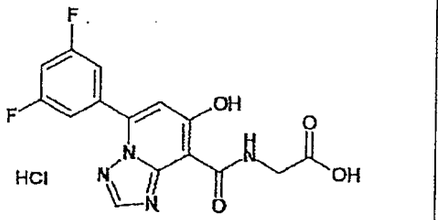
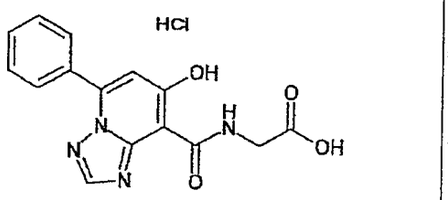
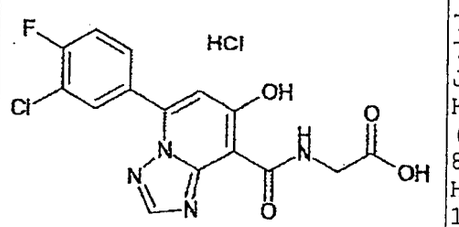
Ex. No.	compound name	structural formula	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
12	[(7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl)-amino]acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4.22 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 6.93 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 8.56 (s, 1H), 8.96 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 9.81-9.91 (m, 1H).	237	235
13	[(7-hydroxy-2-phenyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl)-amino]acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	({5-[2-(4-chlorophenyl)ethyl]-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl}-amino)acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	[(2-cyclopropyl-7-hydroxy-5-phenethyl-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl)-amino]acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	({7-hydroxy-5-[2-(4-trifluoro-methylphenyl) ethyl][1,2,4] triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl}-amino)acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	({5-[2-(4-fluorophenyl) ethyl]-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl}-amino)acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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

[0528]

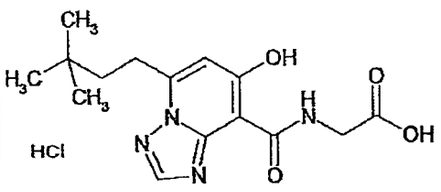
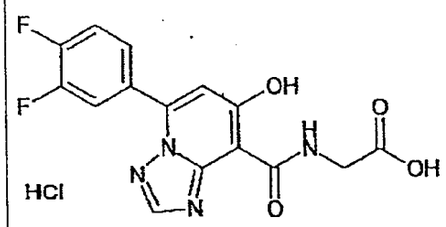
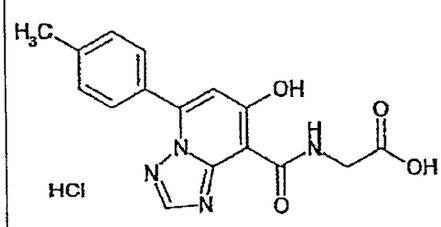
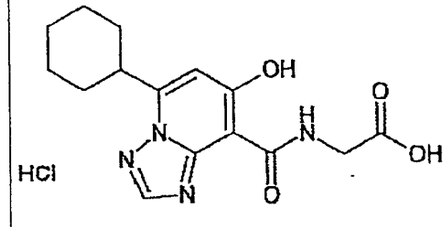
[Table 4]

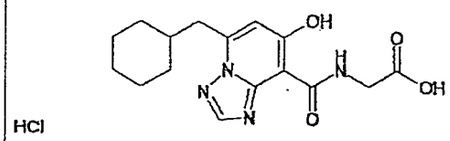
Ex. No.	compound name	structural formula	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
18	{[7-hydroxy-5-(3-methylbutyl)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0.95 (6H, d, J = 6.5 Hz), 1.58-1.70 (3H, m), 3.07-3.13 (2H, m), 4.21 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.87 (1H, s), 8.57 (1H, s), 9.85 (1H, t, J = 5.6 Hz).	307	305
19	({5-[2-(3,5-difluoro-phenyl)ethyl] -7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl}-amino)acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	[(5-cyclopentyl-methyl-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl)-amino]acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	{[5-(3,5-difluoro-phenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	[(7-hydroxy-5-phenyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl)-amino]acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	{[5-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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

[0529]

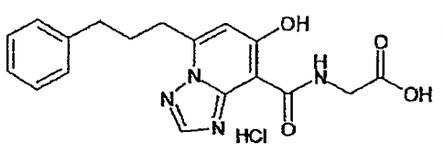
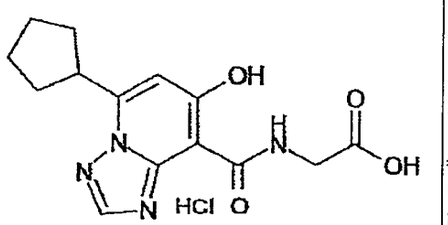
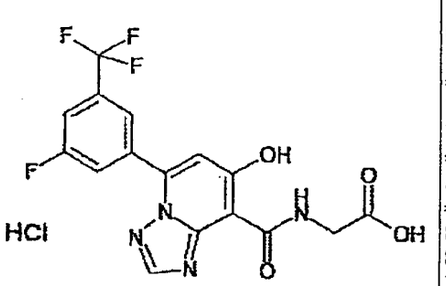
[Table 5]

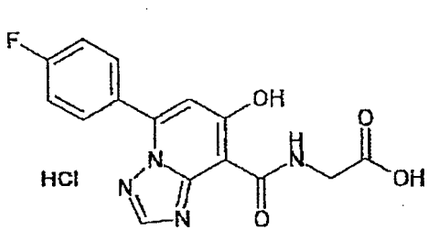
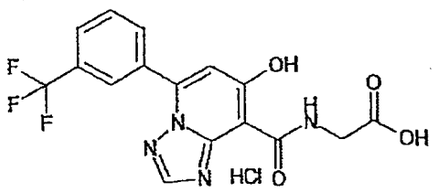
Ex. No.	compound name	structural formula	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
24	{[5-(3,3-dimethyl-butyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0.98 (s, 9H), 1.59-1.70 (m, 2H), 3.01-3.13 (m, 2H), 4.21 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 6.89 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.84 (t, 1H, J = 5.6 Hz).	321	319
25	{[5-(3,4-difluoro-phenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	{[7-hydroxy-5-(p-tolyl)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	[(5-cyclohexyl-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl)-amino]acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	[(5-cyclohexyl-methyl-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl)-amino]acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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

[0530]

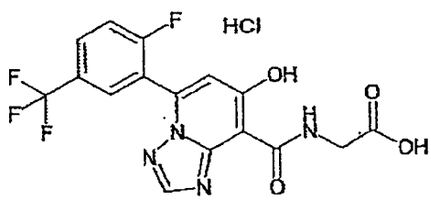
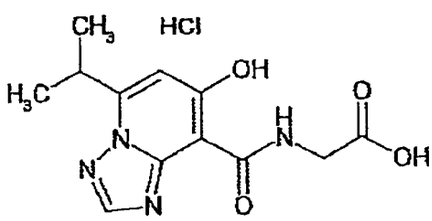
[Table 6]

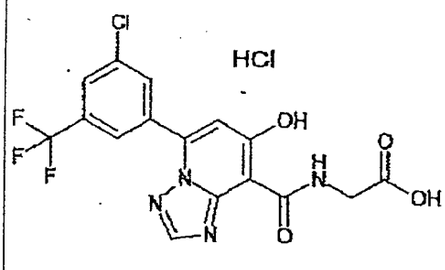
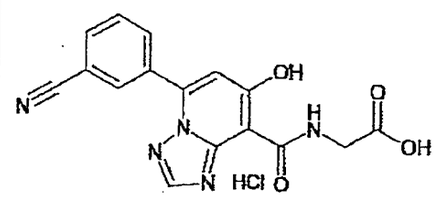
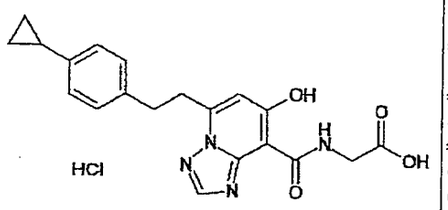
Ex. No.	compound name	structural formula	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
29	{[7-hydroxy-5-(3-phenylpropyl)[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 2.07-2.15 (m, 2H), 2.71 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 3.12 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 4.21 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 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	[(5-cyclopentyl-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl)-amino]acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	{[5-(3-fluoro-5-trifluoro-methylphenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	{[5-(4-fluoro-phenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	{[7-hydroxy-5-(3-trifluoro-methylphenyl)[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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

[0531]

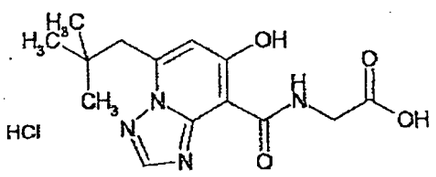
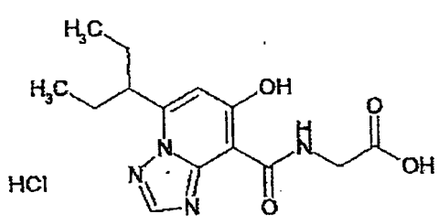
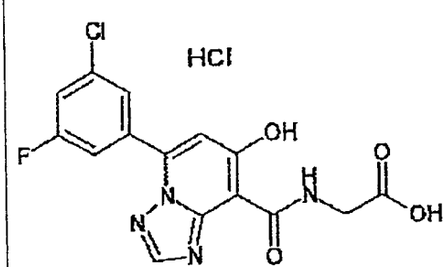
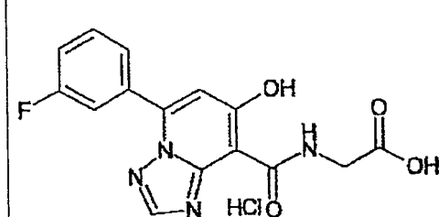
[Table 7]

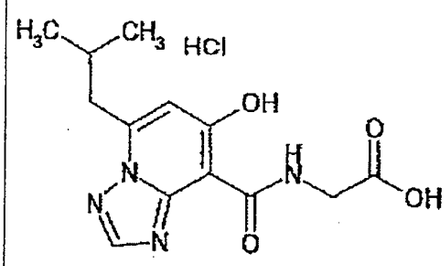
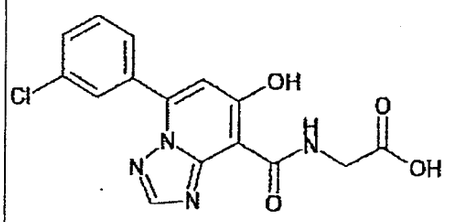
Ex. No.	compound name	structural formula	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
34	{[5-(2-fluoro-5-trifluoro-methylphenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4.25 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.28 (s, 1H), 7.73 (dd, 1H, J = 9.1, 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	[(7-hydroxy-5-isopropyl-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl)-amino]acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	{[5-(3-chloro-5-trifluoro-methylphenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	{[5-(3-cyanophenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	({5-[2-(4-cyclopropyl-phenyl)ethyl]-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl}-amino)acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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

[0532]

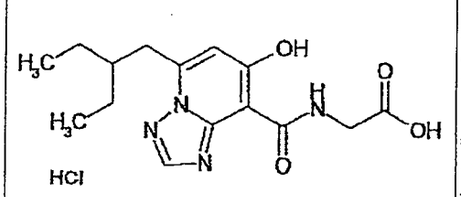
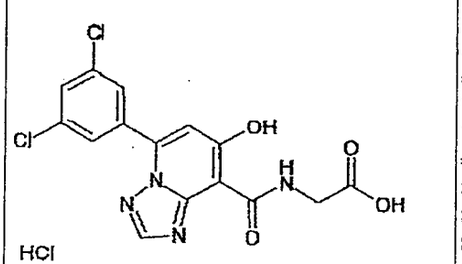
[Table 8]

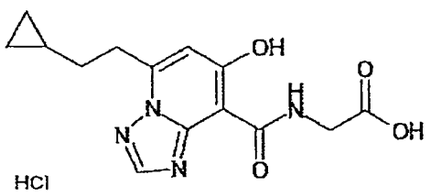
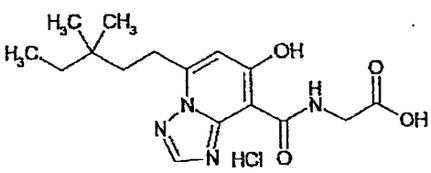
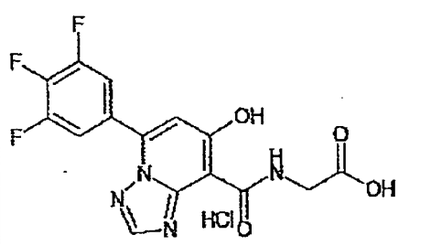
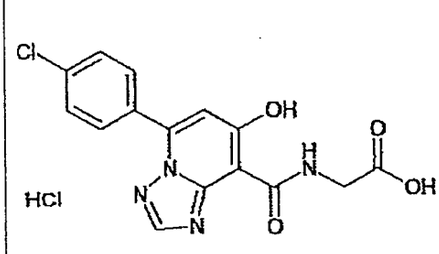
Ex. No.	compound name	structural formula	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
39	{[5-(2,2-dimethyl-propyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0.97 (s, 9H), 3.12 (s, 2H), 4.21 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 6.78 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.88 (t, 1H, J = 5.6 Hz).	307	305
40	{[5-(1-ethylpropyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	{[5-(3-chloro-5-fluorophenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	{[5-(3-fluorophenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	[(7-hydroxy-5-isobutyl-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl)-amino]acetic acid		^{1}H-NMR (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	{[5-(3-chlorophenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid		^{1}H-NMR (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

[0533]

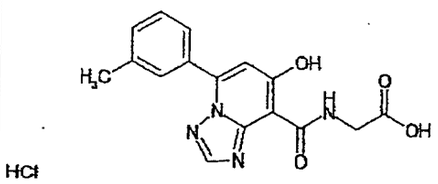
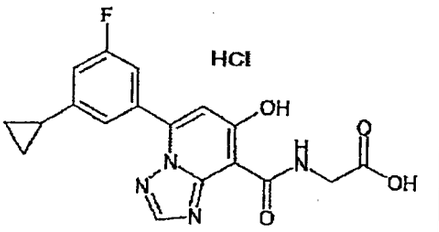
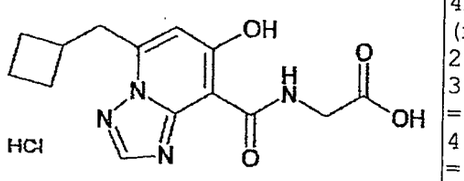
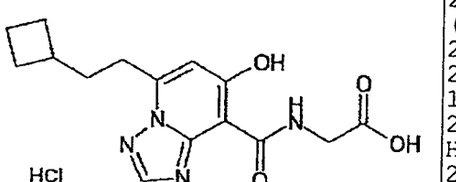
[Table 9]

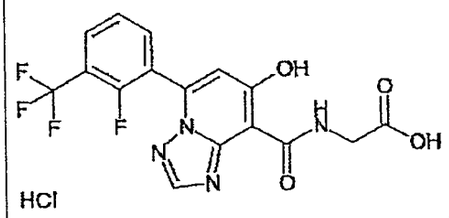
Ex. No.	compound name	structural formula	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
45	{[5-(2-ethylbutyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0.85(t, 6H, J = 7.4 Hz), 1.25-1.39(m, 4H), 1.94-2.02(m, 1H), 3.03(d, 2H, J = 7.3 Hz), 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	{[5-(3,5-dichlorophenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	{[5-(2-cyclopropyl-ethyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR ($DMSO-D_6$, 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	{[5-(3,3-dimethyl-pentyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (CD_3OD, 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	{[7-hydroxy-5-(3,4,5-trifluoro-phenyl)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR ($DMSO-D_6$, 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	{[5-(4-chlorophenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR ($DMSO-D_6$, 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

[0534]

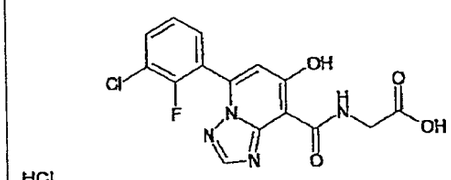
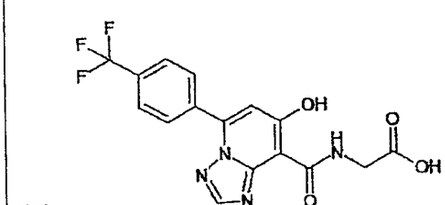
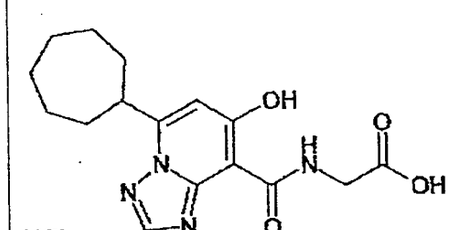
[Table 10]

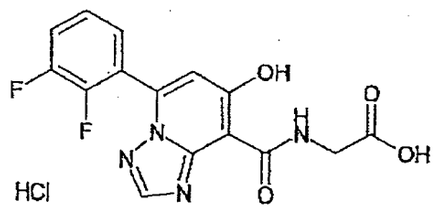
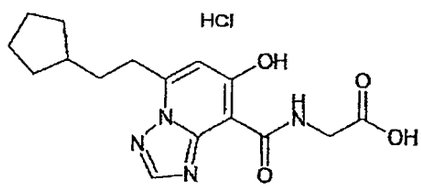
Ex. No.	compound name	structural formula	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
51	[(7-hydroxy-5-(m-tolyl)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl)-amino]acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 2.42 (3H, s), 4.24 (2H, d, J = 5.6 Hz), 7.09 (1H, s), 7.41-7.51 (2H, m), 7.78-7.84 (2H, m), 8.58 (1H, s), 9.98 (1H, t, J = 5.6 Hz).	327	325
52	{[5-(3-cyclopropyl-5-fluorophenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	[(5-cyclobutyl-methyl-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl)-amino]acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	{[5-(2-cyclobutyl-ethyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	{[5-(2-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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

[0535]

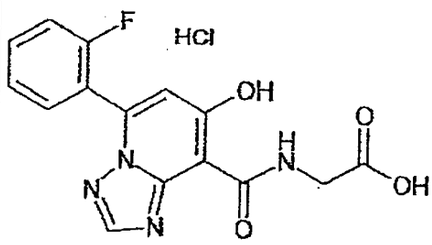
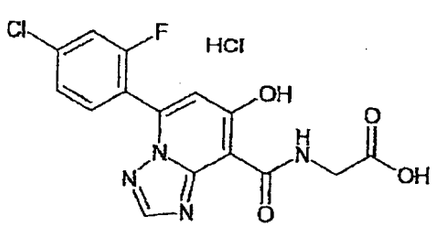
[Table 11]

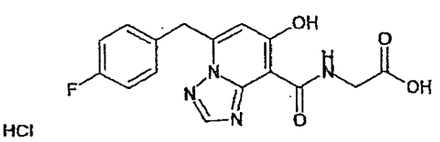
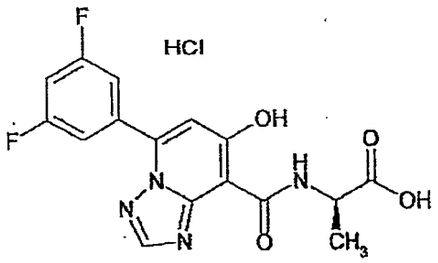
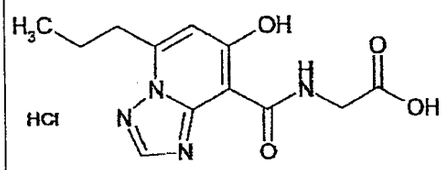
Ex. No.	compound name	structural formula	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
56	{[5-(3-chloro-2-fluorophenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4.25 (2H, d, J = 5.6 Hz), 7.21 (1H, s), 7.47 (1H, dd, J = 7.9, 3.9 Hz), 7.73 (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	{[7-hydroxy-5-(4-trifluoromethylphenyl)[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	[(5-cycloheptyl-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl)-amino]acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	{[5-(2,3-difluoro-phenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	{[5-(2-cyclopentyl-ethyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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

[0536]

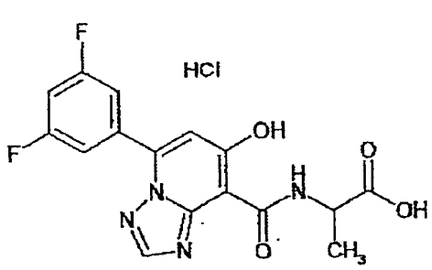
[Table 12]

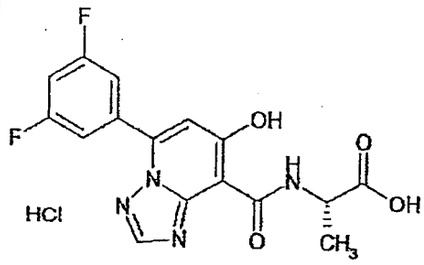
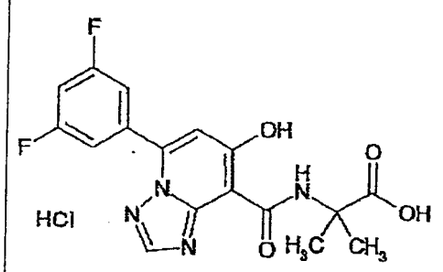
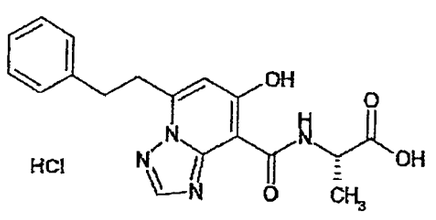
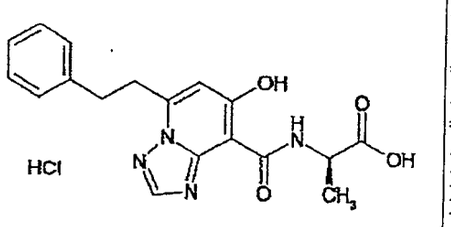
Ex. No.	compound name	structural formula	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
61	{[5-(2-fluorophenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4.25 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.13 (s, 1H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.66-7.72 (m, 1H), 7.74-7.78 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.95 (t, 1H, J = 5.6 Hz).	331	329
62	{[5-(4-chloro-2-fluorophenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	{[5-(4-fluorobenzyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	(R)-2-{[5-(3,5-difluoro-phenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}-propionic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	[(7-hydroxy-5-propyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl)-amino]acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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

[0537]

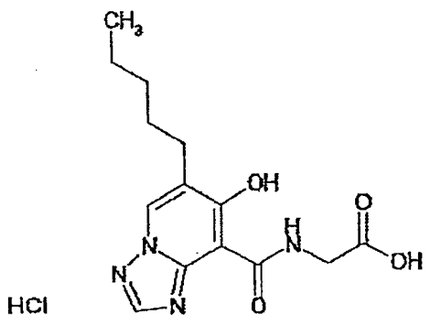
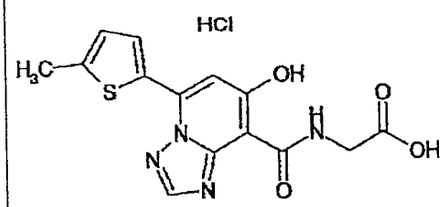
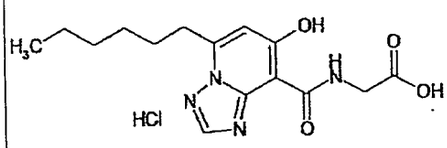
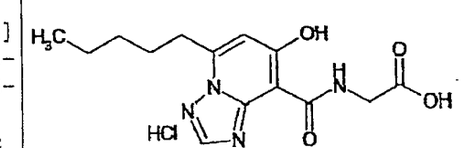
[Table 13]

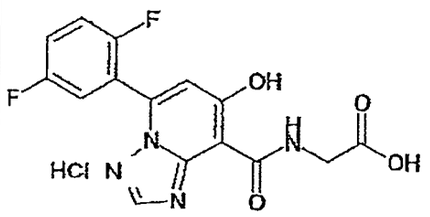
Ex. No.	compound name	structural formula	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
66	2-{[5-(3,5-difluoro-phenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}-propionic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.52 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 4.58-4.67 (m, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.51-7.59 (m, 1H), 7.81 (d, 2H, J = 6.4 Hz), 8.62 (s, 1H), 10.08-10.15 (br m, 1H).	363	361

67	(S)-2-{[5-(3,5-difluoro-phenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}-propionic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	2-{[5-(3,5-difluoro-phenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}-2-methyl-propionic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	(S)-2-[(7-hydroxy-5-phenethyl-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl)-amino]-propionic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	(R)-2-[(7-hydroxy-5-phenethyl-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl)-amino]-propionic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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

[0538]

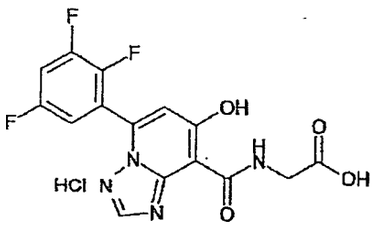
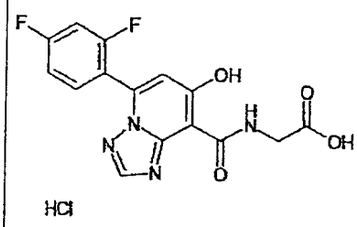
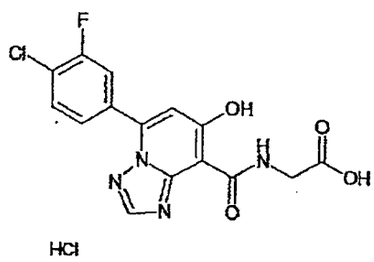
[Table 14]

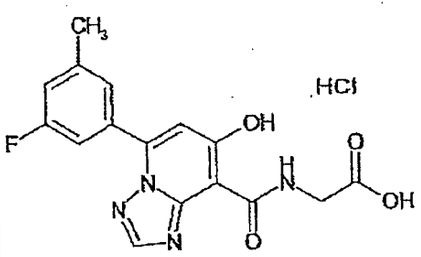
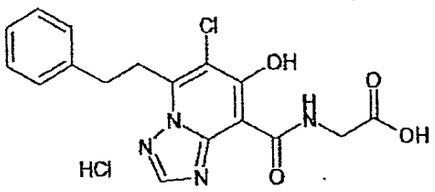
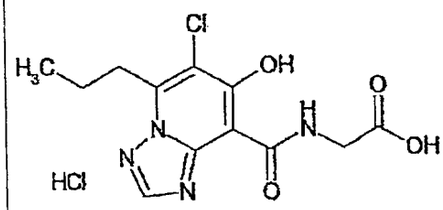
Ex. No.	compound name	structural formula	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
71	[(7-hydroxy-6-pentyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl)-amino]acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0.87 (t, 3H, J = 6.9 Hz), 1.28-1.36 (m, 4H), 1.61 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 2.62 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 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	{[7-hydroxy-5-(5-methylthiophen-2-yl)[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	[(5-hexyl-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl)-amino]acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	[(7-hydroxy-5-pentyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl)-amino]acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	{[5-(2,5-difluoro-phenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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

[0539]

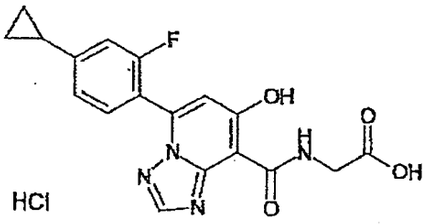
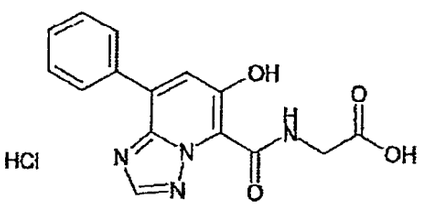
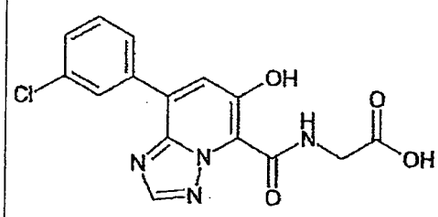
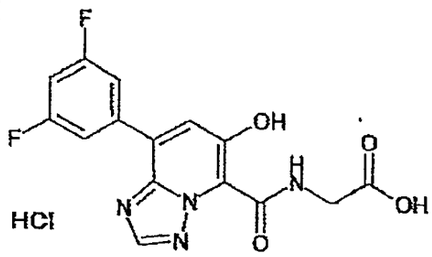
[Table 15]

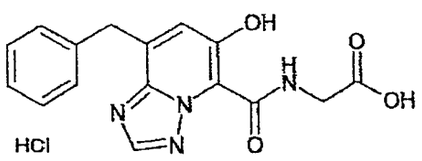
Ex. No.	compound name	structural formula	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
76	{[7-hydroxy-5-(2,3,5-trifluoro-phenyl)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4.25 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 7.25 (s, 1H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.86-7.93 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.95 (t, 1H, J = 5.5 Hz).	367	365
77	{[5-(2,4-difluoro-phenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	{[5-(4-chloro-3-fluorophenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	{[5-(3-fluoro-5-methylphenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	[(6-chloro-7-hydroxy-5-phenethyl-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl)-amino]acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	[(6-chloro-7-hydroxy-5-propyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl)-amino]acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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

[0540]

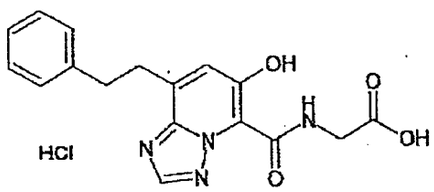
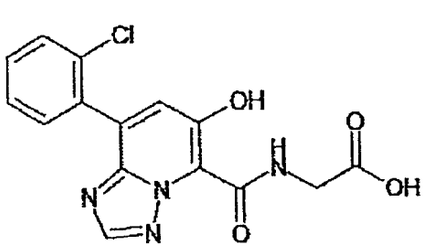
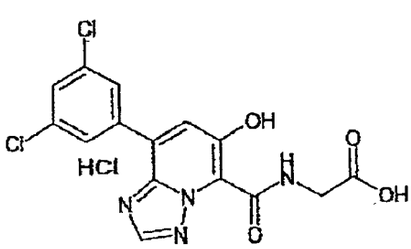
[Table 16]

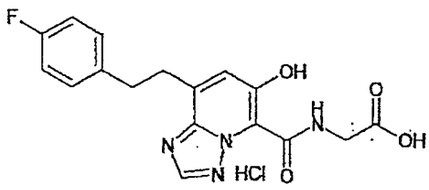
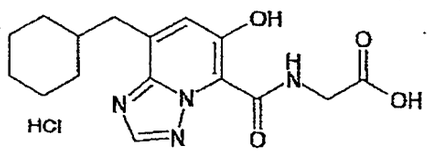
Ex. No.	compound name	structural formula	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
82	{[5-(4-cyclopropyl-2-fluorophenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0.82-0.86 (m, 2H), 1.05-1.10 (m, 2H), 2.04-2.11 (m, 1H), 4.24 (d, 2H, 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	[(6-hydroxy-8-phenyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-5-carbonyl)-amino]acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	{[8-(3-chlorophenyl)-6-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-5-carbonyl]-amino}acetic acid		^{1}H-NMR (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	{[8-(3,5-difluorophenyl)-6-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-5-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	[(8-benzyl-6-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-5-carbonyl)-amino]acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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

[0541]

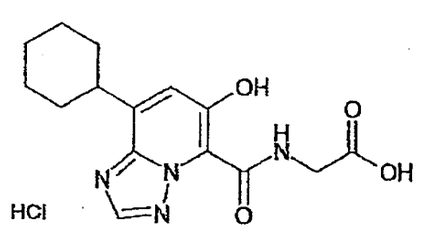
[Table 17]

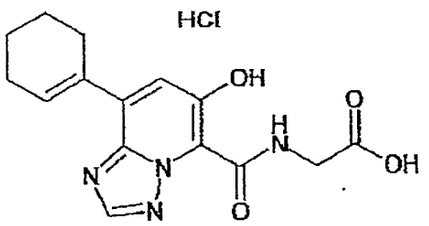
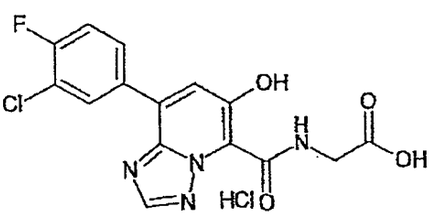
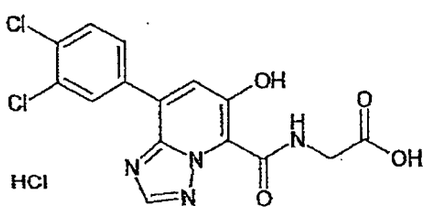
Ex. No.	compound name	structural formula	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
87	[(6-hydroxy-8-phenethyl-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-5-carbonyl)-amino]acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 3.09 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 3.28 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 4.25 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.16-7.32 (m, 5H), 7.36 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.42 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 13.26 (s, 1H).	341	339
88	{[8-(2-chlorophenyl)-6-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-5-carbonyl]-amino}acetic acid		^{1}H-NMR (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	{[8-(3,5-dichloro-phenyl)-6-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-5-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	({8-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]-6-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-5-carbonyl}-amino)acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	[(8-cyclohexyl-methyl-6-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-5-carbonyl)-amino]acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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

[0542]

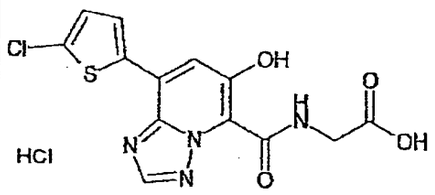
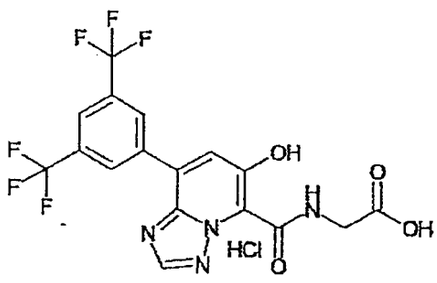
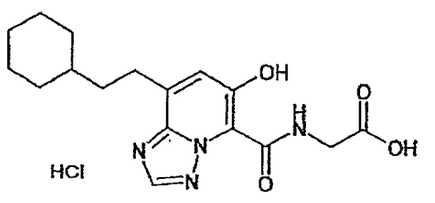
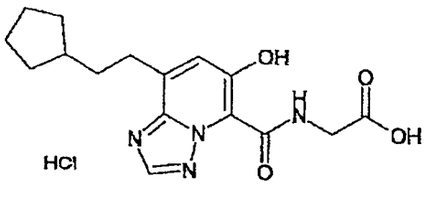
[Table 18]

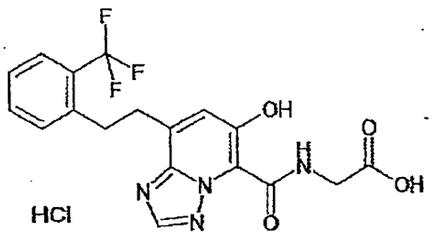
Ex. No.	compound name	structural formula	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
92	[(8-cyclohexyl-6-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-5-carbonyl)-amino]acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.23-1.34 (m, 1H), 1.38-1.49 (m, 2H), 1.57-1.67 (m, 2H), 1.73-1.77 (m, 1H), 1.82-1.86 (m, 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	[(8-cyclohex-1-enyl-6-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-5-carbonyl)-amino]acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	{[8-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-5-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	{[8-(3,4-dichloro-phenyl)-6-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-5-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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

[0543]

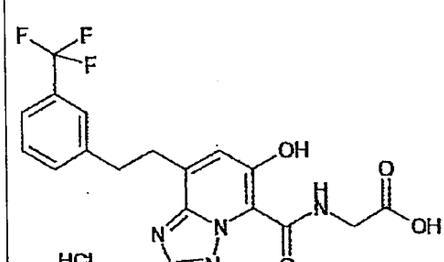
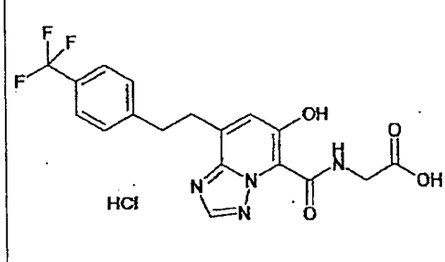
[Table 19]

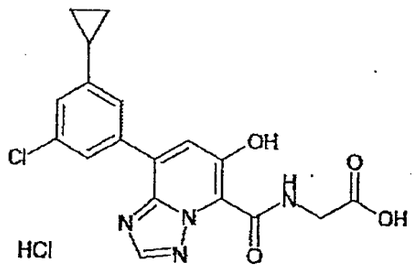
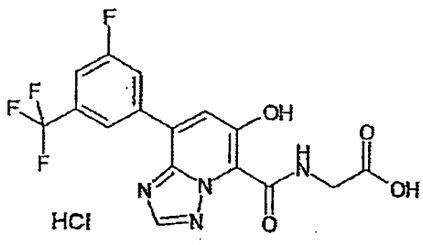
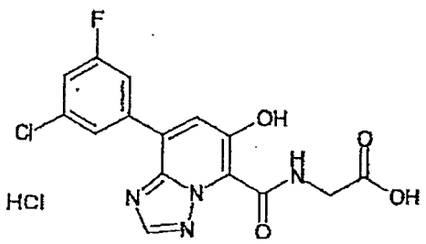
Ex. No.	compound name	structural formula	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
96	{[8-(5-chlorothiophen-2-yl)-6-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-5-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4.26 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 8.06 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 8.78 (s, 1H), 10.41 (t, 1H, J = 5.5 Hz), 13.35 (s, 1H).	353	351
97	{[8-(3,5-bistrifluoromethylphenyl)-6-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-5-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	{[8-(2-cyclohexylethyl)-6-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-5-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	{[8-(2-cyclopentylethyl)-6-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-5-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	({6-hydroxy-8-[2-(2-trifluoromethylphenyl)ethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-5-carbonyl}amino)acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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

[0544]

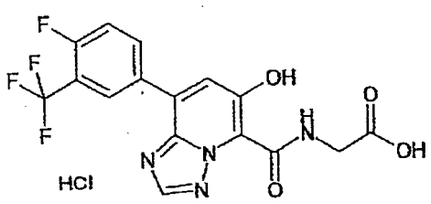
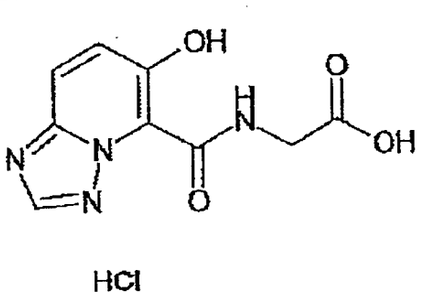
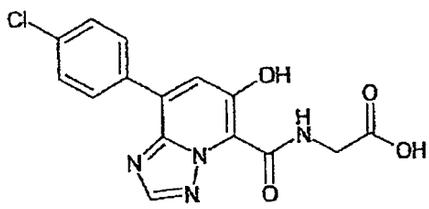
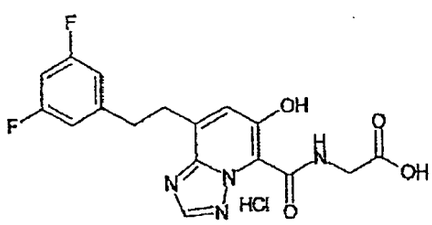
[Table 20]

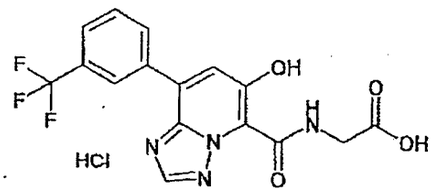
Ex. No.	compound name	structural formula	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
101	({6-hydroxy-8-[2-(3-trifluoromethylphenyl)ethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-5-carbonyl}amino)acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 3.20 (dd, 2H, J = 9.4, 6.5 Hz), 3.32 (dd, 2H, J = 9.4, 6.5 Hz), 4.25 (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	({6-hydroxy-8-[2-(4-trifluoromethylphenyl)ethyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-5-carbonyl}amino)acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	{[8-(3-chloro-5-cyclopropyl-phenyl)-6-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-5-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	{[8-(3-fluoro-5-trifluoro-methylphenyl)-6-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-5-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	{[8-(3-chloro-5-fluorophenyl)-6-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-5-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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

[0545]

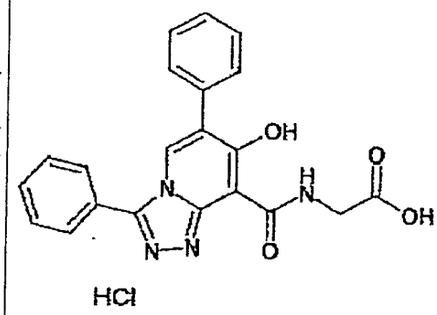
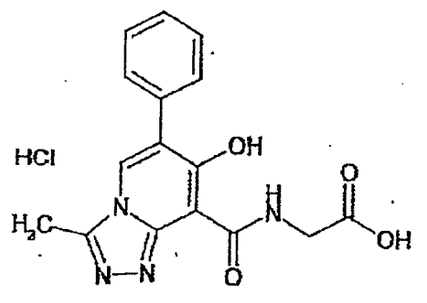
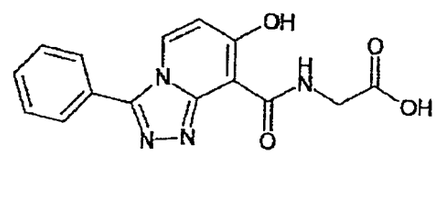
[Table 21]

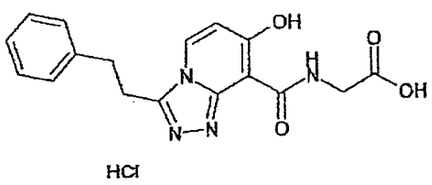
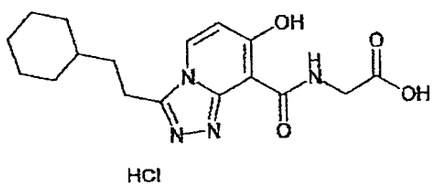
Ex. No.	compound name	structural formula	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
106	{[8-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-6-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-5-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4.29 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.71-7.80 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.56-8.63 (m, 1H), 8.73-8.82 (m, 2H), 10.53 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 13.37 (s, 1H).	399	397
107	[(6-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-5-carbonyl)-amino]acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	{[8-(4-chlorophenyl)-6-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-5-carbonyl]-amino}acetic acid		^{1}H-NMR (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	({8-[2-(3,5-difluorophenyl)ethyl]-6-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-5-carbonyl}-amino)acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	{[6-hydroxy-8-(3-trifluoro-methylphenyl)[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-5-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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

[0546]

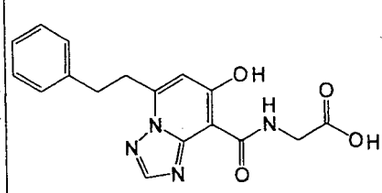
[Table 22]

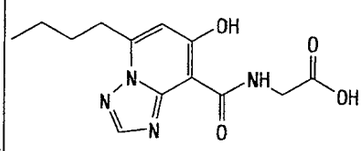
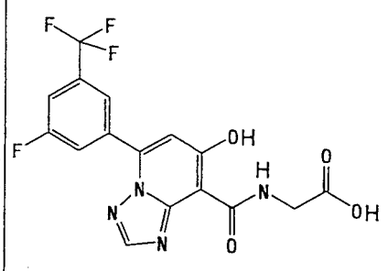
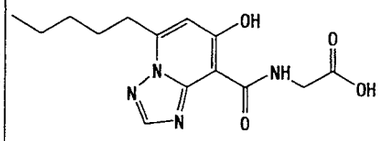
Ex. No.	compound name	structural formula	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
111	[(7-hydroxy-3,6-diphenyl-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]pyridine-8-carbonyl)-amino]acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4.09 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 7.36-7.44 (m, 3H), 7.57-7.66 (m, 5H), 7.90 (d, 2H, J = 7.3 Hz), 8.00 (s, 1H), 10.56 (t, 1H, J = 5.3 Hz), 12.61 (s, 1H), 13.95 (s, 1H).	389	387
112	[(7-hydroxy-3-methyl-6-phenyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine-8-carbonyl)-amino]acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	[(7-hydroxy-3-phenyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine-8-carbonyl)-amino]acetic acid		^{1}H-NMR (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	[(7-hydroxy-3-phenethyl-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]pyridine-8-carbonyl)-amino]acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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	{[3-(2-cyclohexyl-ethyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid hydrochloride		^{1}H-NMR (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

[0547]

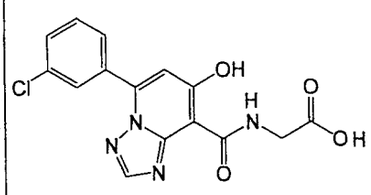
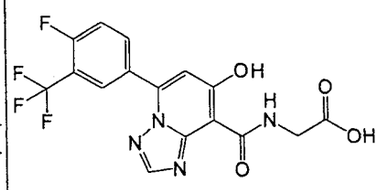
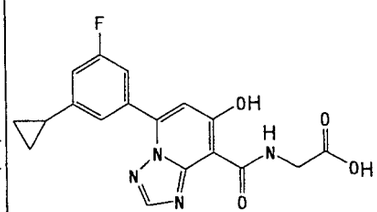
[Table 23]

Ex. No.	compound name	structural formula	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
116	[(7-hydroxy-5-phenethyl-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl)-amino]acetic acid		^{1}H-NMR (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	[(5-butyl-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl)-amino]acetic acid		^{1}H-NMR (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	{[5-(3-fluoro-5-trifluoro-methylphenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid		^{1}H-NMR (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	[(7-hydroxy-5-pentyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl)-amino]acetic acid		^{1}H-NMR (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

[0548]

[Table 24]

Ex. No.	compound name	structural formula	^{1}H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
120	{[5-(3-chlorophenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid		^{1}H-NMR (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	{[5-(4-fluoro-3-trifluoro-methylphenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid		^{1}H-NMR (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	{[5-(3-cyclopropyl-5-fluorophenyl)-7-hydroxy-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]-amino}acetic acid		^{1}H-NMR (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

[0549]

Examples of the Formulation Example of the present invention include the following formulations. However, the present invention is not limited by such Formulation Examples.

Formulation Example 1 (Production of capsule)

1) compound of Example 1 30 mg

2) microcrystalline cellulose 10 mg
3) lactose 19 mg
4) magnesium stearate 1 mg

1), 2), 3) and 4) are mixed and filled in a gelatin capsule.

[0550]

Formulation Example 2 (Production of tablet)

1) compound of Example 1 10 g
2) lactose 50 g
3) cornstarch 15 g
4) carmellose calcium 44 g
5) magnesium stearate 1 g

The total amount of 1), 2), 3) and 30 g of 4) are kneaded with water, vacuum dried and sieved. The sieved powder is mixed with 14 g of 4) and 1 g of 5), and the mixture is tableted by a tableting machine. In this way, 1000 tablets containing 10 mg of the compound of Example 1 per tablet are obtained.

[0551]

Next, the evaluation methods of the human PHD inhibitory activity and human EPO production-inducing activity of the compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof are explained.

[0552]

Experimental Example 1 Measurement of human PHD inhibitory activity

i) Expression and purification of human PHD2

Human PHD2 was expressed in insect cell (Sf9 cell). FLAG-tag was inserted into the N-terminal in the translational region of human PHD2-registered sequence (NM_022051), and the sequence was introduced into a pVL1393 vector, and the sequence was confirmed. The vector and baculovirus were cotransfected into Sf9, and human PHD2 expression baculovirus was isolated in Sf9. By using the virus, human PHD2-expressed cell was prepared. After the cell was cultured at 27°C for 72 hr, cell lysing solution containing various protease inhibitors was added, and

the cell was disrupted by sonication. The cell lysate was flowed into a column filled with ANTI-FLAG M2 Affinity Gel Freezer Safe (SIGMA), washed, and the N-terminal FLAG-tag-added human PHD2 was eluted and collected. The purification product was confirmed to be human PHD2 enzyme by Western-Blotting using an anti-FLAG antibody and an anti-PHD2 antibody.

[0553]

ii) Expression and purification of VBC complex

VBC complex (VHL/Elongin B/Elongin C) was expressed in Escherichia coli (BL21(DE3)). GST-fusion was inserted into the N-terminal in the translational region of human VHL-registered sequence (NM_000551). FLAG-tag was inserted into the N-terminal in the translational region of human Elongin B-registered sequence (NM_207013), and the sequences were introduced into a pETDuet-1 vector, and the sequences were confirmed. His-tag was inserted into the N-terminal in the translational region of human Elongin C-registered sequence (NM_005648), and the sequence was introduced into a pRSFDuet-1 vector, and the sequence was confirmed. After these expression vectors were transfected into Escherichia coli (BL21(DE3)), Escherichia coli was cultured at 37°C in the medium containing IPTG. The collected Escherichia coli was disrupted by sonication and flowed into a column filled with Ni-NTA superflow (QIAGEN), washed, and the product was eluted and collected. The eluate was flowed into a column filled with Glutathione Sepharose 4B, washed, and the product was eluted and collected. The purification product was confirmed to be human VHL·human Elongin B and human Elongin C by Western-Blotting using an anti-GST antibody·an anti-FLAG antibody and an anti-His antibody.

[0554]

iii) Binding activity of VBC complex

The binding activity of the VBC complex obtained in the aforementioned ii) to 19 residues of Biotin-labeled partial peptide (HIF-1α-C19) based on the sequence of HIF-1α or Biotin-labeled partial peptide (HIF-1α-C19 (Hyp)) wherein proline

residue in said sequence is hydroxylated was measured on streptavidin Coated Plate. For detection, ELISA using an anti-GST antibody was performed, and binding of VBC complex only to hydroxylated HIF-1α partial peptide was confirmed.

[0555]

iv) Measurement of human PHD inhibitory activity

As for human PHD2 enzyme activity, hydroxylation of proline residue contained in the 19 residues of the partial peptide based on the sequence of HIF-1α as a substrate was measured by TR-FRET (Time-Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer) method.

The enzyme and substrate were each diluted with 50 mM tris-hydrochloride buffer (pH 7.5) containing 50 μM iron sulfate, 120 mM NaCl, 0.1% BSA, 0.1 mM ascorbic acid, 10 μM 2-oxoglutaric acid, 0.2 mM CHAPS, and the test compound was diluted with dimethyl sulfoxide (DMSO).

A test compound and a substrate solution were added to a 96-well plate. The reaction was started by addition of a human PHD2 enzyme solution (final concentration 1 nM) to the reaction system. After incubation at 25°C for 30 min, a stop solution containing EDTA was added, and a VBC complex solution containing europium (Eu) and Xlent was added, and the amount of hydroxylated proline residue was quantified by time-resolved fluorescence spectroscopy. The time-resolved fluorescence in each well was measured, and the human PHD inhibitory activity (%) of the test compound was calculated based on the values of enzyme non-addition well and test compound non-addition well. The human PHD inhibitory activity of each compound is shown by IC_{50} (μM) or as human PHD inhibitory activity (%) at 30 μM in the following Tables 25 to 29. In these Tables, the values consisting solely of numbers show IC_{50} (μM) and those containing % show human PHD inhibitory activity (%) at 30 μm.

[0556]

[Table 25]

Ex. No.	IC_{50} (μM) or inhibitory activity (%) at 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

[0557]

[Table 26]

Ex. No.	IC_{50} (μM) or inhibitory activity (%) at 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

[0558]

[Table 27]

Ex. No.	IC_{50} (μM) or inhibitory activity (%) at 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

[0559]

[Table 28]

Ex. No.	IC_{50} (μM) or inhibitory activity (%) at 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

[0560]

[Table 29]

Ex. No.	IC_{50} (μM) or inhibitory activity (%) at 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

[0561]

Experimental Example 2 Human EPO production activity

The activity of the test compound on human EPO production was measured using Hep3B (ATCC) established from human liver-derived cell line.

Hep3B cells were cultured in Eagle-MEM medium containing 10% fetal bovine serum, and the test compound was diluted with dimethyl sulfoxide (DMSO).

Hep3B cells were cultured in a 96-well plate, and a test compound was added at each concentration 24 hr later. After incubation at 37°C for 24 hr, the culture supernatant was collected. The concentration of human EPO produced in the culture supernatant was measured using a human EPO-ELISA kit (manufactured by StemCell Technologies, 01630) according to the manufacturer's explanation, and the human EPO production activity (%) of the test compound was calculated based on the maximum value of production under the above conditions and the value without addition of the test compound. The human EPO production activity of each compound is shown by EC_{50} (μM) or as human EPO production activity (%) at 30 μM in the following Tables 30 to 34. In these Tables, the values consisting solely of numbers show EC_{50} (μM) and those containing % show human EPO production activity (%) at 30 μm.

[0562]

[Table 30]

Ex. No.	EC_{50} (μM) or production activity (%) at 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

[0563]

[Table 31]

Ex. No.	EC_{50} (μM) or production activity (%) at 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

[0564]

[Table 32]

Ex. No.	EC_{50} (μM) or production activity (%) at 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

[0565]

[Table 33]

Ex. No.	EC_{50} (μM) or production activity (%) at 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%

[0566]

[Table 34]

Ex. No.	EC_{50} (μM) or production activity (%) at 30 μM in vitro
116	5.6
117	7.7

[0567]

As is clear from the above-mentioned results, the compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof has a human PHD inhibitory activity and a human EPO production activity.

Industrial Applicability

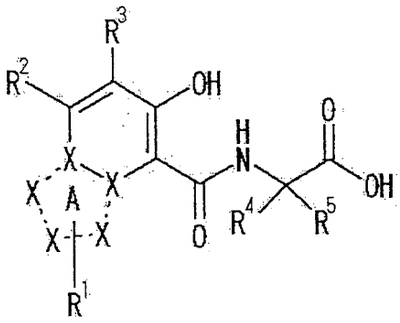
[0568]

The compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof inhibits binding of HIF and PHD based on its PHD inhibitory activity and stabilizes HIF, which enables promotion of EPO production.

Hence, the compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof can be a medicament effective for the prophylaxis or treatment of various diseases and pathologies (disorders) caused by decreased production of EPO, and can be effectively used for the treatment of anemia.

Claims

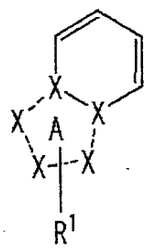
1. A compound represented by the following formula [I], or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof:



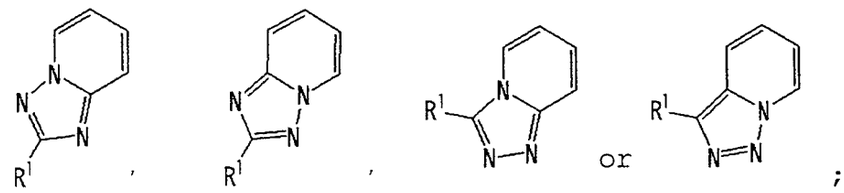
[I]

wherein

the partial structural formula:



is a group represented by any of the following formulas:



;

R^1 is

(1) a hydrogen atom,

(2) a C_{1-6} alkyl group,

(3) a C_{6-14} aryl group,

(4) a C_{3-8} cycloalkyl group,

(5) a C_{6-14} aryl-C_{1-6} alkyl group, or

(6) a C_{3-8} cycloalkyl-C_{1-6} alkyl group;

R^2 is

(1) a hydrogen atom,

(2) a C_{1-10} alkyl group,

(3) a C_{6-14} aryl group optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from the following group

B,

(4) a C_{3-8} cycloalkyl group optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from the following group B,

(5) a C_{3-8} cycloalkenyl group optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from the following group B,

(6) a heteroaryl group optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from the following group B (wherein the heteroaryl has, besides carbon atom, 1 to 6 hetero atoms selected from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom),

(7) a C_{6-14} aryl-C_{1-6} alkyl group (wherein C_{6-14} aryl is optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from the following group B), or

(8) a C_{3-8} cycloalkyl-C_{1-6} alkyl group (wherein C_{3-8} cycloalkyl is optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from the following group B);

R^3 is

(1) a hydrogen atom,

(2) a halogen atom,

(3) a C_{1-6} alkyl group,

(4) a C_{6-14} aryl group,

(5) a C_{3-8} cycloalkyl group, or

(6) a C_{6-14} aryl-C_{1-6} alkyl group; and

R^4 and R^5 are each independently

(1) a hydrogen atom, or

(2) a C_{1-6} alkyl group,

group B:

(a) a halogen atom,

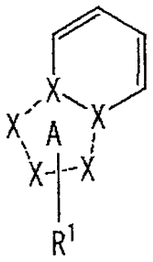
(b) a C_{1-6} alkyl group,

(c) a C_{3-8} cycloalkyl group,

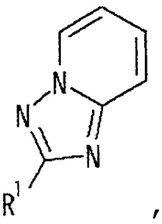
(d) a cyano group, and

(e) a halo-C_{1-6} alkyl group.

2. The compound according to claim 1 wherein the partial structural formula:

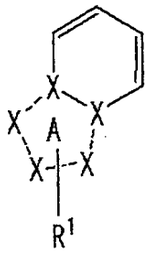


is a group represented by the following formula

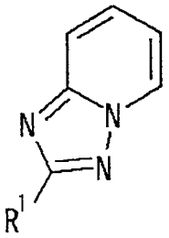


or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

3. The compound according to claim 1, wherein the partial structural formula:

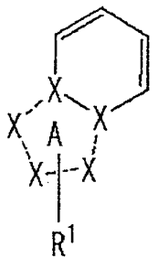


is a group represented by the following formula

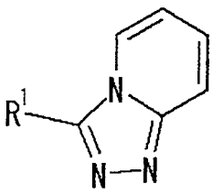


or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

4. The compound according to claim 1, wherein the partial structural formula:

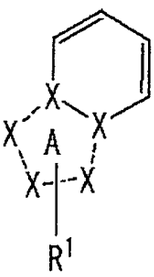


is a group represented by the following formula

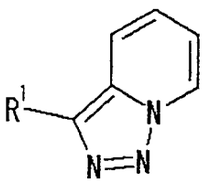


or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

5. The compound according to claim 1, wherein the partial structural formula:



is a group represented by the following formula



,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

6. The compound according to any one of claims 1 to 5, wherein both R^4 and R^5 are hydrogen atoms, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

7. The compound according to any one of claims 1 to 5, wherein R^3 is a hydrogen atom, or a pharmaceutically acceptable salt

thereof, or a solvate thereof.

8. The compound according to any one of claims 1 to 5, wherein R^1 is a hydrogen atom, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

9. The compound according to any one of claims 1 to 5, wherein R^2 is
(1) a C_{1-10} alkyl group,
(2) a C_{6-14} aryl group optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group B,
(3) a C_{6-14} aryl-C_{1-6} alkyl group (wherein C_{6-14} aryl is optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group B), or
(4) a C_{3-8} cycloalkyl-C_{1-6} alkyl group (wherein C_{3-8} cycloalkyl is optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group B), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

10. The compound according to claim 2, wherein both R^4 and R^5 are hydrogen atoms, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

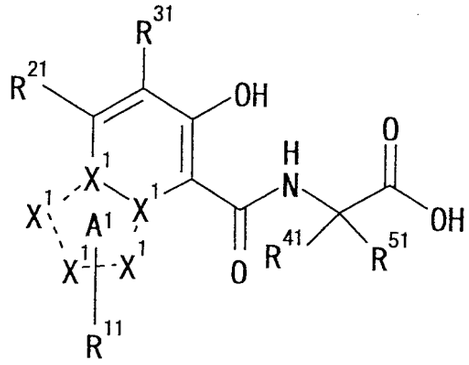
11. The compound according to claim 10, wherein R^3 is a hydrogen atom, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

12. The compound according to claim 11, wherein R^1 is a hydrogen atom, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

13. The compound according to claim 12, wherein R^2 is
(1) a C_{1-10} alkyl group, or
(2) a C_{6-14} aryl-C_{1-6} alkyl group (wherein C_{6-14} aryl is optionally

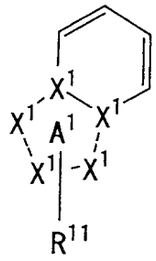
substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from the above-mentioned group B),
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

14. A compound represented by the following formula [I-1] or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof:

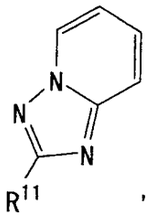
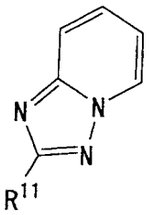
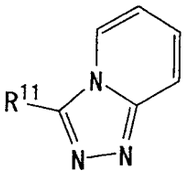
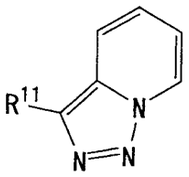


[I-1]

wherein the partial structural formula:



is a group represented by any of the following formulas:


,

,

or

;

R^{11} is

(1) a hydrogen atom,
(2) a C_{1-6} alkyl group,
(3) a phenyl group,
(4) a C_{3-8} cycloalkyl group,
(5) a phenyl-C_{1-6} alkyl group, or
(6) a C_{3-8} cycloalkyl-C_{1-6} alkyl group;

R^{21} is

(1) a hydrogen atom,

(2) a C_{1-10} alkyl group,

(3) a phenyl group optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from the following group B,

(4) a C_{3-8} cycloalkyl group,

(5) a C_{3-8} cycloalkenyl group,

(6) a thienyl group optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from the following group B,

(7) a phenyl-C_{1-6} alkyl group (wherein phenyl is optionally substituted by the same or different 1 to 5 substituents selected from the following group B), or

(8) a C_{3-8} cycloalkyl-C_{1-6} alkyl group;

R^{31} is

(1) a hydrogen atom,

(2) a halogen atom,

(3) a C_{1-6} alkyl group,

(4) a phenyl group,

(5) a C_{3-8} cycloalkyl group, or

(6) a phenyl-C_{1-6} alkyl group; and

R^{41} and R^{51} are each independently

(1) a hydrogen atom, or

(2) a C_{1-6} alkyl group

group B:

(a) a halogen atom,

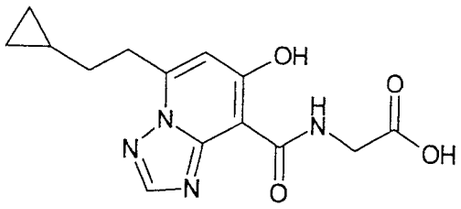
(b) a C_{1-6} alkyl group,

(c) a C_{3-8} cycloalkyl group,

(d) a cyano group, and

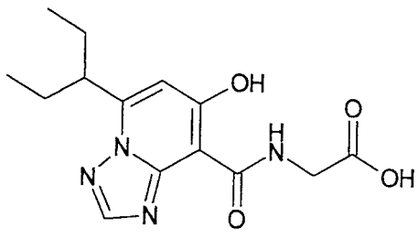
(e) a halo-C_{1-6} alkyl group.

15. A compound represented by the following formula:



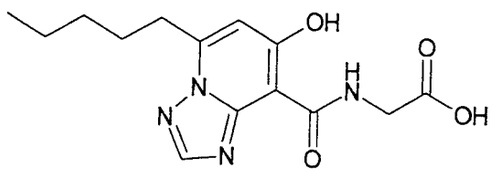
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

16. A compound represented by the following formula:



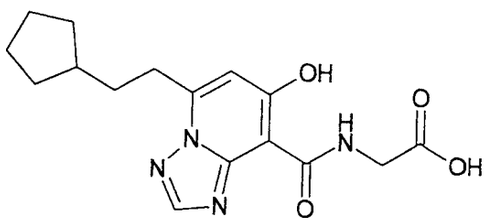
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

17. A compound represented by the following formula:



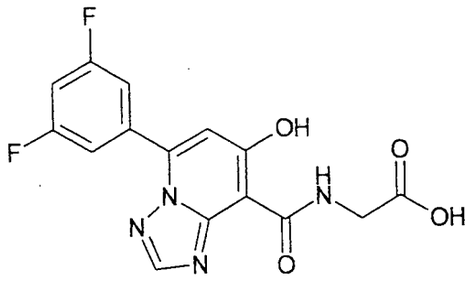
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

18. A compound represented by the following formula:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

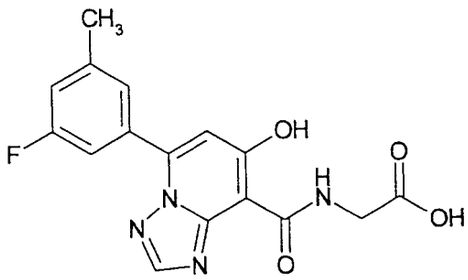
19. A compound represented by the following formula:



,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

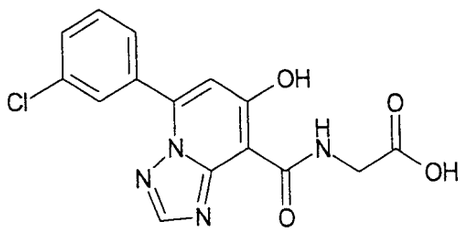
20. A compound represented by the following formula:



,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

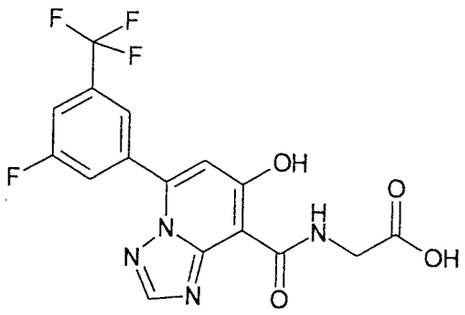
21. A compound represented by the following formula:



,

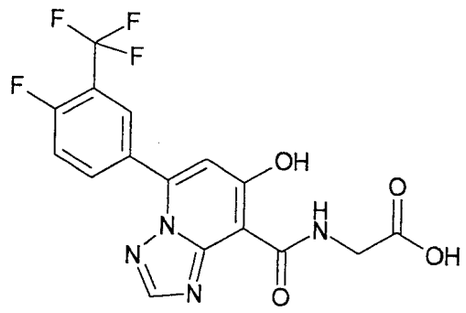
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

22. A compound represented by the following formula:



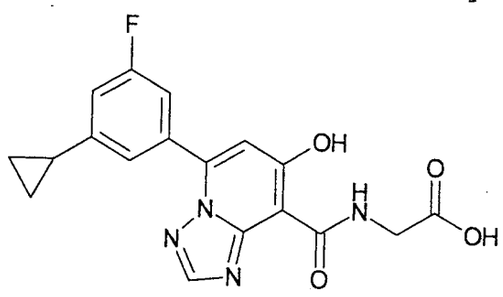
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

23. A compound represented by the following formula:



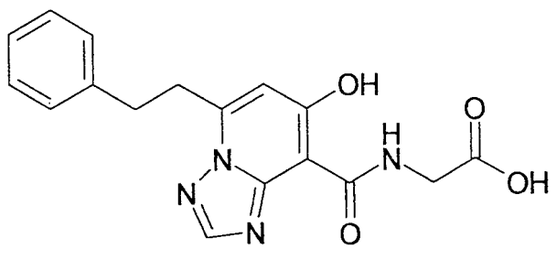
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

24. A compound represented by the following formula:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

25. A compound represented by the following formula:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

26. A pharmaceutical composition comprising the compound according to any one of claims 1 to 25, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

27. A prolyl hydroxylase inhibitor comprising the compound according to any one of claims 1 to 25, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

28. An erythropoietin production-inducing agent comprising the compound according to any one of claims 1 to 25, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

29. A therapeutic agent for anemia comprising the compound according to any one of claims 1 to 25, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

30. A therapeutic agent for renal anemia comprising the compound according to any one of claims 1 to 25, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof.

31. Use of the compound according to any one of claims 1 to 25, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof, for the production of a prolyl hydroxylase inhibitor.

32. Use of the compound according to any one of claims 1 to 25,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof, for the production of an erythropoietin production-inducing agent.

33. Use of the compound according to any one of claims 1 to 25, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof, for the production of a therapeutic agent for anemia.

34. Use of the compound according to any one of claims 1 to 25, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof, for the production of a therapeutic agent for renal anemia.

35. A method of inhibiting prolyl hydroxylase, comprising administering an effective amount of the compound according to any one of claims 1 to 25, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof to a mammal.

36. A method of inducing erythropoietin production, comprising administering an effective amount of the compound according to any one of claims 1 to 25, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof to a mammal.

37. A method of treating anemia, comprising administering an effective amount of the compound according to any one of claims 1 to 25, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof to a mammal.

38. A method of treating renal anemia, comprising administering an effective amount of the compound according to any one of claims 1 to 25, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof to a mammal.

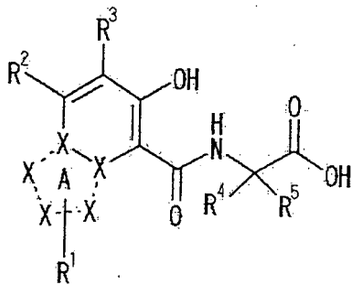
39. A commercial package comprising the pharmaceutical composition according to claim 26 and a written matter

associated therewith, the written matter stating that the pharmaceutical composition can or should be used for the treatment or prophylaxis of a disease selected from anemia and renal anemia.

40. A kit comprising the pharmaceutical composition according to claim 26 and a written matter associated therewith, the written matter stating that the pharmaceutical composition can or should be used for the treatment or prophylaxis of a disease selected from anemia and renal anemia.

Abstract

The present invention provides a triazolopyridine compound having a prolyl hydroxylase inhibitory action and an erythropoietin production-inducing ability. The present invention relates to a compound represented by the following formula [I]:



[I]

wherein each symbol is as defined in the specification, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof, as well as a prolyl hydroxylase inhibitor or erythropoietin production-inducing agent containing the compound. The compound of the present invention shows a prolyl hydroxylase inhibitory action and an erythropoietin production-inducing ability and is useful as a prophylactic or therapeutic agent for various diseases and pathologies (disorders) caused by decreased production of erythropoietin.

COMPUESTO TRIAZOLOPIRIDINA, Y SU ACCIÓN COMO INHIBIDOR DE PROLIL HIDROXILASA E INDUCTOR DE LA PRODUCCIÓN DE ERITROPOYETINA

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a un novedoso 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 INVENCIÓN

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 cardiaco 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 B_{12} 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 cardiaca 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 ingles 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 ubicuitiniza. Sin embargo, dado que la α-subunidad no está sujeta a la hidroxilación por PHD en bajas condiciones de oxígeno, no se ubicuitiniza 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 ubicuitinación 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 cardiacas 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 INVENCIÓN

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.

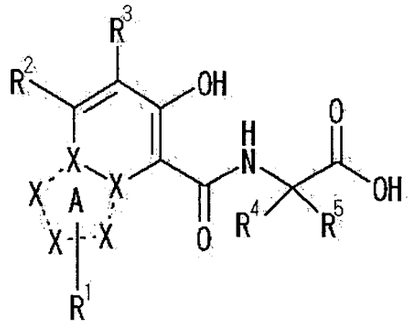
En consecuencia, la presente invención apunta a proveer un medicamento que tenga una acción inhibidora de la prolil hidroxilasa (PHD). Además, la presente invención apunta a proveer un medicamento que tenga la capacidad de inducir la producción de la EPO.

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.

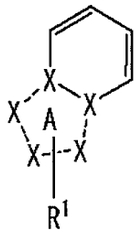
1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula [I] (en adelante denominado "el compuesto de la presente invención") o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.



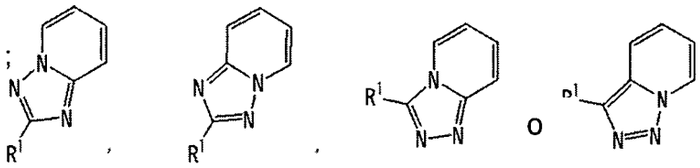
[I]

donde

la fórmula estructural parcial:



es un grupo representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:



R^1 es

(1) un átomo de hidrógeno,

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

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

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

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

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

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 siguiente grupo B,

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

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

grupo B:

(a) un átomo de halógeno;

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

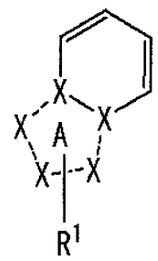
(c) un grupo cicloalquilo C_{3-8},

(d) un grupo ciano, y

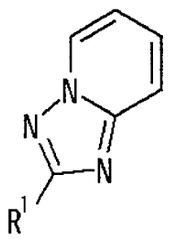
(e) un grupo alquilo C_{1-6}.

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

parcial:

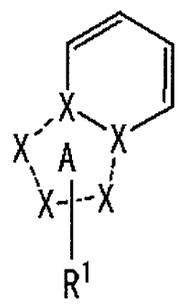


es un grupo representado por la siguiente fórmula

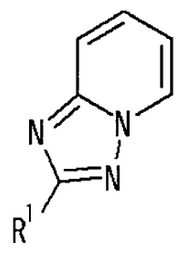


o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

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

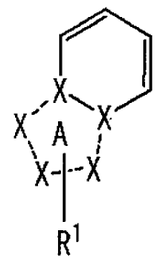


es un grupo representado por la siguiente fórmula

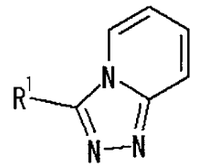


o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

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

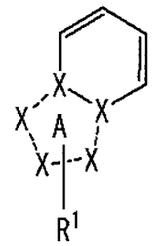


es un grupo representado por la siguiente fórmula

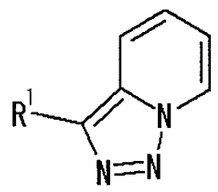


o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

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 arilo 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.

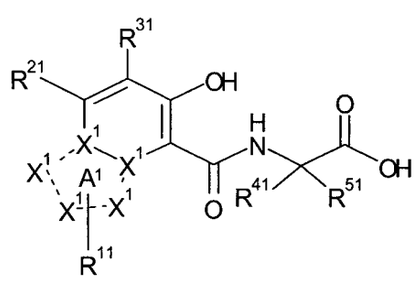
13. El compuesto que se describe en [12] anteriormente mencionado, donde R^2 es

(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),

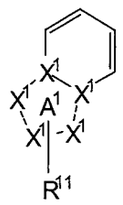
o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

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

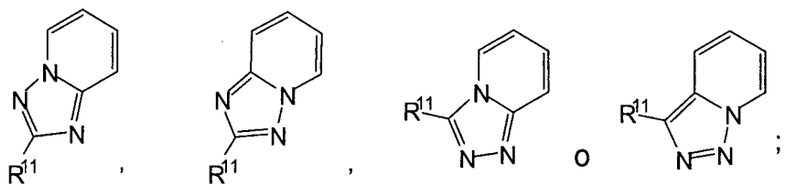


[I-1]

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},

(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 C_{3-8},

(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 C_{1-6} (donde fenilo está opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo B, o

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

R^{31} es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un átomo de halógeno,

(3) un grupo alquilo C_{1-6},

(4) un grupo fenilo,

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

(6) un grupo fenil-alquilo C_{1-6}, y

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

(1) un átomo de halógeno, o

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

grupo B:

(a) un átomo de halógeno;

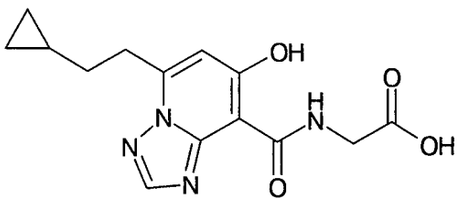
(b) un grupo alquilo C_{1-6},

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

(d) un grupo ciano, y

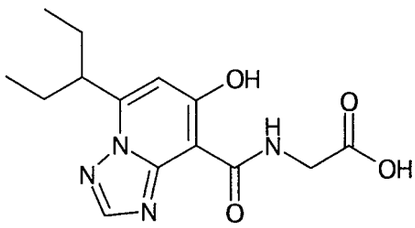
(e) un grupo alquilo C_{1-6}.

15. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



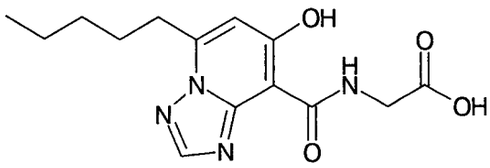
o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

16. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



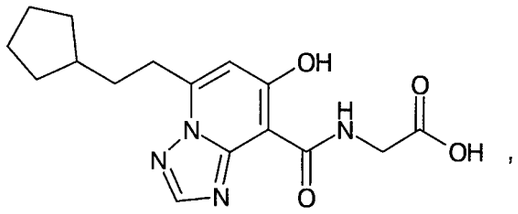
o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

17. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



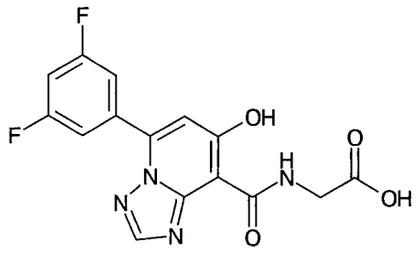
o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

18. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



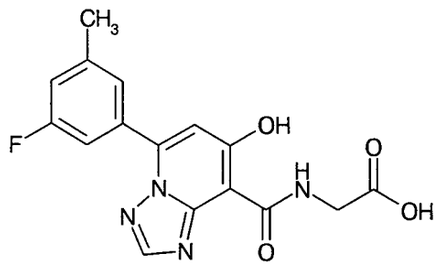
o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

19. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



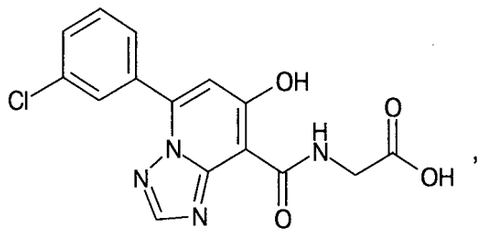
o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

20. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



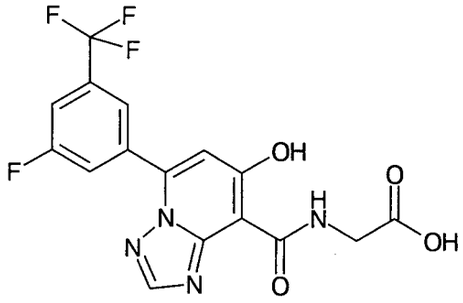
o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

21. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



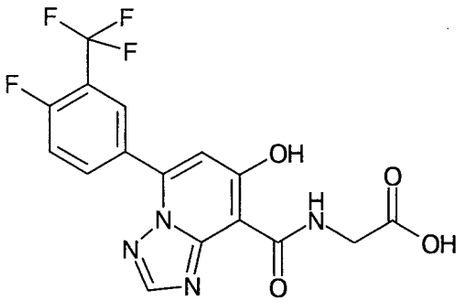
o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

22. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



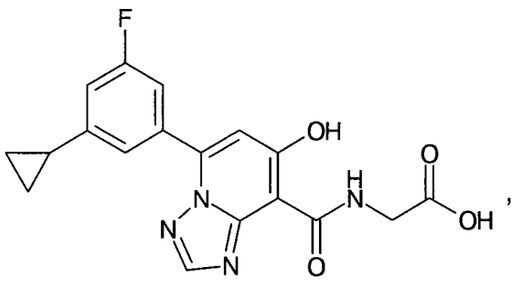
o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

23. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



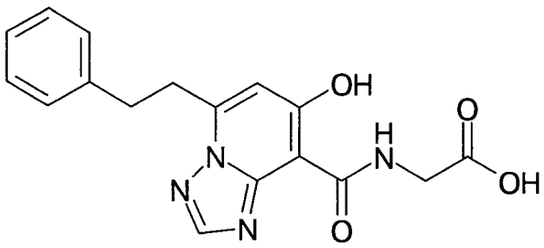
o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

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 INVENCIÓN

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 C_{1-10}" 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-etilpropilo, 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 C_{1-6}" 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 C_{1-10}" y que tiene un número de carbono de 1 a 6.

El "grupo alquilo C_{1-3}" 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 C_{6-14}" 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 azulenmetilo, 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 C_{3-8}" es un grupo cicloalquenilo que tiene un número de carbono de 3 a 8 y contiene al menos uno, preferentemente 1 o 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 group 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 ptalazinilo, 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 tetrahidroquinolilo, un grupo dihidrobenzofuranilo, un grupo dihidrobenzotienilo, un grupo dihidrobenzodioxinilo, un grupo indenotiazolilo, un grupo tetrahidrobenzotiazolilo, un grupo 5,7-dihidropirrolo[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 alquilo 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.

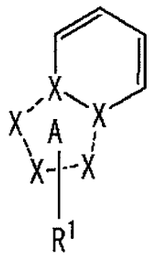
El "grupo cicloalquenilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con iguales o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo B" es el "grupo cicloalquenilo C_{3-8}" que se definió anteriormente, el cual está opcionalmente sustituido con iguales o diferentes 1 a 5 sustituyentes, e incluye el grupo cicloalquenilo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

anteriormente.

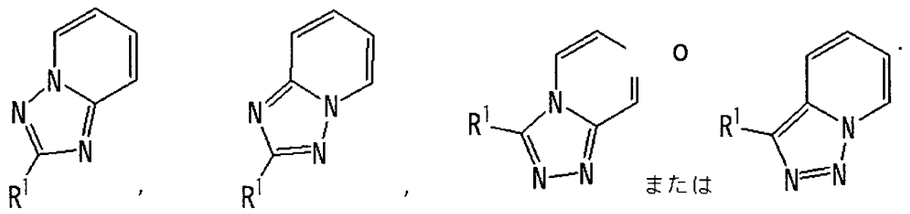
El "grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con iguales o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo B" es el "grupo heteroarilo" que se definió anteriormente el cual está opcionalmente sustituido con iguales o diferentes 1 a 5 sustituyentes, e incluye el grupo heteroarilo no sustituido.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

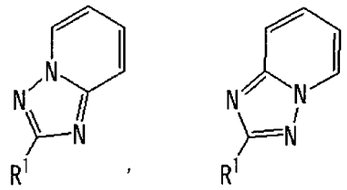
La fórmula estructural parcial:



es un grupo representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:

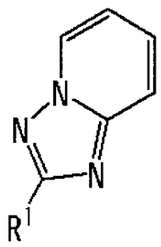


Como la fórmula estructural parcial, se prefieren los grupos representados por



y similares.

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



R^1 es

(1) un átomo de hidrógeno,

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

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

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

(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, 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^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}.

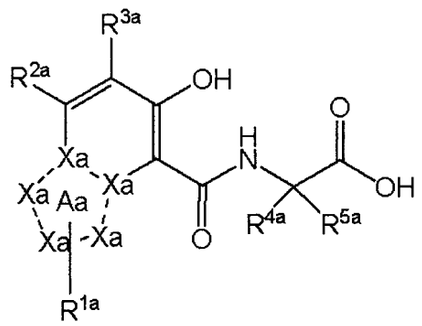
R^4 y R^5 son cada uno de ellos con preferencia independientemente

(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.

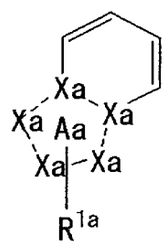
En la formula [I], un compuesto representado por la siguiente fórmula [Ia]



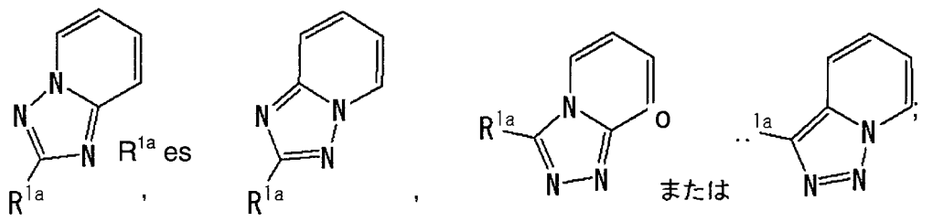
[Ia]

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)

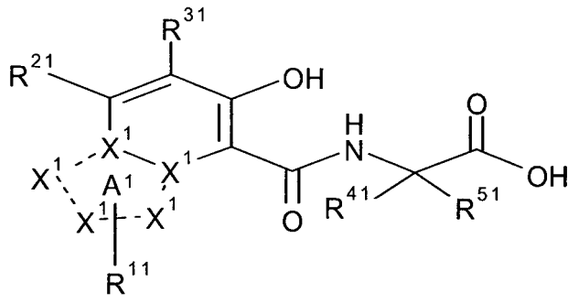
(el grupo cicloalquilo C_{3-8} está opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo B antes mencionado);

R^{3a} es un átomo de hidrógeno; y

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

es el más preferible.

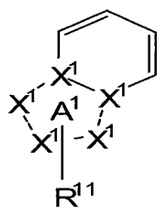
En otra modalidad de la presente invención, a partir de los compuestos representados por la fórmula [I], un compuesto representado por la siguiente fórmula [I-1]:



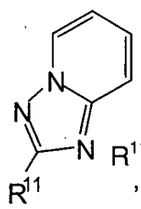
[I-1]

donde

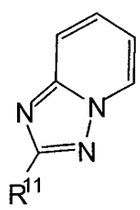
la fórmula estructural parcial:



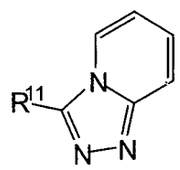
es un grupo representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:



R^{11} es

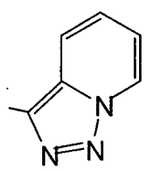


,



o

または



;

(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 halógeno, 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, acido 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, diciclohexilamina, 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, dimetilsufoxidato 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, ^{3}H, ^{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, solvolísis 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 pivaloílo, un grupo palmitoílo, un grupo benzoílo, un grupo 4-metilbenzoílo, un grupo dimetilcarbamoílo, 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-dietilcarbamoílmetilo, un grupo ftalidilo group 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 tetrahidrofuranilo, 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 arábiga, 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 arábiga, 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 parahidrobenzoato 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 colcrantes alimenticios (por ejemplo, colorante alimenticio rojo No. 2 o 3, colorante alimenticio amarillo No. 4 o 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 B_{12} 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 cardiaca 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 cardiacas 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.

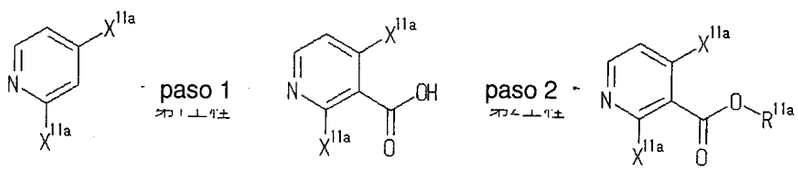
A continuación, los métodos de producción del compuesto de la presente invención o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo se explican específicamente. Sin embargo, ni que decir que la presente invención no está limitada a estos métodos de producción. Para la producción del compuesto 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.

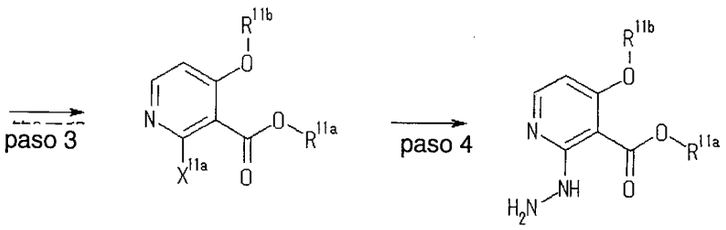
El compuesto obtenido en cada paso se puede purificar mediante un método convencional tal como destilación, recristalización cromatografía de columna y similares. En algunos casos, el compuesto se puede aplicar al próximo paso sin aislamiento y purificación.

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

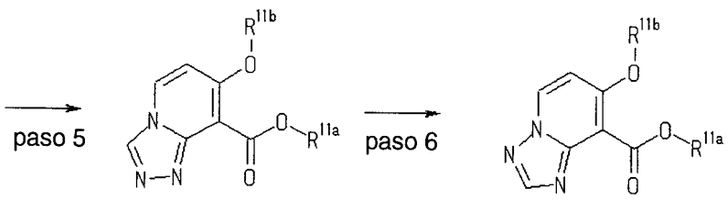
Método de producción I-1



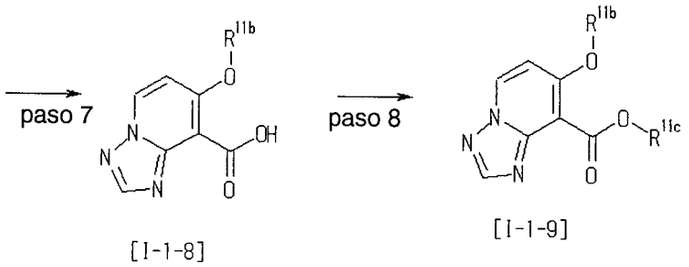
[I-1-1] [I-1-2] [I-1-3]



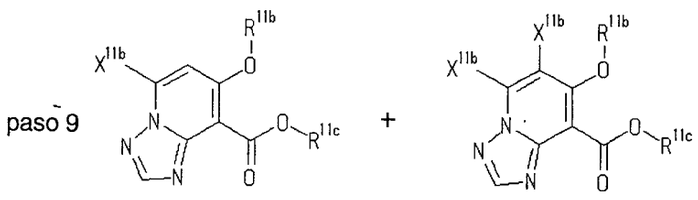
[I-1-4] [I-1-5]



[I-1-6] [I-1-7]



[I-1-8] [I-1-9]



[I-1-10] [I-1-11]

donde R^{11a} y R^{11c} 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^{11b} 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, 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-toluenosulfoniloxi, un grupo metanosulfoniloxi, un grupo trifluorometanosulfoniloxi, 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-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 termperatura 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 redisposición 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

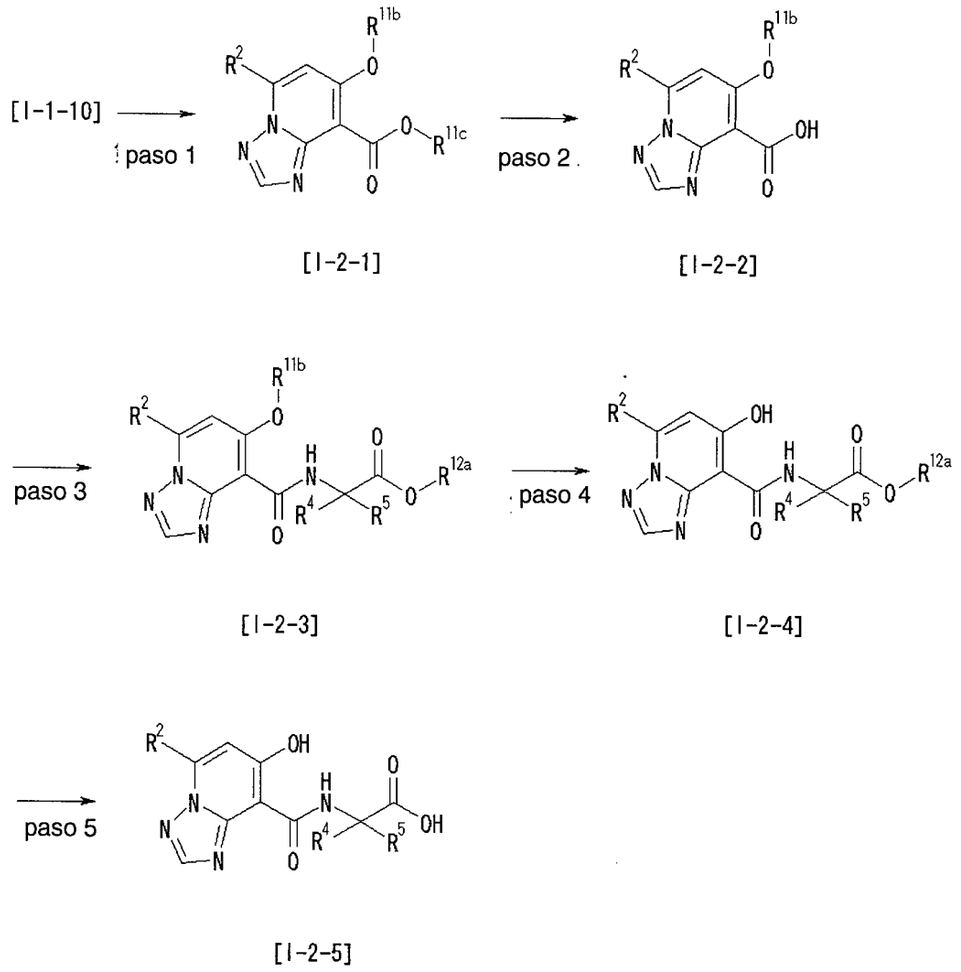
El paso 7 y el paso 8 se pueden omitir. En este caso, $R^{11a}=R^{11c}$

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 termperatura 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



[I-2-1] [I-2-2] [I-2-3] [I-2-4] [I-2-5]

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 [1-2-1] a [1-2-4] 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 diciclohexilcarbodiimida, 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.

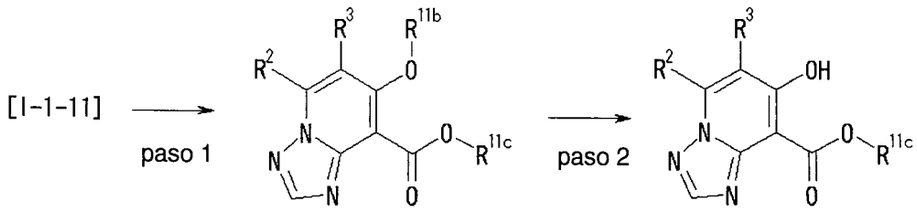
Paso 4

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.

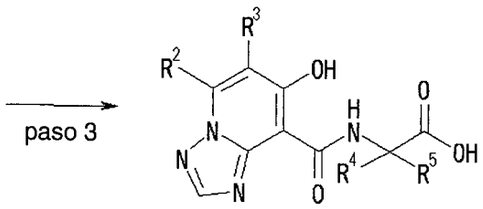
Paso 5

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



[I-3-1] [I-3-2]



[I-3-3]

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.

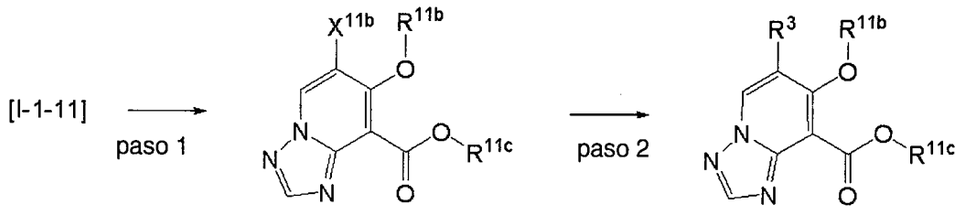
Paso 2

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



[I-4-1] [I-4-2] [I-4-3] [I-4-4]

donde incluso cuando R^3 de [I-4-2] y [I-4-3] 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.

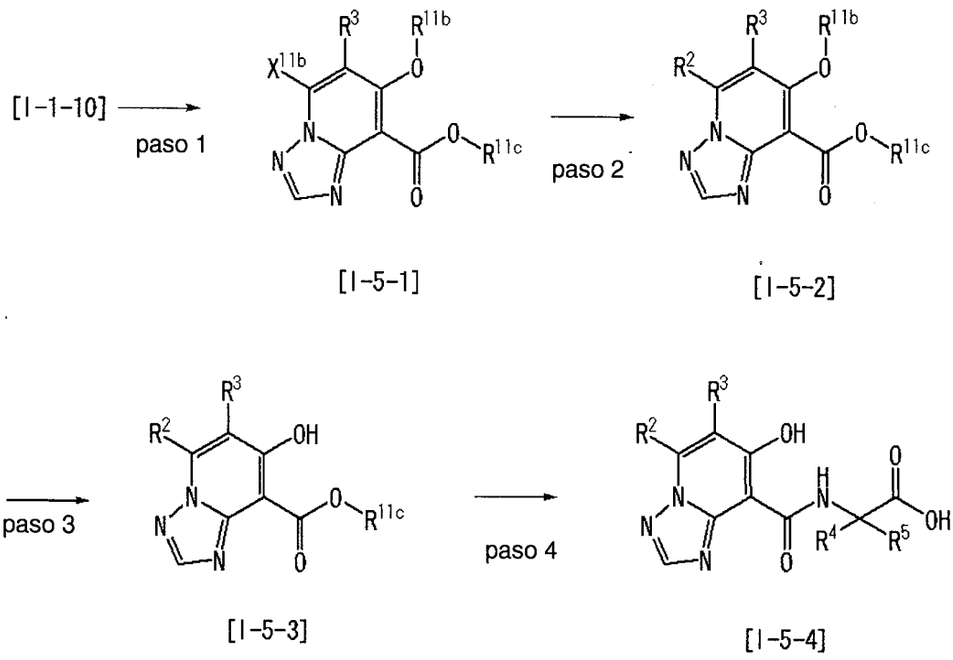
Paso 3

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-butillitio, litio hexametil disilazida, bis(trimetilsilil)amida de sodio, hexametil disilazida de potasio,

diisopropilamida de litio, ter-butóxido 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.

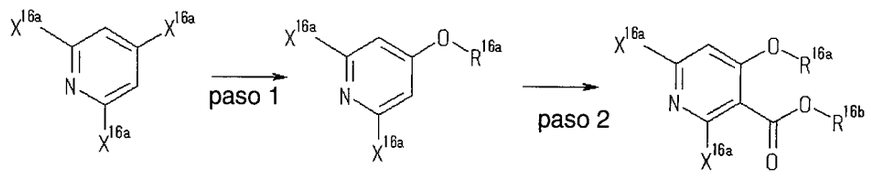
Paso 3

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.

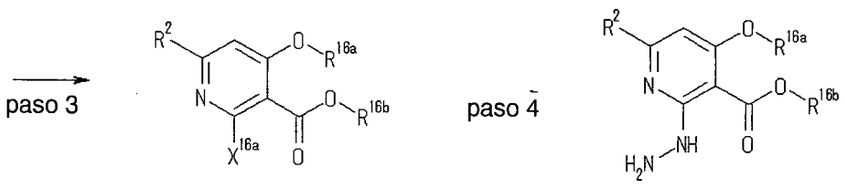
Paso 4

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.

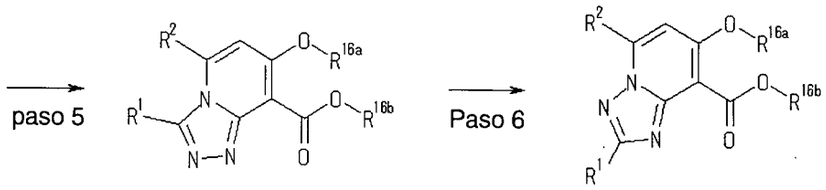
Método de producción I-6



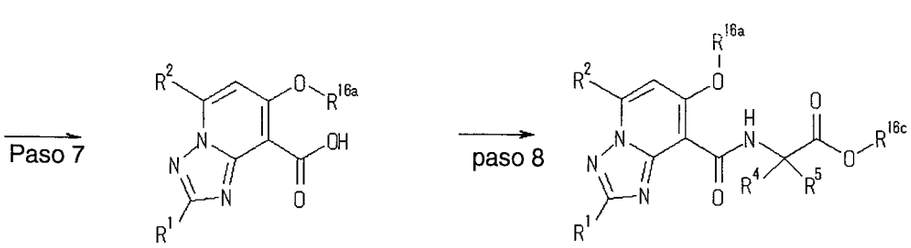
[I-6-1] [I-6-2] [I-6-3]



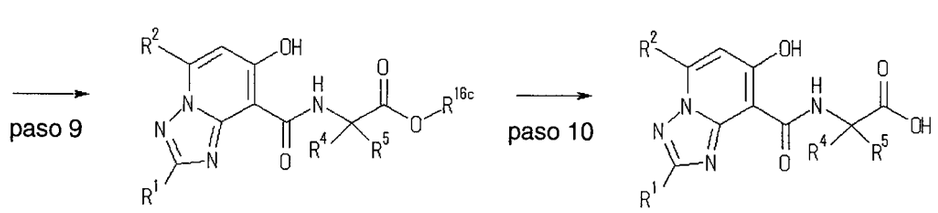
[I-6-4] [I-6-5]



[I-6-6] [I-6-7]



[I-6-8] [I-6-9]



[I-6-10] [I-6-11]

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 ter-butilo 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-toluenosulfoniloxi, un grupo metanosulfoniloxi, un grupo trifluorometanosulfoniloxi, 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 $H_2NC(R^4)(R^5)COOR^{16c}$ de la misma manera que en el método de producción I-2, paso 3.

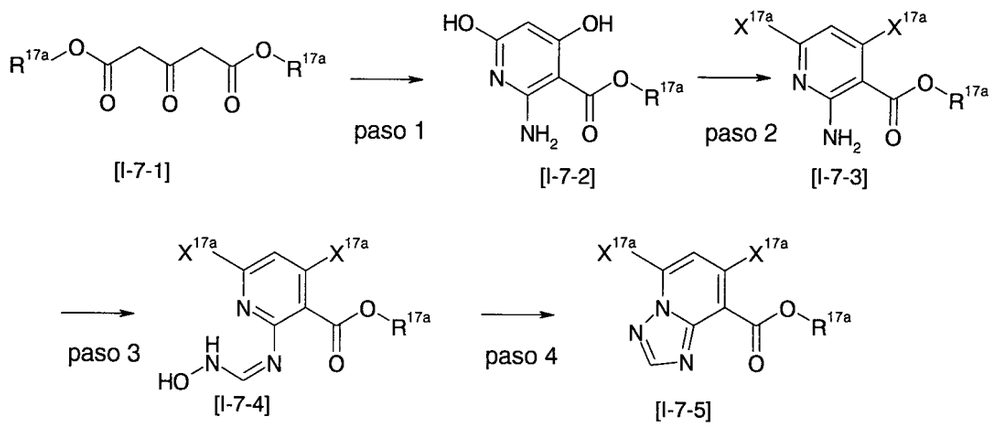
Paso 9

El compuesto [I-6-10] se puede obtener removiendo el grupo protector hidroxilo R^{16a} 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



[I-7-1] [I-7-2] [I-7-3] [I-7-4] [I-7-5]

donde R^{17a} es un grupo protector carboxilo tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo bencilo, un grupo ter-butilo y similares, X^{17a} 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-toluenosulfoniloxi, un grupo metanosulfoniloxi, un grupo trifluorometanosulfoniloxi, 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 acetilacetonato de níquel (II) y similar en condiciones de baja temperatura hasta calentamiento en hexano, acetato de tilo, cloroformo, cloruro de metileno, tolueno, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 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, oxicloruro 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, tetrahidrofurano, 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.

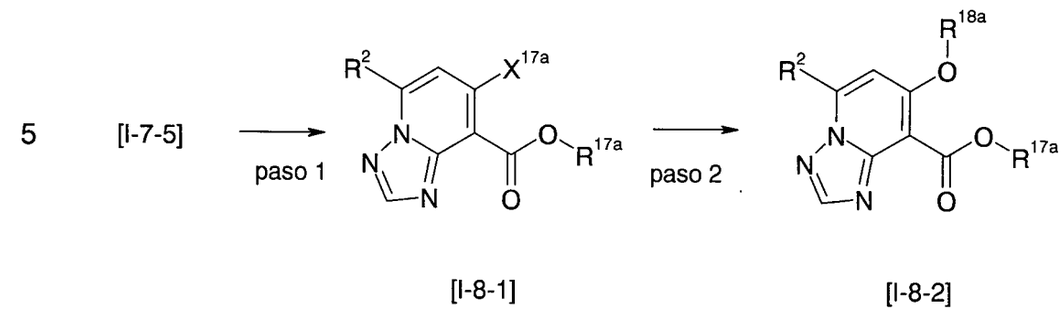
Paso 3

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.

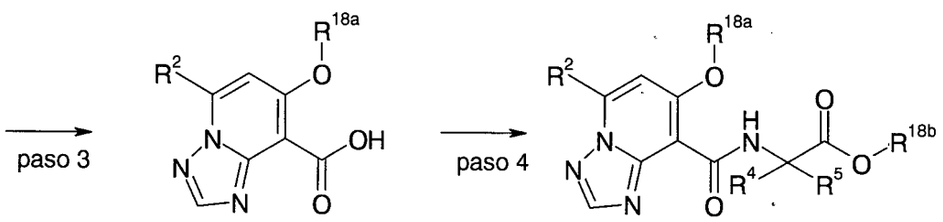
Paso 4

El compuesto [I-7-5] se puede obtener sometiendo el compuesto [I-7-4] a una reacción deshidratante utilizando ácido polifosfórico, cloruro de tionilo, oxicloruro 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.

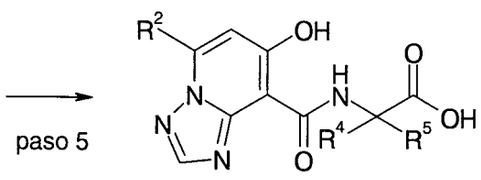
Método de producción I-8



[I-8-1] [I-8-2]



[I-8-3] [I-8-4]



[I-8-5]

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-butillitio, 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

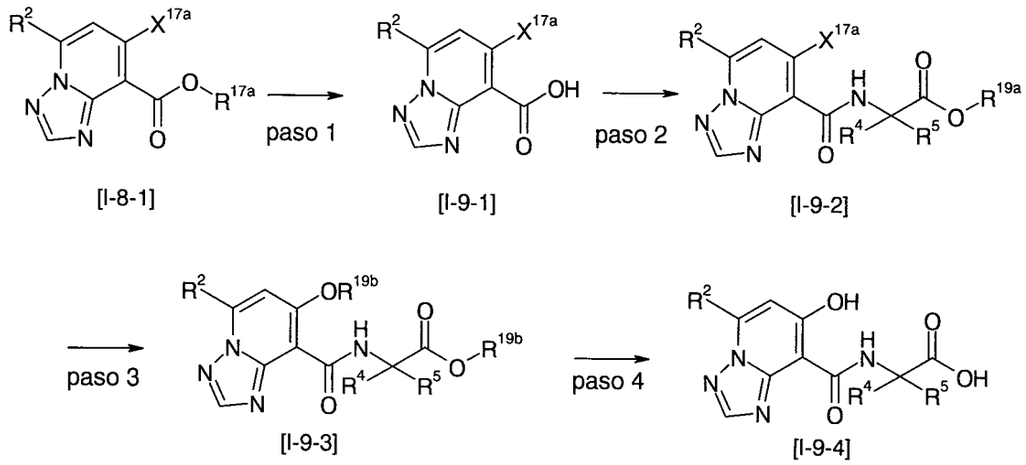
El compuesto [I-8-4] se puede obtener condensando el compuesto [I-8-3] con un derivado de glicina representado por $H_2NC(R^4)(R^5)COOR^{18b}$ de la misma manera que en el método de producción I-2, paso 3.

Paso 5

El compuesto [I-8-5] se puede obtener removiendo el grupo protector hidroxilo R^{18a} y el grupo protector carboxilo R^{18b} del compuesto [I-8-4] de acuerdo con un método convencional. Por ejemplo, cuando R^{18a} es un grupo metilo y R^{18b} 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



[I-8-1] [I-9-1] [I-9-2]

[I-9-3] [I-9-4]

donde R^{19a} 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

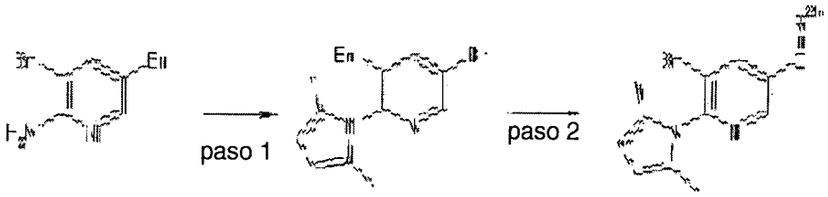
El compuesto [I-9-3] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [I-9-2] con una base. Por ejemplo, cuando R^{19b} es sodio, el compuesto [I-9-3] se puede producir haciendo reaccionar el compuesto [I-9-2] con hidróxido de sodio en condiciones de temperatura ambiente hasta calentamiento en dimetil sulfóxido, N,N-dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, tolueno,

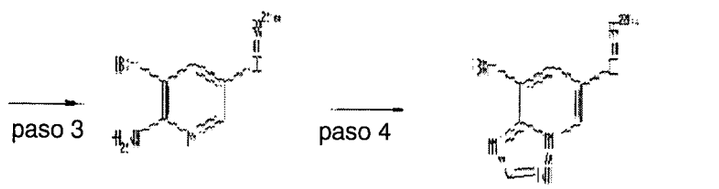
metanol, etanol, 2-propanol, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, agua y similares solos o una mezcla de solvente de los mismos.

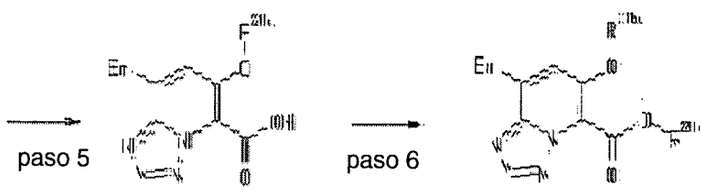
Paso 4

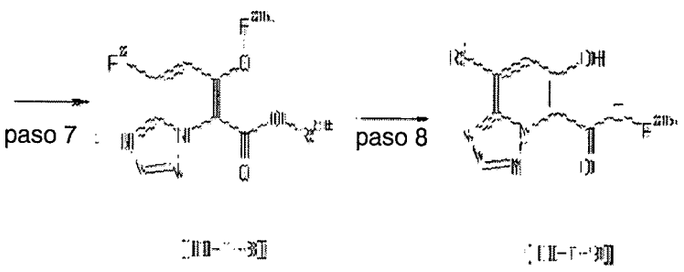
El compuesto [I-9-4] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [I-9-3] con un ácido tales como ácido acético, p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, y similares en condiciones de temperatura baja hasta calentamiento 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.

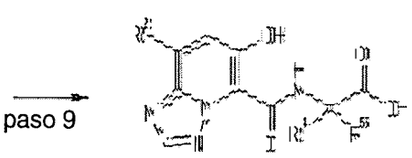
Método de producción II-1











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

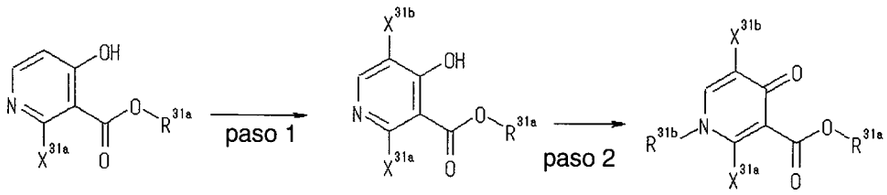
El compuesto [II-1-9] se puede obtener por la desprotección del grupo protector hidroxilo R^{21a} del compuesto [II-1-8] de la misma manera que en el método de producción I-2, paso 4.

Paso 9

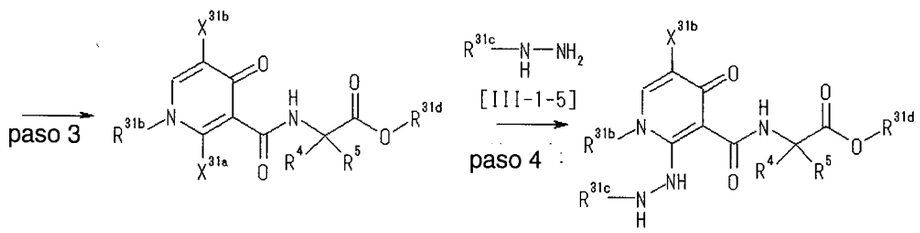
El compuesto [II-1-10] se puede obtener a partir del compuesto [II-1-9] de la misma manera que en el método de producción I-3, paso 3.

En este método de producción, un método de producción cuando R^1 es un átomo de hidrógeno ha sido descripto. 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.

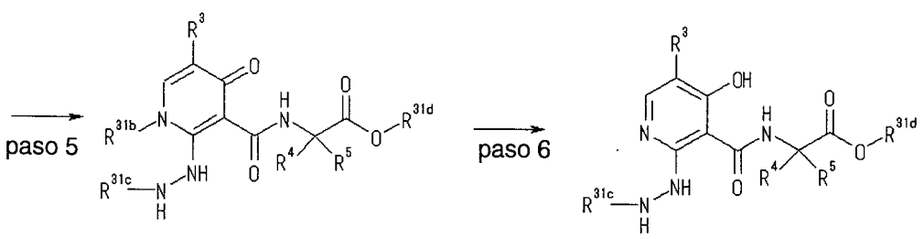
Método de producción III-1



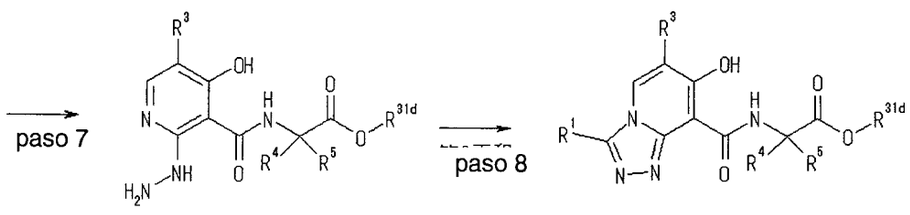
[III-1-1] [III-1-2] [III-1-3]



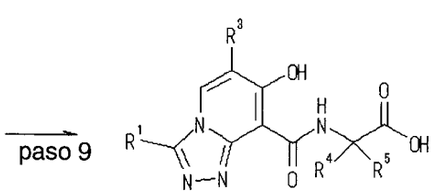
[III-1-4] [III-1-6]



[III-1-7] [III-1-8]



[III-1-9] [III-1-10]



[III-1-11]

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 benciloxicarbonilo, 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-toluenosulfoniloxi, un grupo metanosulfoniloxi, un grupo trifluorometanosulfoniloxi 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-butóxido 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.

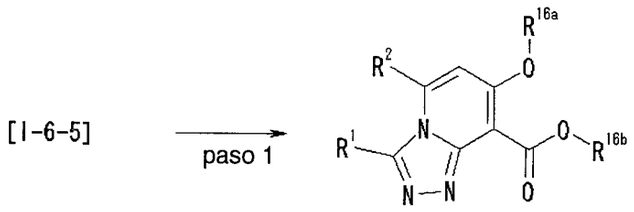
Paso 8

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.

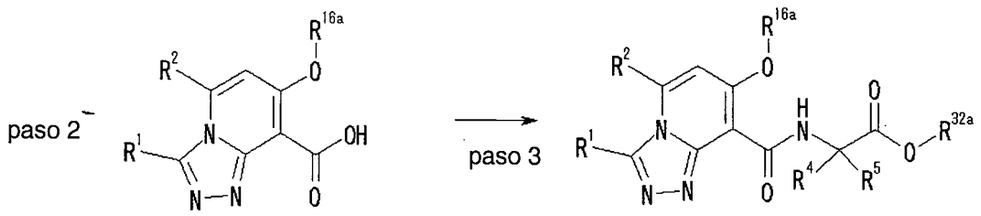
Paso 9

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.

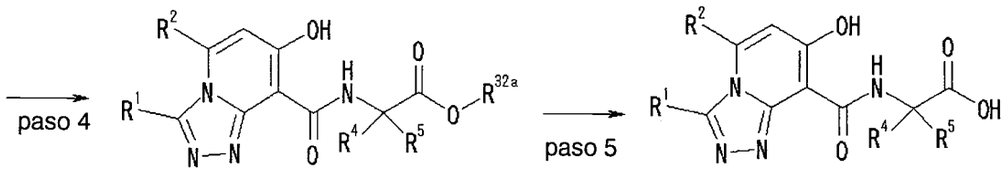
Método de producción III-2



[I-6-5] paso 1 [III-2-1]



paso 2 [III-2-2] paso 3 [III-2-3]



paso 4 [III-2-4] paso 5 [III-2-5]

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 $H_2NC(R^4)(R^5)COOR^{32a}$ de la misma manera que en el método de producción I-2, paso 3.

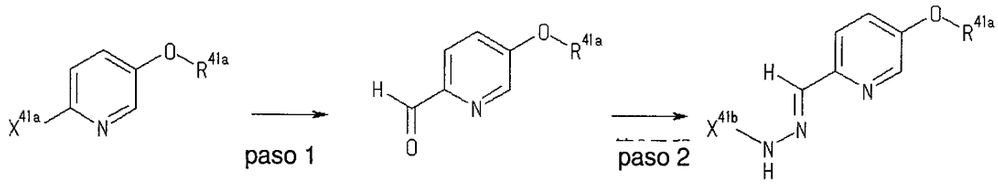
Paso 4

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.

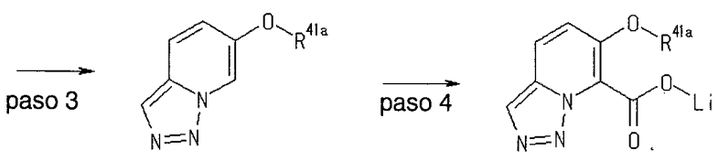
Paso 5

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.

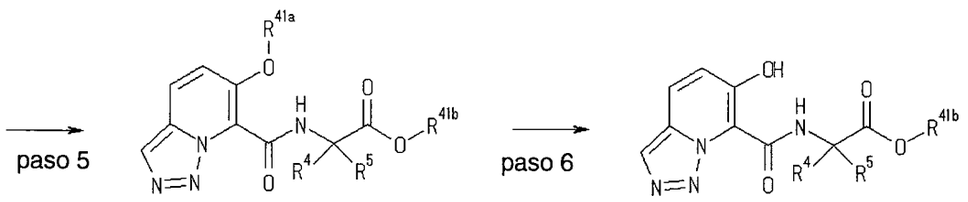
Método de producción IV-1



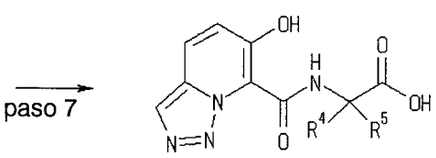
[IV-1-1] [IV-1-2] [IV-1-3]



[IV-1-4] [IV-1-5]



[IV-1-6] [IV-1-7]



[IV-1-8]

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-toluenosulfoniloxi, un grupo metanosulfoniloxi, un grupo trifluorometanosulfoniloxi, 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 termperatura 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 [IVI-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 descripto. 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.

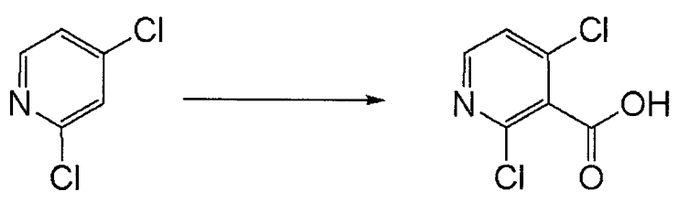
EJEMPLOS

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

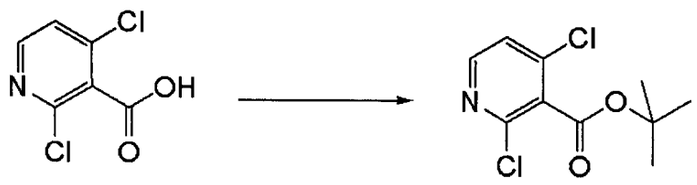


En una corriente de nitrógeno, se agregaron diisopropilamina (198 ml) y

tetrahidrofurano (1000 ml), y n-butillitio (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%).

^{1}H-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).

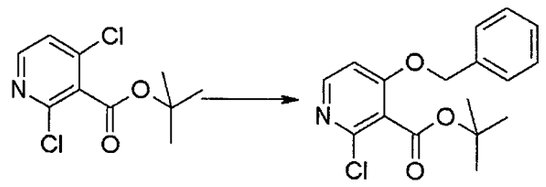
Paso 1-2



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.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.63 (9H, s), 7.31 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.31 (1H, d, J = 5.2 Hz).

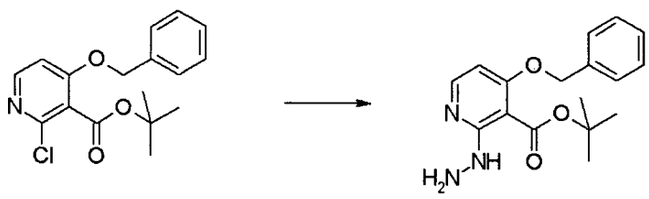
Paso 1-3



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).

^{1}H-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

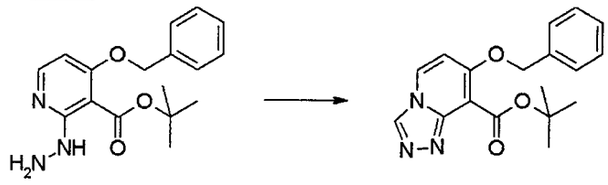


El compuesto (167 g) que se obtuvo en el paso 1-3, monohidrato de hidrazina (127 ml) y 1,4-dioxano (1200 ml) se mezclaron, y la mezcla de reacción se agitó a 94°C durante 17 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó acetato de etilo (1700 ml), y la mezcla se lavó sucesivamente con 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.

^{1}H-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).

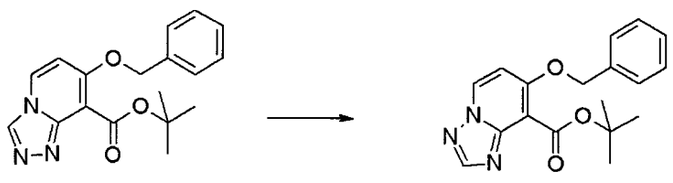
Paso 1-5



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%).

^{1}H-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

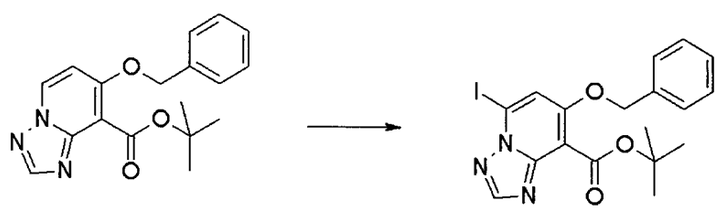


El compuesto (200 g) que se obtuvo en el paso 1-5 y acetato de etilo (600 ml) se mezclaron, se agregó morfolina (160 ml) y la mezcla se agitó a 74°C durante 3 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y se agregó agua (600 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (400 ml), 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 esquema antes mencionado (194 g, 97%).

^{1}H-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).

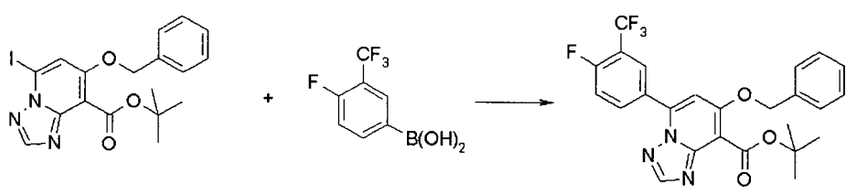
Paso 1-7



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%).

^{1}H-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

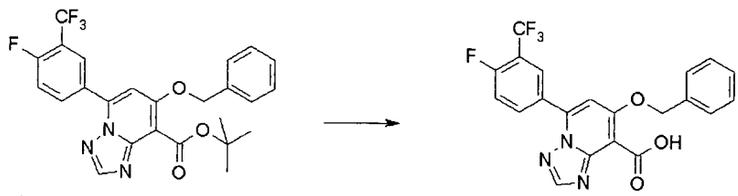


El compuesto (60 g) que se obtuvo en el paso 1-7, ácido 4-fluoro-3-(trifluorometil)fenilborónico (29 g), complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)

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%).

^{1}H-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).

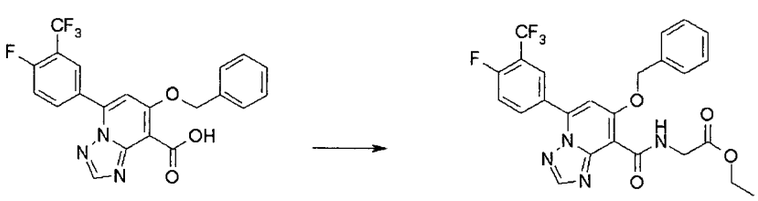
Paso 1-9



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}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).

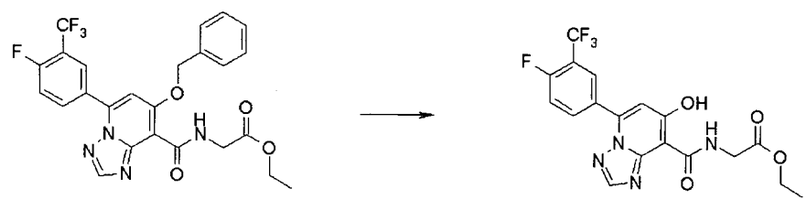
Paso 1-10



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}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).

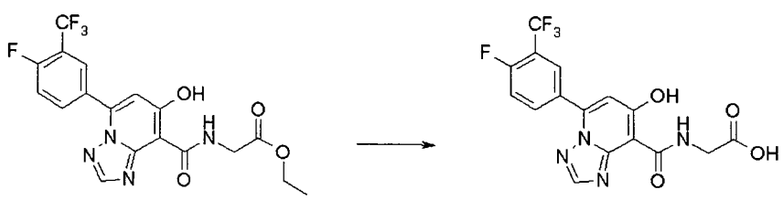
Paso 1-11



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%).

^{1}H-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%).

^{1}H-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).

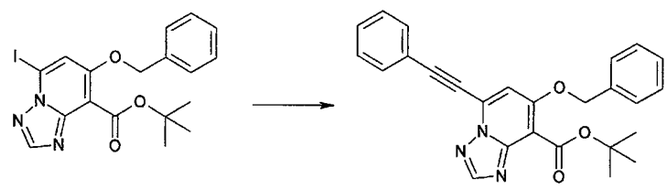
El compuesto combinado se convirtió en clorhidrato de acuerdo con un método convencional para dar el compuesto del Ejemplo 1.

^{1}H-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

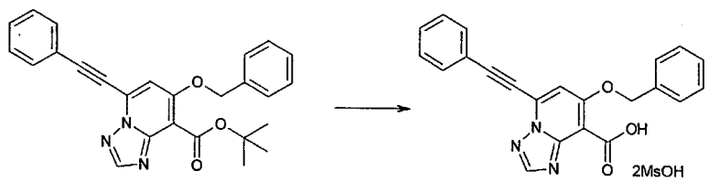


El compuesto (5.00 g) que se obtuvo en el paso 1-7, tolueno (35 ml) y fenilacetileno (1.34 ml) se mezclaron, y se agregaron bis(trifenilfosfina)paladio dicloruro (0.233 g), yoduro de cobre (0.063 g) y trietilamina (1.85 ml) sucesivamente con enfriamiento en hielo. Después de agitar a temperatura ambiente 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%).

^{1}H-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).

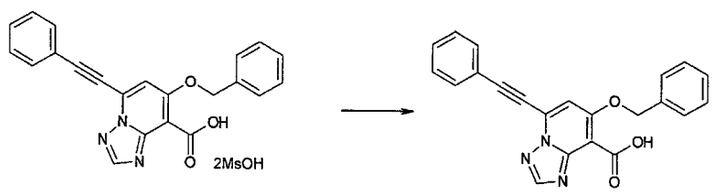
Paso 2-2



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 ara dar el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (4.94 g, 98%).

^{1}H-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).

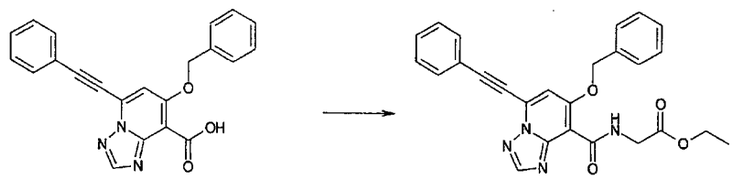
Paso 2-3



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%).

^{1}H-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).

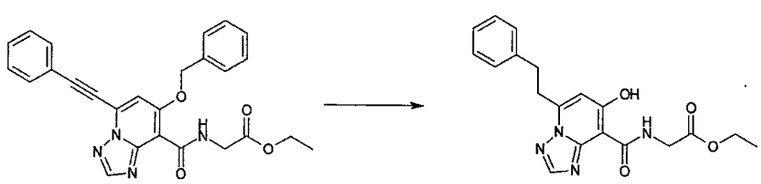
Paso 2-4



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%).

^{1}H-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).

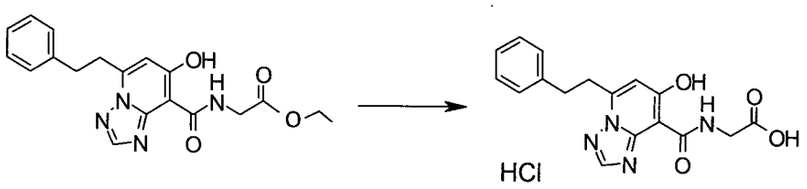
Paso 2-5



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%).

^{1}H-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



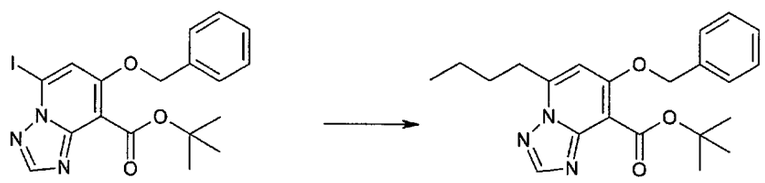
El compuesto (2.28 g) que se obtuvo en el paso 2-5 se hidrolizó mediante un método similar al del paso 1-12, y el compuesto obtenido se convirtió en clorhidrato de acuerdo con un método convencional para dar el compuesto del título (2.16 g).

1H-RMN (DMSO-D6) 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

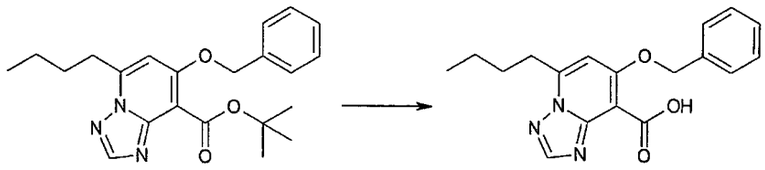
Paso 3-1



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%).

^{1}H-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).

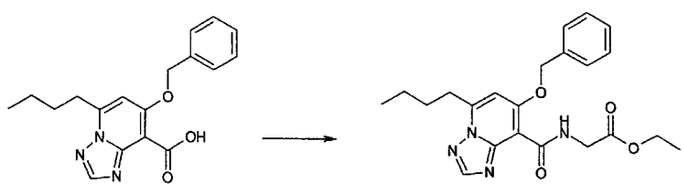
Paso 3-2



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).

^{1}H-RMN (DMSO-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).

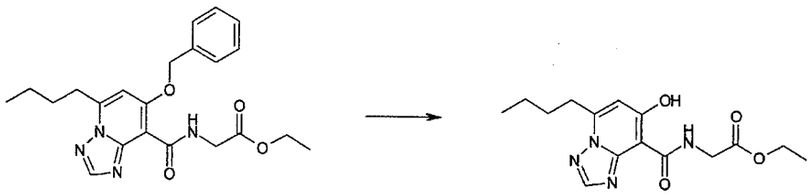
Paso 3-3



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%).

^{1}H-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}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).

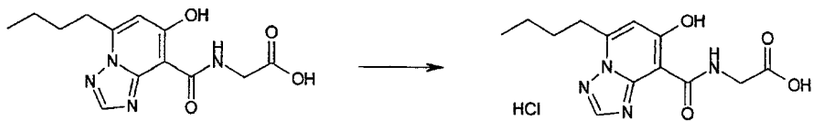
Paso 3-5



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}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

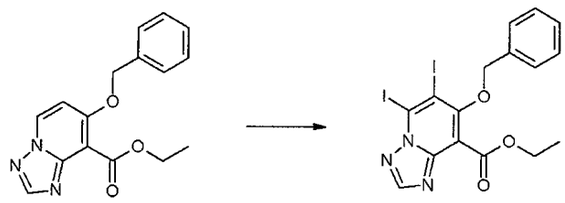
presión reducida. Al residuo se agregó una mezcla de solución (100 ml) de éter dietílico/hexano = 1/2 y la mezcla se agitó durante 30 min. El sólido se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (4.88 g, 96%).

^{1}H-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

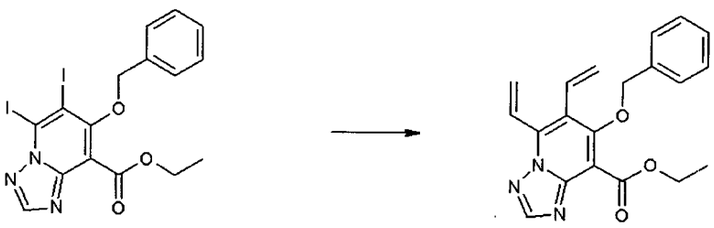
Paso 4-1



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%).

^{1}H-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).

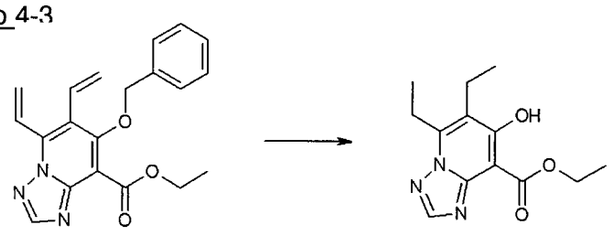
Paso 4-2



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.

^{1}H-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, 1.2Hz), 7.14 (dd, 1H, J = 17.7, 11.5 Hz), 7.35-7.44 (m, 5H), 8.37 (s, 1H).

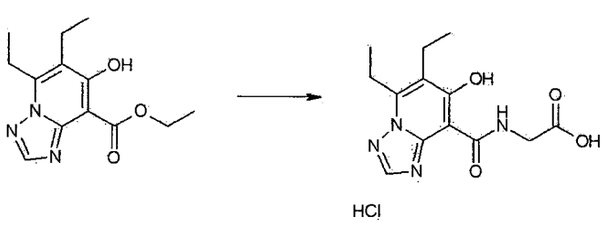
Paso 4-3



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.

^{1}H-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



El compuesto (0.020 g) que se obtuvo en el paso 4-3 y 2-metoxietanol (2

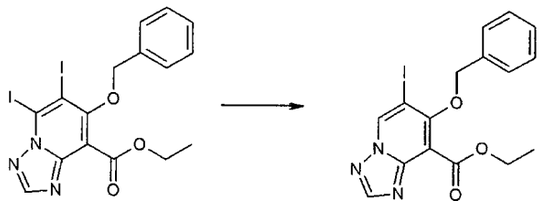
ml) se mezclaron, y se agregó sal de glicina sódica (0.030 g). Después de agitar a 130°C durante 1.5 horas, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregaron ácido clorhídrico 1N (0.34 ml) y agua (10 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó. El precipitado se recolectó por filtración y se secó a presión reducida. Al sólido obtenido se agregaron acetato de etilo (1 ml) y ácido clorhídrico 4N-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%).

^{1}H-RMN (DMSO-D6) 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

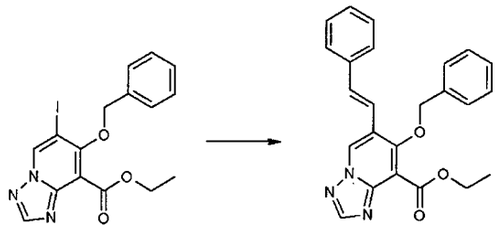
Paso 5-1



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-butilestaño 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%).

^{1}H-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).

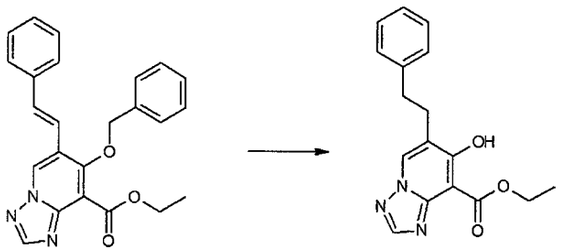
Paso 5-2



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.

^{1}H-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.

^{1}H-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).

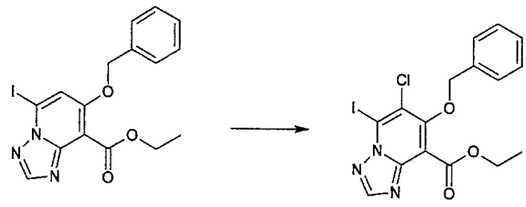
El compuesto que se obtuvo en este paso se convirtió en clorhidrato de la misma manera que en el Ejemplo 4, paso 4-4 y de acuerdo con un método convencional para dar el compuesto del título.

1H-RMN (DMSO-D6) 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

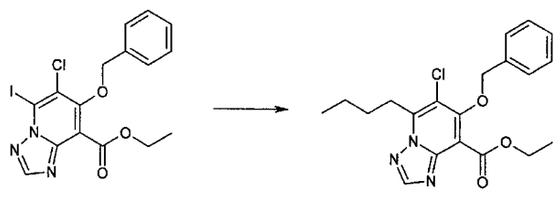
Producción de clorhidrato del ácido [(5-butil-6-cloro-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético

Paso 6-1



El compuesto (200 mg) que se obtuvo mediante un método similar al Ejemplo 4, paso 4-1, hexacloroetano (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.

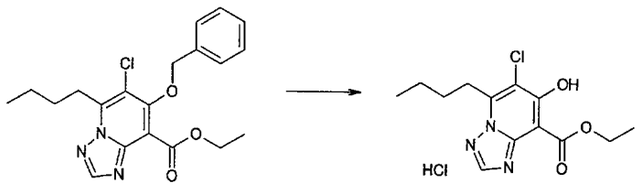
Paso 6-2



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.

^{1}H-RMN (DMSO-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).

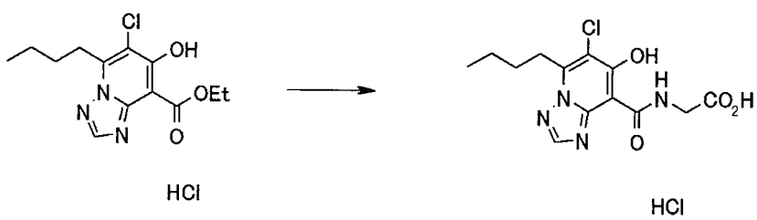
Paso 6-3



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 4N-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%).

^{1}H-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



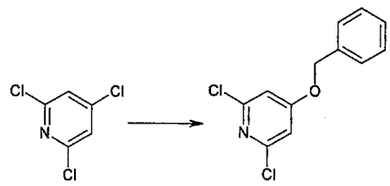
De la misma manera que en el Ejemplo 4, paso 4-4, el compuesto que se describió en el esquema antes mencionado (48 mg, 88%) se obtuvo a partir del compuesto (50 mg) que se obtuvo en el paso 6-3.

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

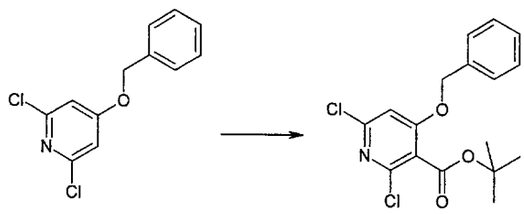
Paso 7-1



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}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 5.11 (s, 2H), 6.86 (s, 2H), 7.36-7.46 (m, 5H).

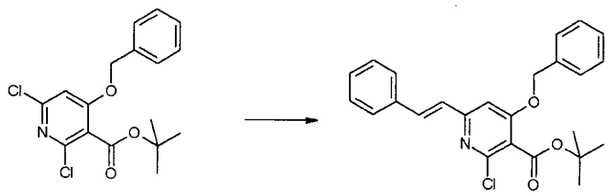
Paso 7-2



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-butil-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}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.53 (s, 9H), 5.11 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.32-7.46 (m, 5H).

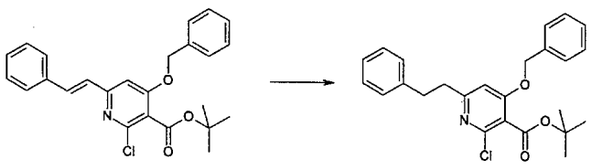
Paso 7-3



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}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).

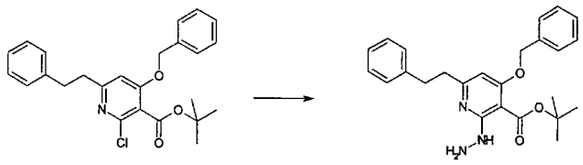
Paso 7-4



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 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}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).

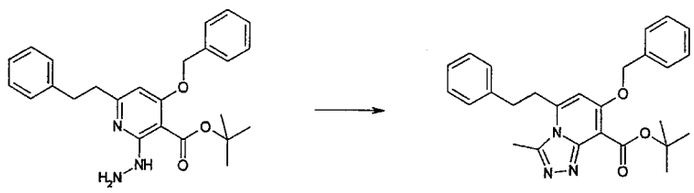
Paso 7-5



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}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.39 (s, 9H), 2.92 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 3.03 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 4.05 (br s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 7.16-7.43 (m, 10H), 8.10 (s, 1H).

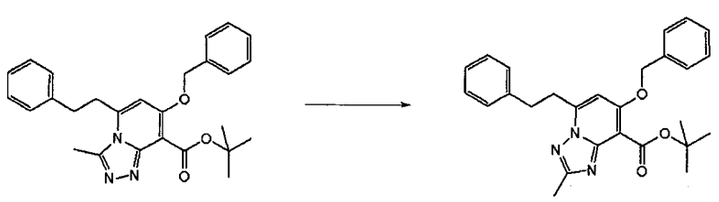
Paso 7-6



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%).

^{1}H-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).

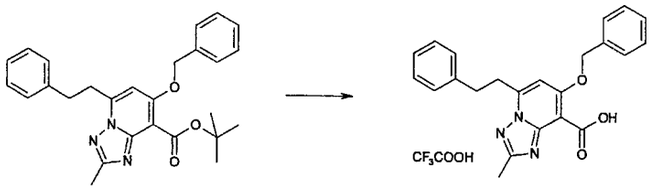
Paso 7-7



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.

^{1}H-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.

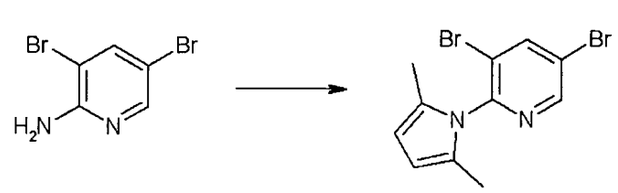
El compuesto que se obtuvo en este paso se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1, paso 1-10 a paso 1-12, y el compuesto obtenido se convirtió en clorhidrato mediante un método convencional para dar el compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-D6) 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

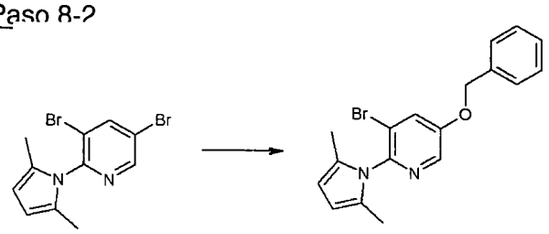
Paso 8-1



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}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).

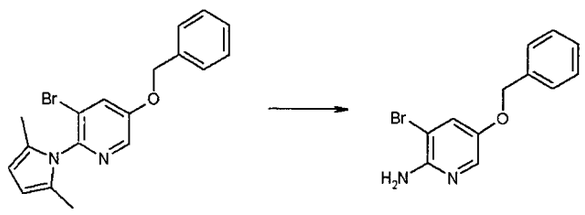
Paso 8-2



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}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

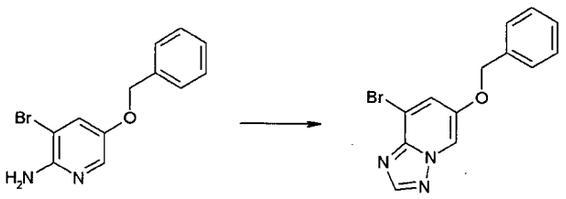


El compuesto (58.4 g) que se obtuvo en el paso 8-2, cloruro de hidroxilamonio (233 g), etanol (600 ml) y agua (350 ml) se mezclaron. A esta mezcla se agregó gota a gota a temperatura ambiente trietilamina (46 ml), se agregó etanol (100 ml) y la mezcla se calentó bajo reflujo en una temperatura de baño 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 8N (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}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).

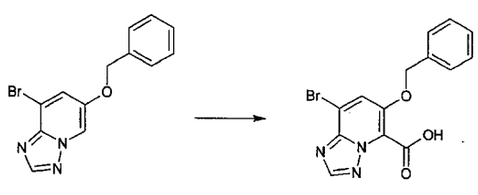
Paso 8-4



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}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).

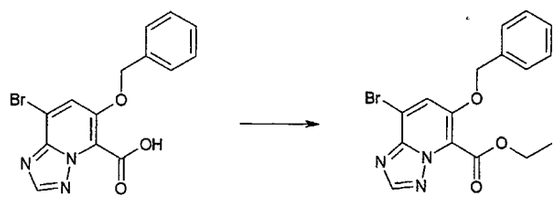
Paso 8-5



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}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 5.33 (s, 2H), 7.31-7.49 (m, 5H), 8.37 (s, 1H), 8.56 (s, 1H).

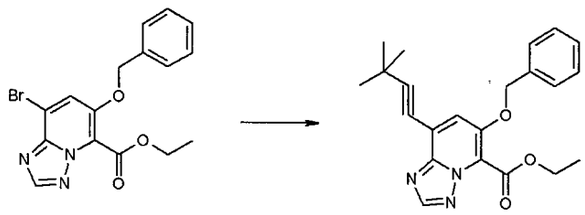
Paso 8-6



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%).

^{1}H-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).

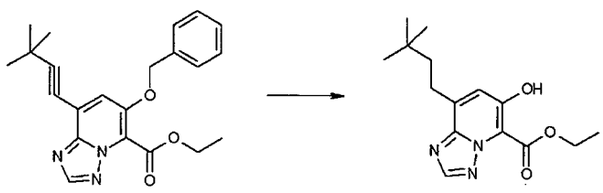
Paso 8-7



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%).

000321

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.

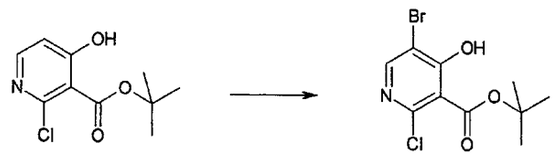
De la misma manera que en el Ejemplo 4, paso 4-4, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto obtenido en este paso.

^{1}H-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

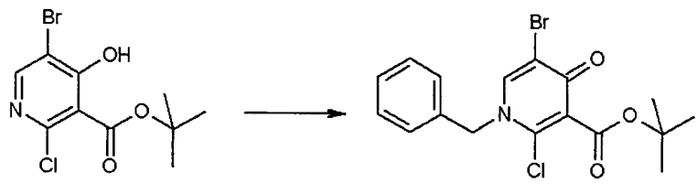
Paso 9-1



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}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.66 (9H, s), 8.39 (1H, s), 12.77 (1H, s).

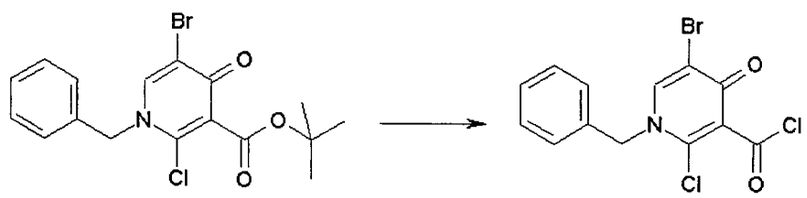
Paso 9-2



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%).

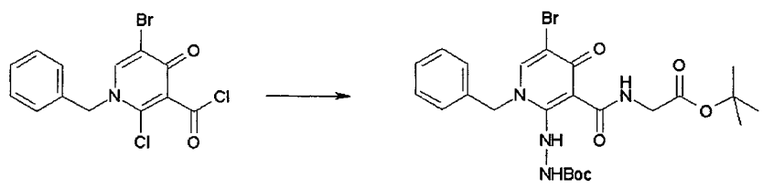
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.58 (9H, s), 5.21 (2H, s), 7.19-7.21 (2H, m), 7.37-7.46 (3H,m), 7.76 (1H, s).

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%).

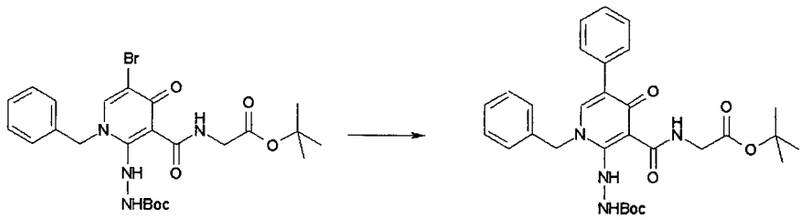
Paso 9-4



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%).

^{1}H-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).

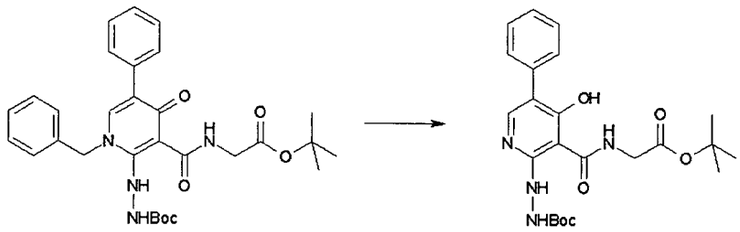
Paso 9-5



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.

^{1}H-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).

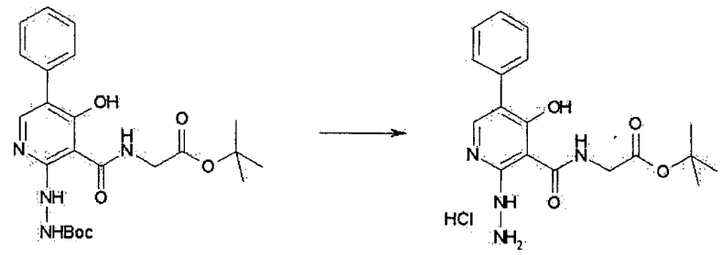
Paso 9-6



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.

^{1}H-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).

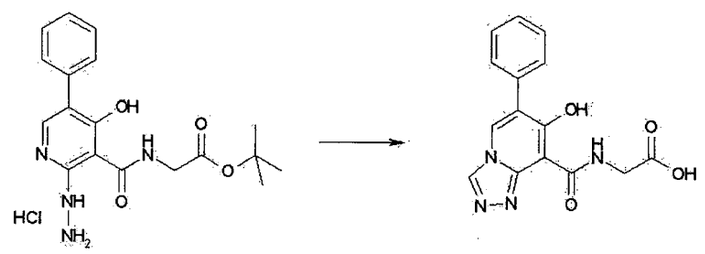
Paso 9-7



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 4N (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}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



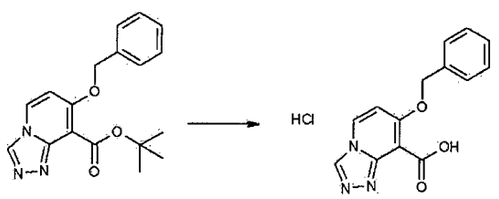
Al compuesto (41 mg) que se obtuvo en el paso 9-7 se agregó trimetil ortoformiato (0.41 ml), y la mezcla se calentó a 100°C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en cloroformo (1 ml). Se agregó ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se agregó solución de dioxano ácido clorhídrico 4N (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}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

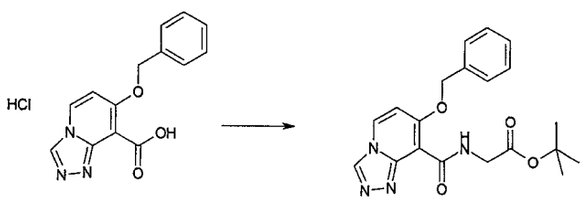
Paso 10-1



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}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}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.

^{1}H-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

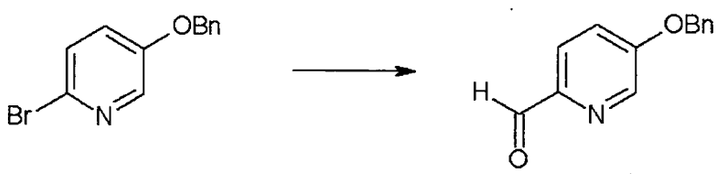
Paso 11-1



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%).

^{1}H-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

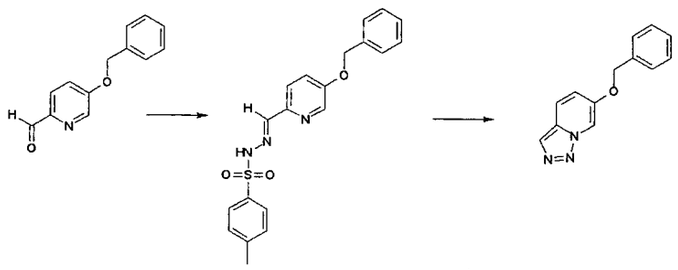


A n-butillitio (1.54 mol/l solución de hexano 25 ml) se agregó gota a gota una solución del compuesto (1 g) que se obtuvo en el paso 11-1 en tolueno (4 ml) a -78°C durante 7 min. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 50 min, y una solución de N,N-dimetilformamida (0.352 ml) en tolueno (4 ml) 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%).

^{1}H-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).

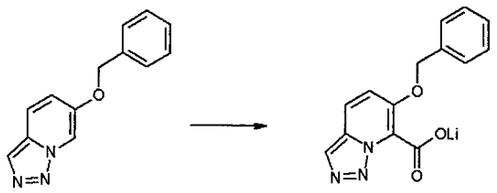
Paso 11-3



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%).

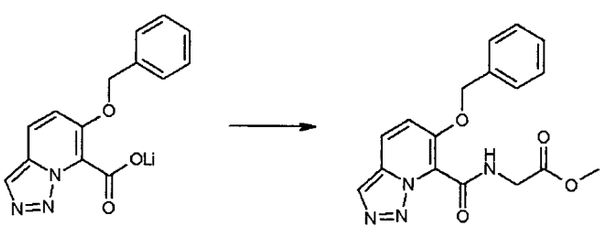
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 5.12 (s, 2H), 7.11 (dd, 1H, J = 9.7, 2.0 Hz), 7.36-7.47 (m, 5H), 7.61 (dd, 1H, J = 9.7, 0.8 Hz), 7.99 (d, 1H, J = 0.8 Hz), 8.34 (d, 1H, J = 2.0 Hz).

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.

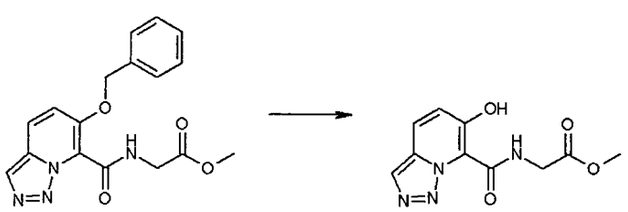
Paso 11-5



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.

^{1}H-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}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).

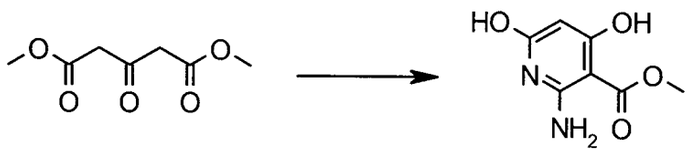
El compuesto que se obtuvo en este paso se sometió a la remoción del grupo carboxilo de la misma manera que antes para dar el compuesto del título.

^{1}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

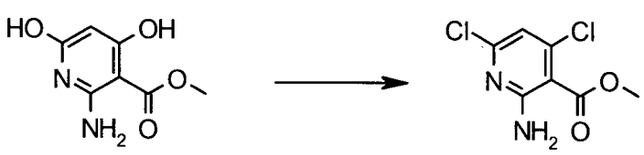
Paso 116-1



Se mezclaron cianamida (1.4 g) y 1,4-dioxano (20 ml), y se agregaron dimetil 1,3-acetonadicarboxilato (2.0 g) y acetilacetonato 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%).

^{1}H-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, oxicloruro 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%).

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 3.84 (s, 3H), 6.84 (s, 1H), 7.16 (br s, 2H).

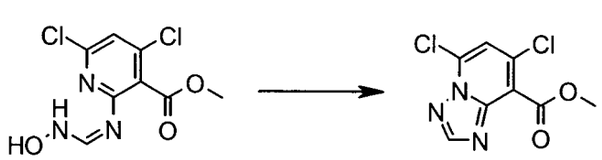
Paso 116-3



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%).

^{1}H-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).

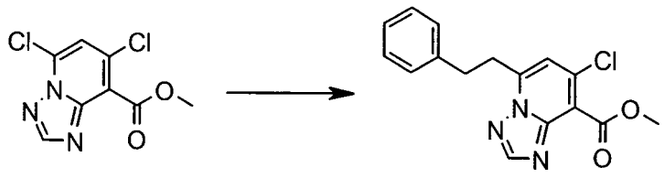
Paso 116-4



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%).

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 3.99 (s, 3H), 7.92 (s, 1H), 8.71 (s, 1H).

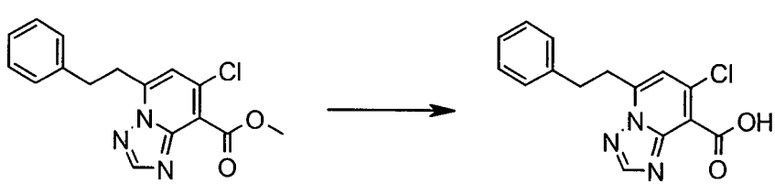
Paso 116-5



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 Kiriyama 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}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).

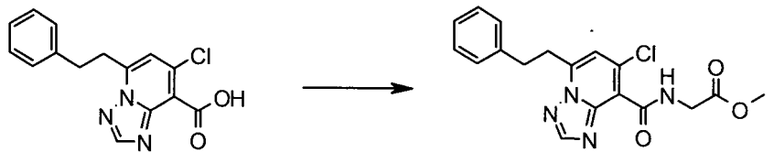
Paso 116-6



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 4N (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}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).

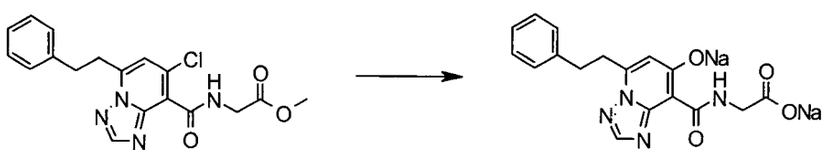
Paso 116-7



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}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

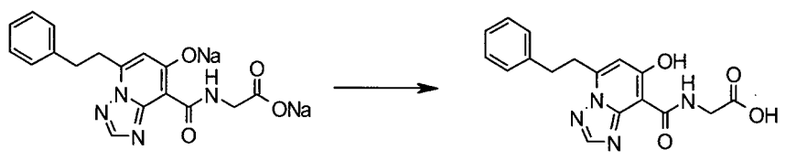


El compuesto (0.150 g) que se obtuvo en el paso 116-7, 2-etoxietanol (0.75 ml) y solución de hidróxido de sodio acuoso 8N (0.23 ml) se mezclaron, y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 18 horas. A esta mezcla se agregaron etanol (0.75 ml) y agua (0.23 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente 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}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 6N (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}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



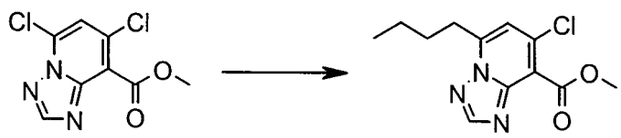
El compuesto (0.050 g) que se obtuvo en el paso 116-9 y metanol (3 ml) se mezclaron y la mezcla se calentó hasta 60°C. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante un día. El sólido se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (0.031 g, 61%).

^{1}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

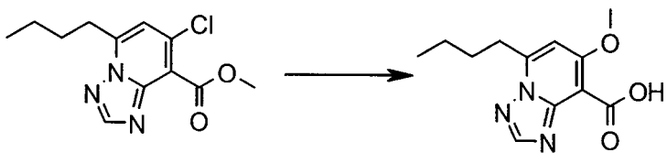
Paso 117-1



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}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

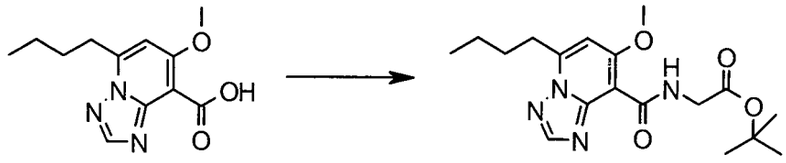


El compuesto (0.043 g) que se obtuvo en el paso 117-1 y metanol (0.22 ml) se mezclaron, y se agregó solución de metanol metóxido de sodio al 28% (0.014 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó agua (0.22 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó ácido clorhídrico 1N (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}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).

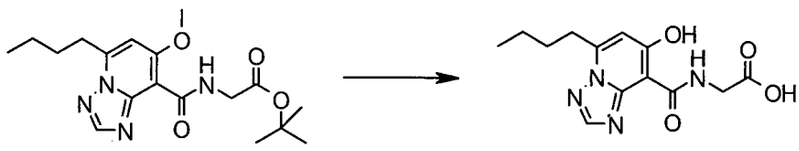
Paso 117-3



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}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).

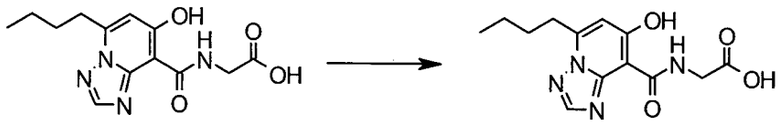
Paso 117-4



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 4N (0.23 ml) en enfriamiento con hielo. A continuación se agregó ácido clorhídrico 2N (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}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



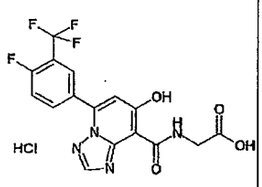
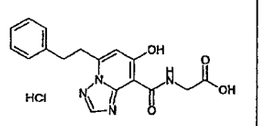
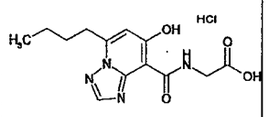
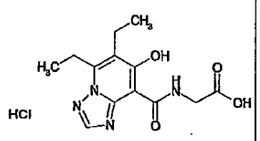
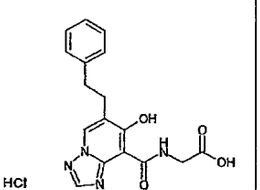
El compuesto (0.100 g) que se obtuvo en el paso 117-4 y metil etil cetona (1.0 ml) se mezclaron, y se calentó hasta 80°C. Se agregó heptano (1.0 ml) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El sólido se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (0.089 g, 89%).

^{1}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).

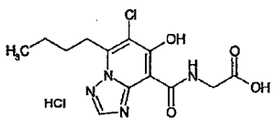
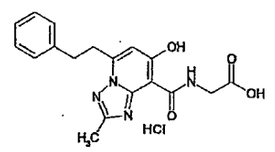
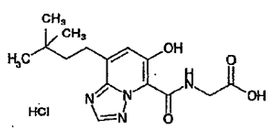
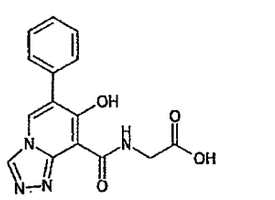
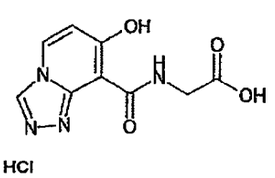
De la misma manera que en los Ejemplos 1 a 11 antes mencionados, el Ejemplo 116 o 117, u otros métodos convencionales según sea necesario, se produjeron los compuestos de los Ejemplos 12 a 115 y los Ejemplos 118 a 122 que se muestran en los siguientes cuadros 3 a 24.

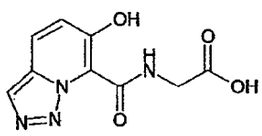
Las fórmulas estructurales y los datos de propiedad de los compuestos de los Ejemplos 12 a 115 se muestran en los siguientes cuadros 1 a 24.

CUADRO 1

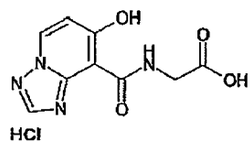
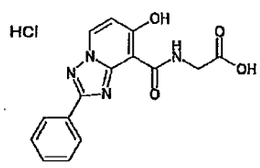
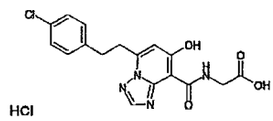
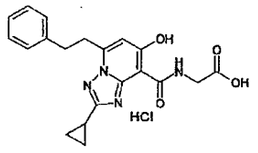
Ej. No.	Nombre del compuesto	fórmula estructural	^{1}H-RMN, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
1	Clorhidrato del ácido {[5-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino} acético		^{1}H-RMN (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4.25 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.31 (s. 1H), 7.73-7.82 (m. 1H), 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-D6, 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-D6. 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-D6, 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		1H-RMN (DMSO-D6. 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

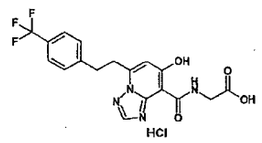
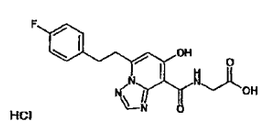
CUADRO 2

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-fenetil[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-D6, 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

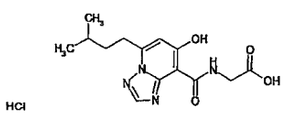
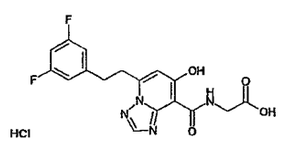
11	Ácido [(6-hidroxi[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-7-carbonil)amino]acético		^{1}H-RMN (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4.28 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 8.20 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 8.39 (s, 1H), 10.36 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 13.82 (s, 1H).	237	235

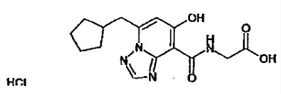
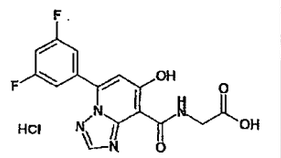
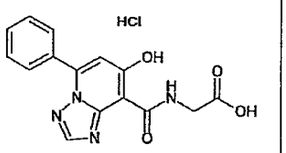
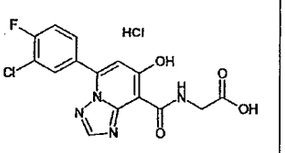
CUADRO 3

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 {[5-[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-hidroxi-5-fenetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético		^{1}H-RMN (DMSO-D6. 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

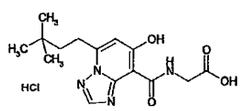
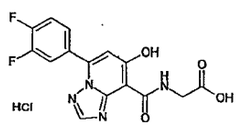
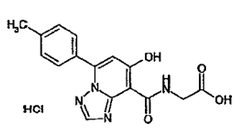
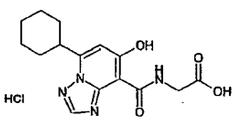
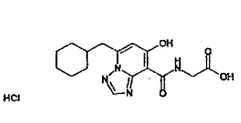
16	Clorhidrato del ácido ({7-hidroxi-5-[2-(4-trifluorometilfenil)etil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil}amino)acético		^{1}H-RMN (DMSO-D_6. 400MHz) δ: 3.21 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.44 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4.20 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.83 (1H. s), 7.48 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.1 Hz), 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

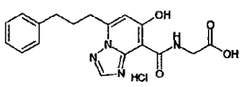
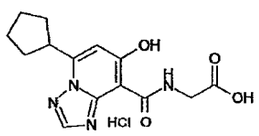
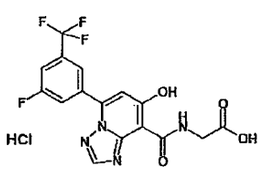
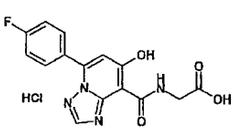
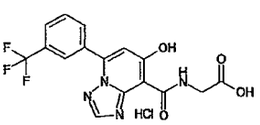
Ej. No.	Nombre del compuesto	fórmula estructural	^{1}H-RMN, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
18	Clorhidrato del ácido [(7-hidroxi-5-(3-metilbutil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético		^{1}H-RMN (DMSO-D_6. 400MHz) δ: 0.95 (6H, d, J = 6.5 Hz), 1.58-1.70 (3H, m), 3.07-3.13 (2H, m), 4.21 (2H, d, 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

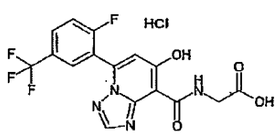
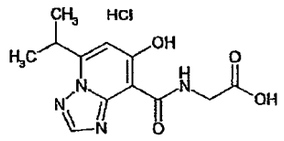
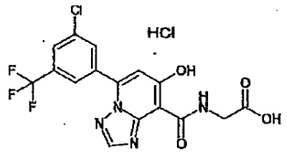
CUADRO 5

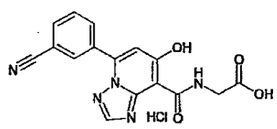
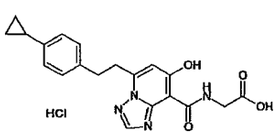
Ej. No.	Nombre del compuesto	fórmula estructural	^{1}H-RMN, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
24	clorhidrato del ácido {[5-(3,3-dimetilbutil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino}acético		^{1}H-RMN (DMSO-D_6. 400MHz) δ: 0.98 (s, 9H), 1.59-1.70 (m, 2H), 3.01-3.13 (m, 2H), 4.21 (d, 2H, J = 5.6 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-D6. 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-D6. 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

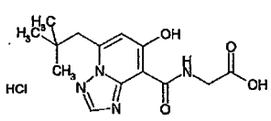
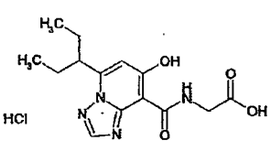
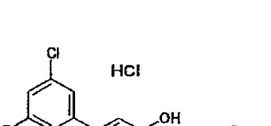
Ej. No.	Nombre del compuesto	fórmula estructural	^{1}H-RMN, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
29	Clorhidrato del ácido [(7-hidroxi-5-(3-fenilpropil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético		^{1}H-RMN (DMSO-D_6. 400MHz) δ: 2.07-2.15 (m, 2H), 2.71 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 3.12 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 4.21 (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)amino]acético		^{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]amino}acético		^{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]amino}acético		^{1}H-RMN (DMSO-D6. 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)amino]acético		^{1}H-RMN (DMSO-D6. 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

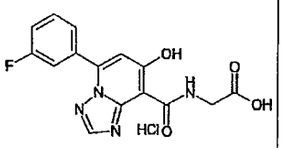
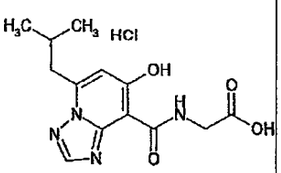
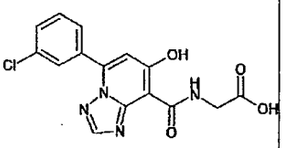
CUADRO 7

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

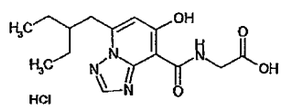
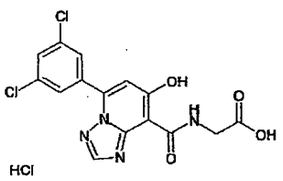
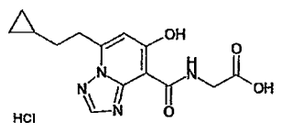
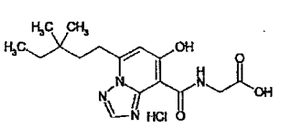
37	Clorhidrato del ácido {[5-(3-cianofenil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino} acético		^{1}H-RMN (DMSO-D_6. 400MHz) δ: 4.25 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 7.28 (s, 1H), 7.81 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 8.08 (dt, 1H, J = 7.9. 1.0 Hz), 8.34 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.48 (t, 1H, J = 1.3 Hz), 8.61 (s, 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

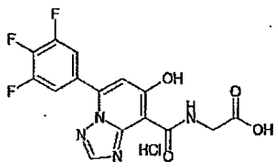
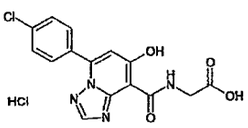
CUADRO 8

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-D6. 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

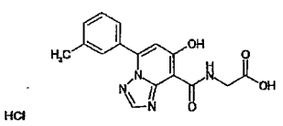
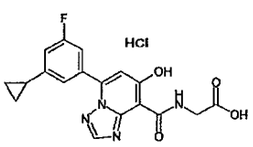
42	Clorhidrato del ácido {[5-(3-fluorofenil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino}acético		^{1}H-RMN (DMSO-D_6. 400MHz) δ: 4.25 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 7.21 (s, 1H), 7.47 (tdd, 1H, J = 8.6. 2.6. 0.7 Hz), 7.64 (td, 1H, J = 8.1. 6.0 Hz), 7.87 (dt, 1H, J = 7.8. 1.0 Hz), 7.90 (dt, 1H, J = 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

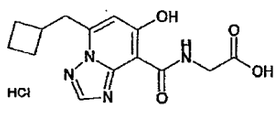
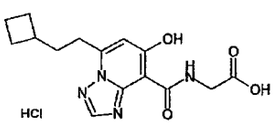
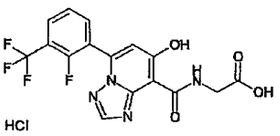
CUADRO 9

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_3OD, 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

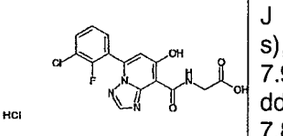
49	Clorhidrato del ácido [(7-hidroxi-5-(3,4,5-trifluorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético		^{1}H-RMN (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4.25 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 7.28 (s, 1H), 8.09 (dd, 2H, J = 9.0, 6.8 Hz), 8.62 (s, 1H), 9.98 (t, 1H, J = 5.1 Hz).	367	365
50	Clorhidrato del ácido {[5-(4-clorofenil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino}acético		^{1}H-RMN (DMSO-D6, 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

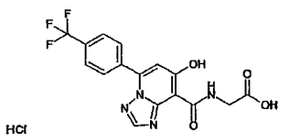
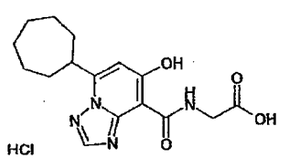
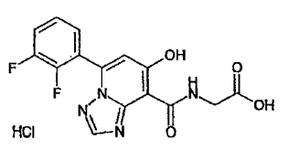
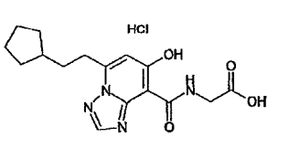
CUADRO 10

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

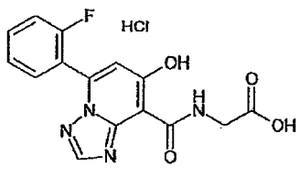
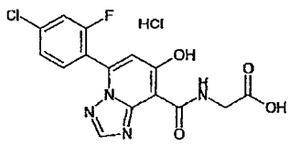
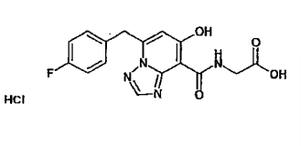
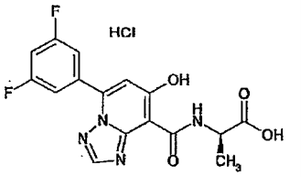
53	Clorhidrato del ácido [(5-ciclobutilmetil-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino] acético		^{1}H-RMN (DMSO-D_6. 400MHz) δ: 1.72-1.90 (m, 4H), 1.98-2.10 (m, 2H), 2.80-2.92 (m, 1H), 3.20 (d, 2H, J = 7.4 Hz), 4.20 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 6.79 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.83 (t, 1H, J = 5.6 Hz).	305	303
54	Clorhidrato del ácido {[5-(2-ciclobutiletil)-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

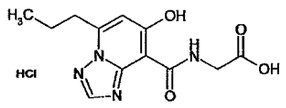
CUADRO 11

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

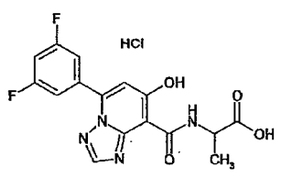
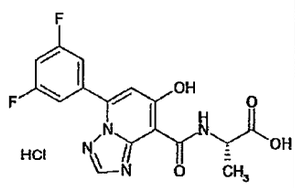
57	Clorhidrato del ácido [(7-hidroxi-5-(4-trifluorometilfenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético		^{1}H-RMN (DMSO-D_6. 400MHz) δ: 4.24 (2H, d, J = 5.6 Hz), 7.23 (1H, s), 7.96 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.21 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.59 (1H, s), 9.99 (1H, t, J = 5.3 Hz).	381	379
58	Clorhidrato 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

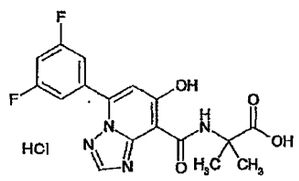
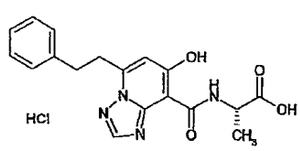
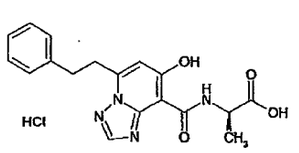
CUADRO 12

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

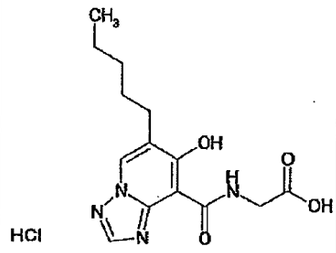
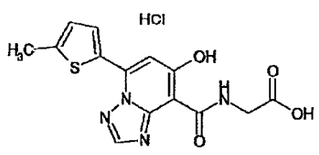
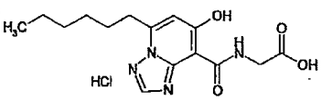
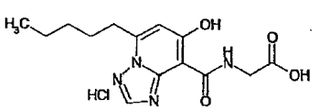
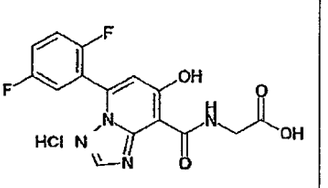
65	Clorhidrato del ácido [(7-hidroxi-5-propil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino] acético		^{1}H-RMN (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0.97 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.80 (tq, 2H, J = 7.4, 7.4 Hz), 3.07 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 4.21 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 6.85 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.84 (t, 1H, J = 5.7 Hz).	279	277

CUADRO 13

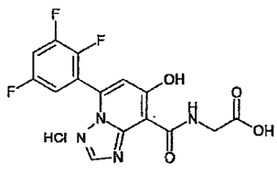
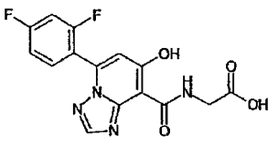
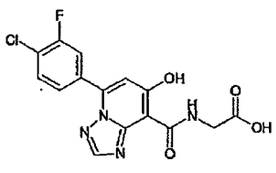
Ej. No.	Nombre del compuesto	fórmula estructural	^{1}H-RMN, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
66	Clorhidrato del ácido 2-{[5-(3,5-difluorofenil)-7-hidroxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino}propiónico		^{1}H-RMN (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.52 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 4.58-4.67 (m, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.51-7.59 (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

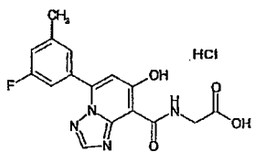
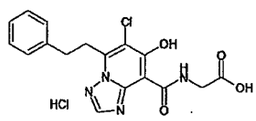
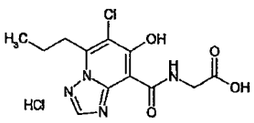
68	Clorhidrato del ácido 2-{[5-(3,5-difluorofenil)-7-hidroxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino}-2-metilpropiónico		^{1}H-RMN (DMSO-D_6. 400MHz) δ: 1.63 (s, 6H), 7.27 (s, 1H), 7.51-7.60 (m, 1H), 7.76-7.83 (m, 2H), 8.61 (s, 1H), 10.15 (s, 1H).	377	375
69	Clorhidrato del ácido (S)-2-[(7-hidroxi-5-fenetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]propiónico		^{1}H-RMN (DMSO-D6. 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-D6. 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

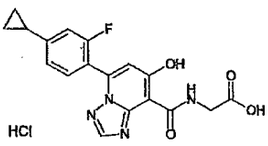
Ej. No.	Nombre del compuesto	fórmula estructural	^{1}H-RMN, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
71	Clorhidrato del ácido [(7-hidroxi-6-pentil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético		^{1}H-RMN (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0.87 (t, 3H, J = 6.9 Hz), 1.28-1.36 (m, 4H), 1.61 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 2.62 (t, 2H, 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]amino}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

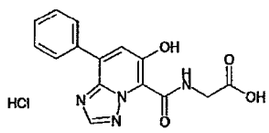
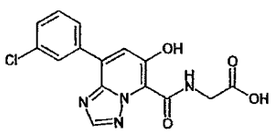
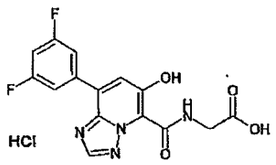
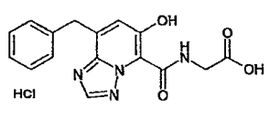
Ej. No.	Nombre del compuesto	fórmula estructural	^{1}H-RMN, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
76	Clorhidrato del ácido [(7-hidroxi-5-(2,3,5-trifluorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil)amino]acético		^{1}H-RMN (DMSO-D_6. 400MHz) δ: 4.25 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 7.25 (s, 1H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.86-7.93 (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]amino}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]amino}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

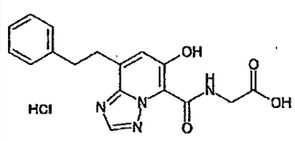
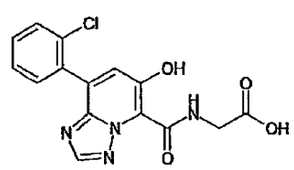
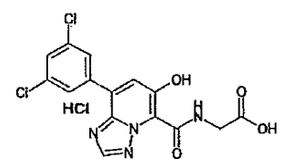
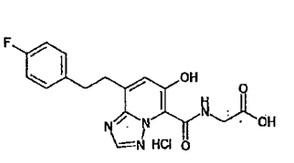
CUADRO 16

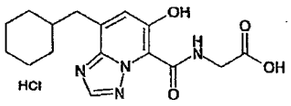
Ej. No.	Nombre del compuesto	fórmula estructural	^{1}H-RMN, δ ppm	EM (M+H)	EM (M-H)
82	Clorhidrato del ácido {[5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-7-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carbonil]amino}acético		^{1}H-RMN (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0.82-0.86 (m, 2H), 1.05-1.10 (m, 2H), 2.04-2.11 (m, 1H), 4.24 (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

000357

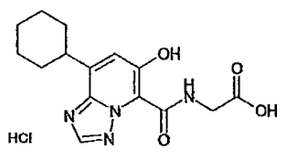
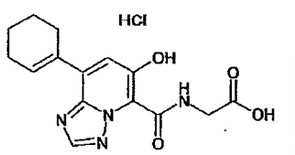
83	Clorhidrato del ácido [(6-hidroxi-8-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil)amino]acético		^{1}H-RMN (DMSO-D_6. 400MHz) δ: 4.28 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 7.50-7.63 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 8.21 (d, 2H, J = 7.3 Hz), 8.74 (s, 1H), 10.53 (t, 1H, J = 5.5 Hz), 13.36 (s, 1H).	313	311
84	Ácido {[8-(3-clorofenil)-6-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]amino}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

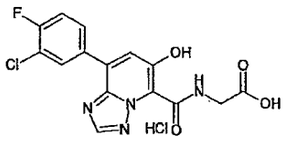
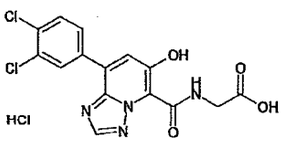
CUADRO 17

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

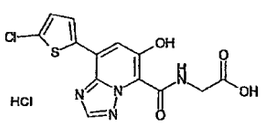
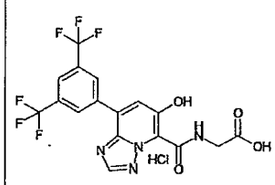
91	Clorhidrato del ácido [(8-ciclohexilmetil-6-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil)amino]acético		^{1}H-RMN (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0.94-1.23 (m, 5H), 1.53-1.70 (m, 5H), 1.80-1.94 (m, 1H), 2.86 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 4.25 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.36 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.42 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 13.28 (s, 1H).	333	331

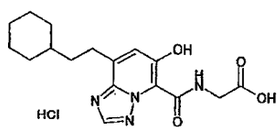
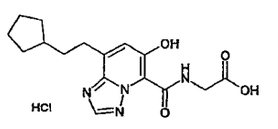
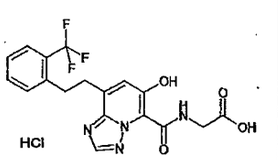
CUADRO 18

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

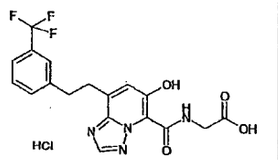
94	Clorhidrato del ácido {[8-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]amino}acético		^{1}H-RMN (DMSO-D6, 400MHz) δ: 4.28 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 7.64 (t, 1H, J = 8.9 Hz), 7.94 (s, 1H), 8.29 (dq, 1H, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.57 (dd, 1H, J = 7.2, 2.3 Hz), 8.77 (s, 1H), 10.52 (t, 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]amino}acético		^{1}H-RMN (DMSO-D6, 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

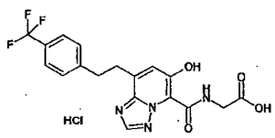
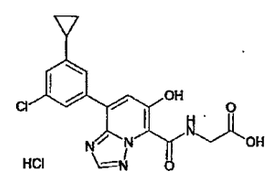
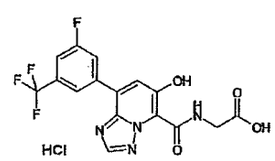
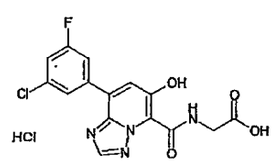
CUADRO 19

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]amino}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]amino}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

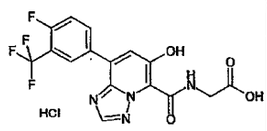
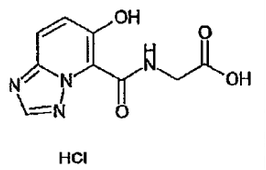
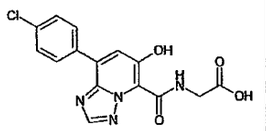
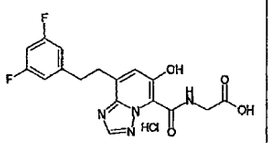
98	Clorhidrato del ácido {[8-(2-ciclohexiletil)-6-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil]amino}acético		^{1}H-RMN (DMSO-D_6. 400MHz) δ: 0.85-1.34 (m, 6H), 1.53-1.82 (m, 7H), 2.94-3.02 (m, 2H), 4.25 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.40 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.41 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 13.28 (s, 1H).	347	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

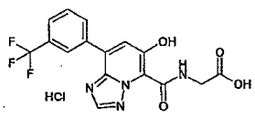
CUADRO 20

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

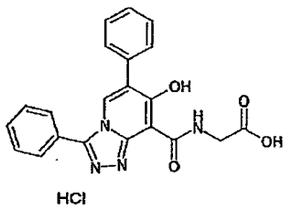
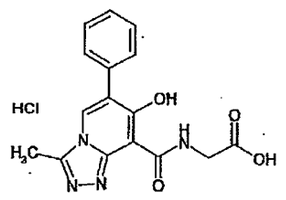
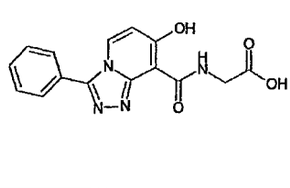
102	Clorhidrato del ácido ({6-hidroxi-8-[2-(4-trifluorometilfenil)etil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil}amino)acético		^{1}H-RMN (DMSO-D_6. 400MHz) δ: 3.17-3.24 (m, 2H), 3.28-3.36 (m, 2H), 4.25 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.40 (s, 1H), 7.48 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 7.65 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 8.68 (s, 1H), 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

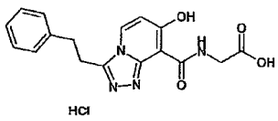
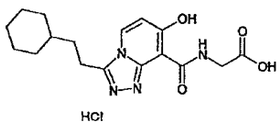
CUADRO 21

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-difluoro-fenil)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

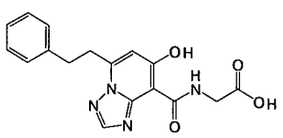
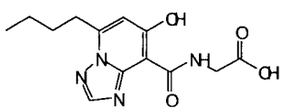
110	Clorhidrato del ácido [(6-hidroxi-8-(3-trifluorometil fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-carbonil)amino]acético		^{1}H-RMN (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 4.29 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 7.82 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.91 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.00 (s, 1H), 8.48 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.70 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 10.54 (t, 1H, J = 5.5 Hz), 13.36 (br s, 1H).	381	379

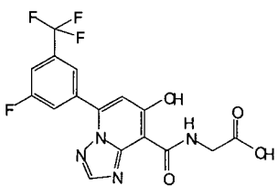
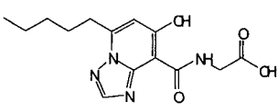
CUADRO 22

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

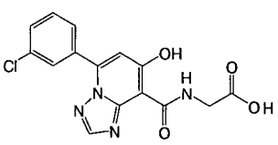
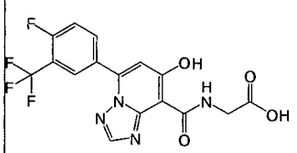
114	Clorhidrato del ácido [(7-hidroxi-3-fenetil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carbonil)amino]acético		^{1}H-RMN (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 3.08 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 3.28 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 4.05 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 6.46 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.16-7.25 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 4H), 8.19 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 10.33 (br s, 1H), 13.52 (br s, 1H).	341	339
115	Clorhidrato del ácido {[3-(2-ciclohexiletil)-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

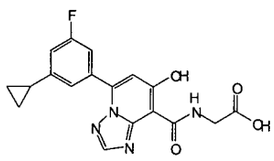
CUADRO 23

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-D6, 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 superflujo Ni-NTA (QIAGEN), se lavó, y el producto eluyó y se recolectó. El eluato fluyó en una columna rellena con Glutatione 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-1α-C19) basado en la secuencia de HIF-1α o el péptido parcial etiquetado con biotina (HIF-1α-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-1α 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-1α 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 μM de sulfato de hierro, 120 mM de NaCl, 0.1% de BSA, 0.1 mM de ácido ascórbico, 10 μM de ácido 2-oxoglutárico, 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 incubacion 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 calculo 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 IC_{50} (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 EC_{50} (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

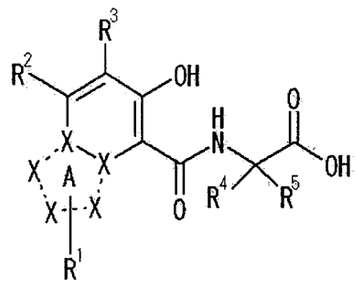
El compuesto de la presente invención o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo inhiben la unión de la HIF y la PHD sobre la base de su actividad inhibidora de la PHD y estabiliza la HIF, lo que permite la promoción de la producción de EPO.

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.

NOVEDAD DE LA INVENCIÓN

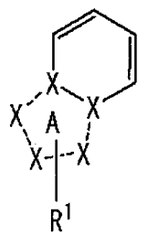
REIVINDICACIONES

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

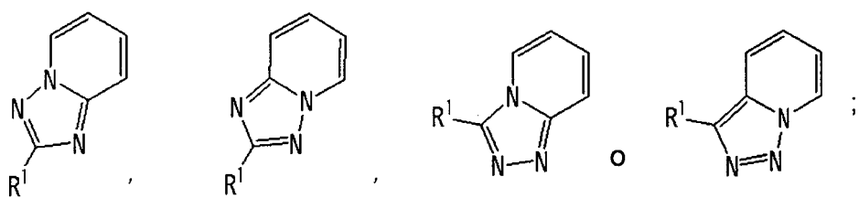


[I]

donde la fórmula estructural parcial:



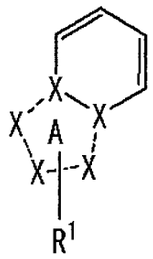
es un grupo representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:



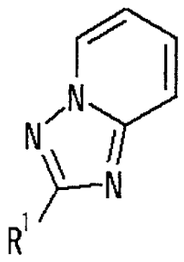
R^1 es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C_{1-6}, (3) un grupo arilo C_{6-14}, (4) un grupo cicloalquilo C_{3-8}, (5) un grupo aril C_{6-14}-alquilo C_{1-6}, o (6) un grupo cicloalquil C_{3-8}-alquilo C_{1-6}; R^2 es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C_{1-10}, (3) un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo B, (4) un grupo cicloalquilo C_{3-8} 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 halógeno, 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 alquilo C_{1-6}.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la fórmula estructural parcial:



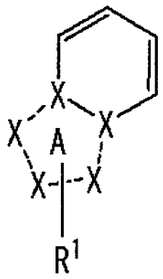
es un grupo representado por la siguiente fórmula



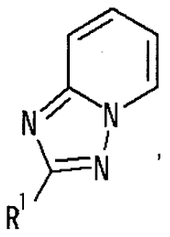
,

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

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la fórmula estructural parcial:

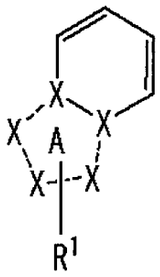


es un grupo representado por la siguiente fórmula

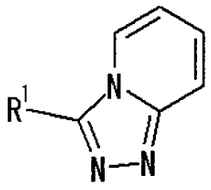


o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la fórmula estructural parcial:

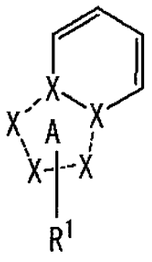


es un grupo representado por la siguiente fórmula

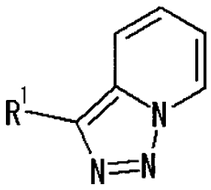


o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque 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 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado además porque ambos R^4 y R^5 son átomos de hidrógeno, o sus sales aceptables farmacéuticamente, o un solvato de los mismos.

7.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado además porque R^3 es un átomo de hidrógeno, o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

8.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado además porque R^1 es un átomo de hidrógeno, o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

9.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado además porque 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 arilo 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.

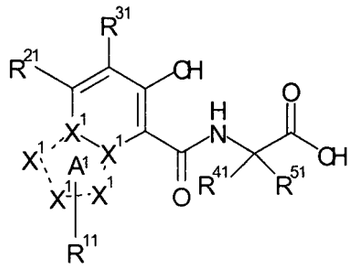
10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque ambos R^4 y R^5 son átomos de hidrógeno, o sus sales aceptables farmacéuticamente, o un solvato de los mismos.

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado además porque R^3 es un átomo de hidrógeno, o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado además porque R^1 es un átomo de hidrógeno, o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

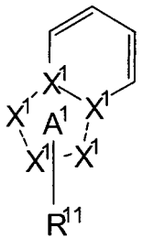
13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado además porque R^2 es (1) un grupo alquilo C_{1-10}, o (2) un grupo aril C_{6-14}-alquilo C_{1-6} (donde arilo C_{6-14} está opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo B antes 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:

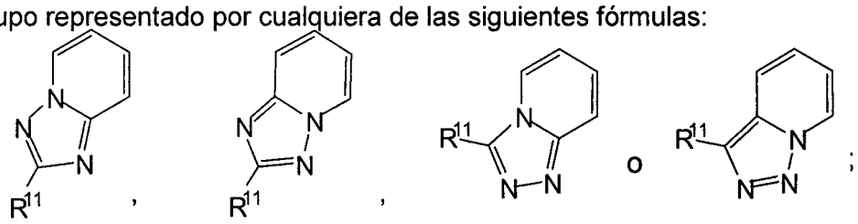


[I-1]

donde la fórmula estructural parcial:

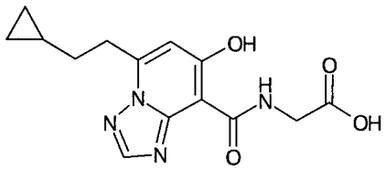


es un grupo representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:



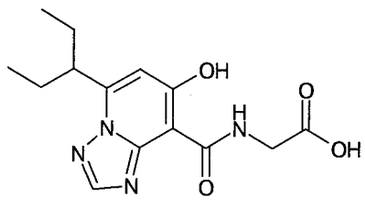
R^{11} es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C_{1-6}, (3) un grupo fenilo, (4) un grupo cicloalquilo C_{3-8}, (5) un grupo fenil alquilo C_{1-6}, o (6) un grupo cicloalquil C_{3-8}-alquilo C_{1-6}; R^{21} es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C_{1-10}, (3) un grupo fenilo opcionalmente 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 C_{3-8}, (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 C_{1-6} (donde fenilo está opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo B, o (8) un grupo cicloalquil C_{3-8}-alquilo C_{1-6}; R^{31} es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo alquilo C_{1-6}, (4) un grupo fenilo, (5) un grupo cicloalquilo C_{3-8}, o (6) un grupo fenil-alquilo C_{1-6}, y R^{41} y R^{51} son cada uno de ellos independientemente (1) un átomo de halógeno, 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 alquilo C_{1-6}.

15.- Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



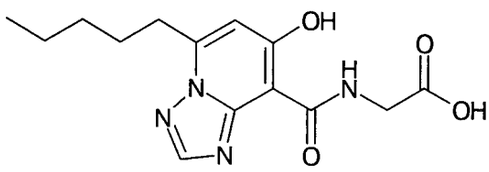
o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

16.- Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



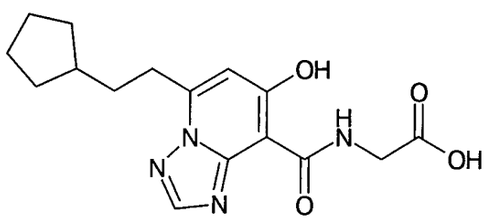
o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

17.- Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



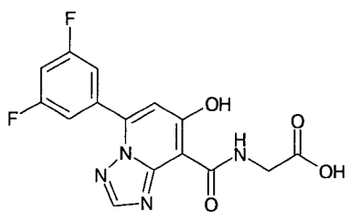
o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

18.- Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



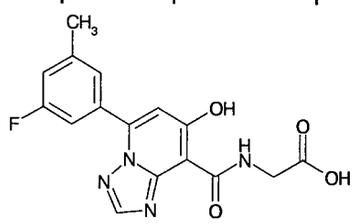
o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

19. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



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

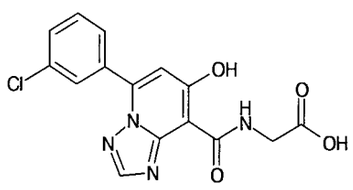
20.- Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



,

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

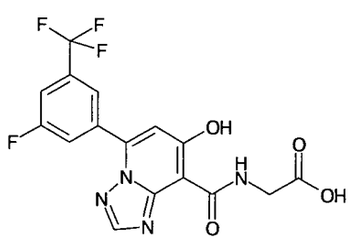
21.- Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



,

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

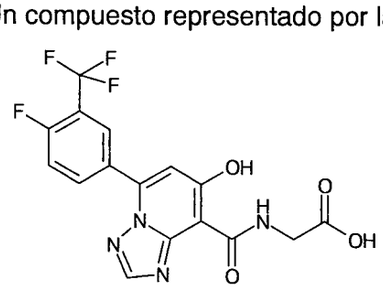
22.- Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



,

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

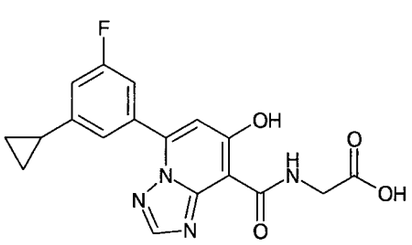
23. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



,

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

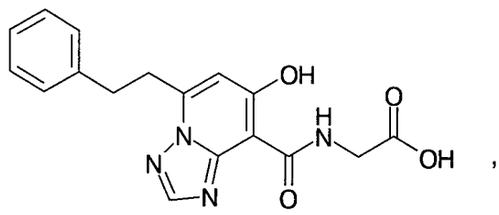
24.- Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



,

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 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo, y un vehículo aceptable farmacéuticamente.

27.- Un inhibidor de prolil hidroxilasa que comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 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 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

29.- Un agente terapéutico para la anemia que comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

30.- Un agente terapéutico para la anemia renal que comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

31.- El uso del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 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 de cualquiera de las reivindicaciones 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 de cualquiera de las reivindicaciones 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 de cualquiera de las reivindicaciones 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 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, 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 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, 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 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

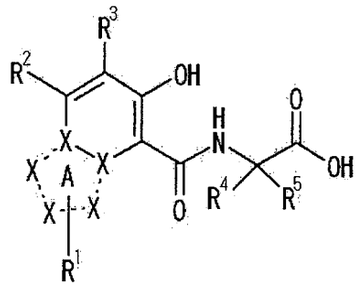
38.- Un método para tratar la anemia renal, que comprende la administración a un mamífero de una cantidad eficaz del compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

39.- Un envase comercial que comprende la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 26 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 de conformidad con la reivindicación 26 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.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención provee un compuesto de triazolopiridina que tiene una acción inhibidora de prolil hidroxilasa y la capacidad de inducir la producción de eritropoyetina; la presente invención se refiere a un compuesto representado por la siguiente fórmula [I]:



[I]

donde cada símbolo es como se definió en la especificación, o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo, como también un inhibidor de la prolil hidroxilasa o un agente que induce la producción de eritropoyetina que contiene el compuesto; el compuesto de la presente invención muestra una acción inhibidora de prolil hidroxilasa y la capacidad de inducir la producción de eritropoyetina y es útil como agente profiláctico o terapéutico para varias enfermedades y patologías (trastornos) originados por la producción disminuida de la eritropoyetina.

000390

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) Nº de solicitud: (22) Fecha de solicitud:
(51) Clasificación Internacional :

(71)Solicitante(s) **JAPAN TOBACCO INC.**

(72) Inventor(es) **IKUO MITANI, YOSUKE OGOSHI, TAYUKA MATSUI, MASAHIRO YOKOTA, MASAKAZU TERASHITA, DAI MOTODA, KAZUHITO UEYAMA, HIROYUKI ABE, TAKAHIRO HOTTA, TAKASHI ITO**

(74) Apoderado: **DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	32)	Fecha	(33)	País
		2009-169565		17/07/2009		JP
		61/273.127		30/07/2009		US

(85) Fecha inicio fase nacional:
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **16/07/2010**
No. de solicitud **PCT/JP2010/062037**

(87) Publicación internacional
Fecha: **20/01/2011**
Nº publicación: **WO 2011/007856 A1**

(54) Titulo: **COMPUESTO TRIAZOLOPIRIDINA, Y SU ACCIÓN COMO INHIBIDOR DE PROLIL HIDROXILASA E INDUCTOR DE LA PRODUCCIÓN DE ERITROPOYETINA**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) Nº de solicitud:

22) Fecha de solicitud:

(30) Prioridad	(31) Nº Prioridad	32) Fecha	(33) País
	2009-169565	17/07/2009	JP
	61/273.127	30/07/2009	US

(51) int. Cl.:

(71)Solicitante(s) **JAPAN TOBACCO INC**

(72) Inventor(es) **IKUO MITANI**
YOSUKE OGOSHI
TAKUYA MATSUI
Y OTROS

(74) Apoderado: **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**

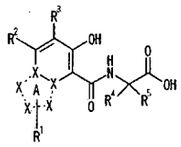
(85) Fecha limite inicio fase nacional:
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **16/07/2010**
Nº de solicitud **PCT/JP2010/062037**

(87) Publicación internacional
Fecha: **20/01/2011**
Nº publicación: **WO 2011/007856 A1**

(54) Titulo: **COMPUESTO TRIAZOLOPIRIDINA, Y SU ACCIÓN COMO INHIBIDOR DE PROLIL HIDROXILASA E INDUCTOR DE LA PRODUCCIÓN DE ERITROPOYETINA**

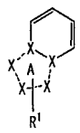
Reivindicación(es):

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

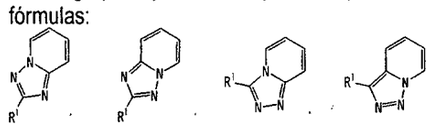


[I]

donde la fórmula estructural parcial:

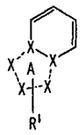


es un grupo representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:

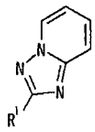


R^1 es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C_{1-6}, (3) un grupo arilo C_{6-14}, (4) un grupo cicloalquilo C_{3-8}, (5) un grupo aril C_{6-14}-alquilo C_{1-6}, o (6) un grupo cicloalquil C_{3-8}-alquilo C_{1-6}; R^2 es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C_{1-10}, (3) un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo B, (4) un grupo cicloalquilo C_{3-8} 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 halógeno, 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 alquilo C_{1-6}.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la fórmula estructural parcial:

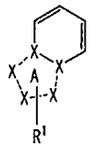


es un grupo representado por la siguiente fórmula

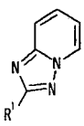


o su sal aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la fórmula estructural parcial:

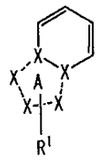


es un grupo representado por la siguiente fórmula



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

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la fórmula estructural parcial:



...