

(57) Resumen: La presente invención proporciona un compuesto representado por la Fórmula (I) en donde un anillo de indol o un anillo de pirrolo[2,3-b]piridina y una estructura de pirazolopiridina se fijan mediante un sustituyente, o una sal del compuesto; solvatos de este; y agentes preventivos o terapéuticos contra la diabetes mellitus no insulino dependiente (diabetes tipo 2), la obesidad, y similares en donde dicho compuesto, sal o solvato se usa como un ingrediente activo. (En la fórmula X, Y, Q¹, Q², R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, n1, n2, Z¹, y Z² representan las sustancias indicadas en la presente memoria descriptiva).

NISHIMURA, Yoshikazu, Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha, 1-135, Komakado, Gotemba-shi, Shizuoka 4128513 (JP); **FURUTA, Yoshiyuki**, Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha, 200, Kajiwara, Kamakura-shi, Kanagawa 2478530 (JP); **KASHIWAGI, Hirotaka**, Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha, 1-135, Komakado, Gotemba-shi, Shizuoka 4128513 (JP); **HORI, Nobuyuki**, Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha, 1-135, Komakado, Gotemba-shi, Shizuoka 4128513 (JP); **KAMON, Takuma**, Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha, 1-135, Komakado, Gotemba-shi, Shizuoka 4128513 (JP); **SHIRAISHI, Takuya**, Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha, 1-135, Komakado, Gotemba-shi, Shizuoka 4128513 (JP); **YOSHIDA, Shoshin**, Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha, 1-135, Komakado, Gotemba-shi, Shizuoka 4128513 (JP); **KAWAI, Takahiro**, Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha, 1-135, Komakado, Gotemba-shi, Shizuoka 4128513 (JP); **TANIDA, Satoshi**, Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha, 1-135, Komakado, Gotemba-shi, Shizuoka 4128513 (JP); **AOKI, Masahide**, Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha, 1-135, Komakado, Gotemba-shi, Shizuoka 4128513 (JP).

(74) Agente: ONO, Shinjiro et al., Yuasa & Hara, Section 206, New Ohtemachi Bldg., 2-2-1, Ohtemachi, Chiyoda-ku, Tokio 1000004 (JP).

(81) Estados designados (a menos que se indique de otra forma, para cualquier tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, 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) Estados designados (a menos que se indique de otra forma, para cualquier tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), Europe (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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaración según regla 4.17:

- sobre el derecho del solicitante para solicitar y que se le conceda una patente (Regla 4.17 (ii))

Documentación adjunta:

- Informe de Búsqueda Internacional (Artículo 21 (3))

特許協力条約

P C T

国際調査報告

(法 8 条、法施行規則第 40、41 条)
〔P C T 18 条、P C T 規則 43、44〕

出願人又は代理人 の書類記号 FA0001-17122	今後の手続については、様式 P C T / I S A / 2 2 0 及び下記 5 を参照すること。	
国際出願番号 P C T / J P 2 0 1 7 / 0 3 4 6 2 0	国際出願日 (日.月.年) 2 6 . 0 9 . 2 0 1 7	優先日 (日.月.年) 2 6 . 0 9 . 2 0 1 6
出願人 (氏名又は名称) 中外製薬株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条 (P C T 18条) の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 5 ページである。

☐ この国際調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語に関し、この国際調査は以下のものに基づき行った。

☒ 出願時の言語による国際出願

☐ 出願時の言語から国際調査のための言語である _____ 語に翻訳された、
この国際出願の翻訳文 (P C T 規則12.3(a)及び23.1(b))

b. ☐ この国際調査報告は、P C T 規則91の規定により国際調査機関が許可した又は国際調査機関に通知された明らかな誤りの訂正を考慮して作成した (P C T 規則43.6の2(a))。

c. ☐ この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでいる (第 I 欄参照)。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない (第 II 欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している (第 III 欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☐ 出願人が提出したものを承認する。

☒ 第 IV 欄に示されているように、法施行規則第47条第 1 項 (P C T 規則38.2) の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から 1 月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 図面に関して

a. 要約とともに公表される図は、
第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

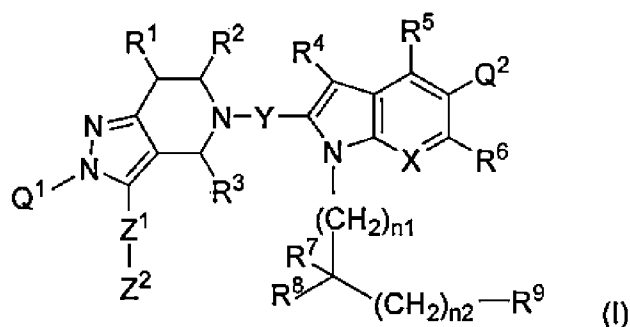
☐ 出願人は図を示さなかったので、国際調査機関が選択した。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表しているので、国際調査機関が選択した。

b. ☒ 要約とともに公表される図はない。

第IV欄 要約（第1ページの5の続き）

本発明は、インドール環又はピロロ〔2, 3-b〕ピリジン環とピラゾロピリジン骨格が置換基を介して結合した、式（I）で表される化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物、並びに、それらを有効成分として含有するインスリン非依存性糖尿病（2型糖尿病）もしくは肥満症等の予防剤又は治療剤を提供する。



（式中、X、Y、 Q^1 、 Q^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 n_1 、 n_2 、 Z^1 及び Z^2 は、本明細書に記載されるとおりである。）

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D471/04, A61K31/437, A61K31/444, A61K31/4709, A61K31/4725, A61K31/496, A61K31/506, A61K31/5377, A61K31/5386, A61P1/16, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/10, A61P25/16, A61P25/28, C07D519/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 7 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 7 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 7 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2012-522060 A（トランス テック ファーマ、インコーポレイ テッド）2012.09.20, 文献全体、特に、請求項1、22及び25、 段落[1271]、並びに表1及び2参照 & US 2011/0160198 A1 & US 2013/0096150 A1 & US 2015/0148539 A1 & WO 2010/114824 A1, 文 献全体、特に、請求項1、22及び25、第378頁、並びに表1 及び2参照 & EP 2413693 A1 & CA 2757084 A & AU 2010232750 A & SG 174205 A & KR 10-2012-0006506 A	1 - 13

☑ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

3 0 . 1 0 . 2 0 1 7

国際調査報告の発送日

0 7 . 1 1 . 2 0 1 7

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

谷尾 忍

4 P

9 5 5 0

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2016-508506 A (ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング) 2016.03.22, 文献全体、特に、請求項3及び10、段落 [0001]、[表3]、並びに例31参照 & US 2014/0221349 A1 & WO 2014/122067 A1, 文献全体、特に、請求項3及び10、第1頁、第28-29頁の表、並びに例31参照 & EP 2953681 A1 & UY 35312 A & TW 201518284 A & AR 95163 A	1-13
A	JP 2010-510987 A (ハー・ルンドベック・アクチエゼルスカベット) 2010.04.08, 文献全体、特に、請求項1、段落 [0008] 及び [0208]、表Iの化合物718及び実施例4参照 & US 2010/0216763 A1 & US 2013/0172549 A1 & WO 2008/066789 A2, 文献全体、特に、請求項1、第2頁及び第49頁、表Iの化合物718及び実施例4参照 & EP 2096923 A2 & EP 2591675 A1 & CA 2670636 A & NO 20092444 A & KR 10-2009-0094336 A & CN 101621931 A	1-13
A	JP 2006-510582 A (武田薬品工業株式会社) 2006.03.30, 文献全体、特に、請求項1、段落 [0067]、表4の化合物275及び276、並びに表7参照 & US 2006/0079536 A1 & US 2009/0215746 A1 & US 2014/0155416 A1 & WO 2004/017908 A2, 文献全体、特に、請求項1、第133及び134頁、表4の化合物275及び276、並びに表7参照 & EP 1572113 A2 & CA 2494700 A & NO 20051328 A & KR 10-2005-0038641 A	1-13
A	WO 2016/038045 A1 (HELMHOLTZ ZENTRUM MUNCHEN - DEUTSCHES FORSCHUNGSZENTRUM FUR GESUNDHEIT UND UMWELT (GMBH)) 2016.03.17, 文献全体、特に、請求項13及び16、第82-83頁、表1の化合物11等、並びに表2参照 & US 2017/0247375 A1 & EP 2993174 A1 & EP 3191484 A1	1-13

発明の属する分野の分類

C07D471/04(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i,
A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/4725(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i,
A61K31/506(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/5386(2006.01)i,
A61P1/16(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i,
A61P9/10(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, C07D519/00(2006.01)i

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 8 de la Ley de Patentes y Reglas de la Ordenanza Administrativa 40 y 41)

(Artículo 18 del PCT y Reglas 43 y 44)

Referencia del expediente del solicitante o del agente FA0001-17122	PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN véase Formulario PCT/ISA/220 así como también, donde corresponda, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional N.º PCT/JP2017/034620	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 26.09.2017	Fecha de prioridad (día/mes/año) 26.09.2016
Solicitante (Nombre o Cargo) Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha		

El presente informe de búsqueda internacional fue preparado por la presente Administración encargada de la Búsqueda Internacional y se transmite al solicitante según la Regla 41 de la Ordenanza Administrativa (Artículo 18 del PCT). Se transmite una copia a la Oficina Internacional.

El presente informe de búsqueda internacional consta de 5 páginas.

☐ También se acompaña por una copia de cada documento del estado de la técnica citado en este informe.

1. 1. Base del informe

a. En relación con el idioma, la búsqueda internacional se llevó a cabo en base a:

☒ La solicitud internacional en el idioma en el que se presentó.

☐ Una traducción de la solicitud internacional al _____, que es el idioma de una traducción provista en virtud de la búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b)).

b. ☐ El presente informe de búsqueda internacional ha sido emitido teniendo en cuenta la rectificación de un error evidente autorizado o notificado a la presente Autoridad según la Regla 91 (Regla 43.6bis(a)).

c. ☐ En relación con cualquier secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos divulgada en la solicitud internacional, véase el Recuadro N.º I.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron ser objeto de búsqueda (véase el Recuadro N.º II).

3. ☐ Hay falta de la unidad de la invención (véase el Recuadro N.º III)

4. En relación con el título,

☐ El texto es aprobado como fue presentado por el solicitante

☐ El texto fue emitido por la presente Autoridad para que se lea de la siguiente manera: _____.

5. En relación con el resumen,

☐ El texto es aprobado como fue presentado por el solicitante.

☒ El texto fue emitido, según la Regla 38.2, por la presente Autoridad como aparece en la Casilla N.º IV. El solicitante puede, dentro de un mes desde la fecha de envío del presente informe de búsqueda internacional, presentar comentarios a la presente Autoridad.

6. En relación con los dibujos,

a. La figura de los dibujos que será publicada junto con el resumen es la Figura N.º _____

☐ sugerida por el solicitante.

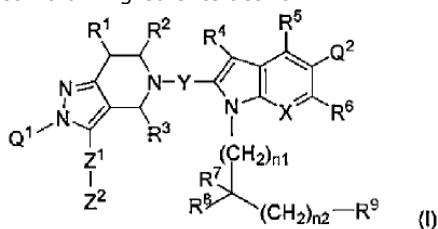
☐ seleccionada por la presente Autoridad, ya que el solicitante no sugirió una figura.

☐ seleccionada por la presente Autoridad, ya que dicha figura es la que mejor caracteriza a la invención.

b. ☒ ninguna de las figuras será publicada con el resumen.

Recuadro N.º IV Texto del resumen (Continuación del ítem 5 de la primera hoja)

La presente invención proporciona un compuesto representado por la Fórmula (I) en donde un anillo de indol o un anillo de pirrolo[2,3-b]piridina y una estructura de pirazolopiridina se fijan mediante un sustituyente, o una sal del compuesto; solvatos de este; y agentes preventivos o terapéuticos contra la diabetes mellitus no insulino dependiente (diabetes tipo 2), la obesidad, y similares en donde dicho compuesto, sal o solvato se usa como un ingrediente activo.



(En la fórmula X, Y, Q¹, Q², R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, n₁, n₂, Z¹, y Z² representan las sustancias indicadas en la presente memoria descriptiva).

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud internacional N.º PCT/JP2017/034620
A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD (Clasificación Internacional de Patentes (CIP))		
Véase hoja aparte para la Clasificación Internacional		
B. CAMPOS DE BÚSQUEDA		
Documentación mínima buscada (Clasificación Internacional de Patentes (CIP))		
Clasificación internacional C07D 471/04, A61K 31/437, A61K 31/444, A61K 31/4709, A61K 31/4725, A61K 31/496, A61K 31/506, A61K 31/5377, A61K 31/5386, A61P 1/16, A61P 3/04, A61P 3/06, A61P 3/10, A61P 9/10, A61P 25/16, A61P 25/28, C07D 519/00		
Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, al punto de que tales documentos se incluyen en los campos de búsqueda		
Boletines nacionales de modelos de utilidad 1922-1996 Boletines Oficiales nacionales de solicitud de patente 1971-2017 Boletines Oficiales nacionales de solicitud de modelo de utilidad 1996-2017 Boletines Oficiales nacionales de modelos de patente y utilidad registrados 1994-2017		
Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)		
CAplus/REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N.º
A	JP 2012-522060 A (Transtech Pharma Inc.) 20.09.2012, véase el texto completo, esp. reivindicaciones 1, 22 y 25, párrafo [1271] y Tablas 1 y 2, US2011/0160198 A1, US 2013/0096150 A1, US 2015/0148539 A1 y WO2010/114824 A1, véase el texto completo, esp. reivindicaciones 1, 22 y 25, página 378, y Tablas 1 y 2, EP 2413693 A1, CA 2757084 A, AU 2010232750 A, SG 174205 A y KR 10-2012-0006506 A	1-13
[✓] Se mencionan documentos adicionales en la continuación del Recuadro C. [] Véase anexo de familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados: "A" documento que define el estado general de la técnica que no es considerado como particularmente relevante. "E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. "L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por otra razón especial (como la indicada). "O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, una exposición o a cualquier otro medio. "P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. "T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no está en conflicto con la solicitud, pero se cita para permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención. "X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse novedosa o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. "Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia. "&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.		
Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional 30.10.2017		Fecha de envío del informe de búsqueda internacional 07.11.2017
Nombre y dirección postal de ISA/ Oficina Japonesa de Patentes (ISA/JP) 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokio 100-8915		Examinador de la JPO (funcionario autorizado) [4P/9550] Shinobu TANIO N.º de teléfono. 03-3581-1101 ext. 3492

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud internacional N.º PCT/JP2017/034620
C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N.º
A	JP 2016-508506 A (Boehringer Ingelheim International GmbH) 22.03.2016, véase el texto completo, esp. reivindicaciones 3 y 10, párrafos. [0001], [Tabla 3] and Ejemplo 31, US 2014/0221349 A1 y WO 2014/122067 A1, texto completo, esp. reivindicaciones 3 y 10, FIG. 1, Tabla en páginas 28-29, y Ejemplo 31, EP 2953681 A1, UY 35312 A, TW 201518284 A y AR 95163 A	1-13
A	JP 2010-510987 A (H. Lundbeck A/S) 08.04.2010, texto completo, esp. reivindicaciones 1, párrafos [0008] y [0208], Compuesto 718 en Tabla I, y Ejemplo 4 y US 2010/0216763 A1, US 2013/0172549 A1 y WO 2008/066789 A2, texto completo, esp. reivindicación 1, páginas 2 y 49, Compuesto 718 en Tabla I, y Ejemplo 4 y EP 2096923 A2, EP 2591675 A1, CA 2670636 A, NO 20092444 A, KR 10-2009-0094336 A y CN 101621931 A	1-13
A	JP 2006-510582 A (Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.) 30.03.2006, texto completo, esp. reivindicación 1, párrafo [0067], Compuestos 275 y 276 en Tabla 4, y Tabla 7 y US 2006/0079536 A1, US 2009/0215746 A1, US 2014/0155416 A1 y WO 2004/017908 A2, texto completo, esp. reivindicación 1, páginas 133-134, Compuestos 275 y 276 en Tabla 4, y Tabla 7 y EP 1572113 A2, CA 2494700 A, NO 2005128 A y KR 10-2005-0038641 A	1-13
A	WO 2016/038045 A1 (Helmholtz Zentrum Munchen-Deutsches Forschungszentrum fur Gesundheit und Umwelt (GMBH)) 17.03.2016, texto completo, esp. reivindicaciones 13 y 16, páginas 82-83, Compuesto 11 en Tabla 1, y Tabla 2 y US 2017/0247375 A1, EP 2993174 A1 y EP 3191484 A1	1-13

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL	Solicitud internacional N.º PCT/JP2017/034620
Clasificación de los campos a los que pertenece la invención	
C07D 471/04 (2006.01) i, A61K 31/437 (2006.01) i, A61K 31/444 (2006.01) i, A61K 31/4709 (2006.01) i, A61K 31/4725 (2006.01) i, A61K 31/496 (2006.01) i, A61K 31/506 (2006.01) i, A61K 31/5377 (2006.01) i, A61K 31/5386 (2006.01) i, A61P 1/16 (2006.01) i, A61P 3/04 (2006.01) i, A61P 3/06 (2006.01) i, A61P 3/10 (2006.01) i, A61P 9/10 (2006.01) i, A61P 25/16 (2006.01) i, A61P 25/28 (2006.01) i, C07D 519/00 (2006.01)	

特許協力条約

発信人 日本国特許庁（国際調査機関）

代理人 小野 新次郎 様 あて名 〒100-0004 日本国東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大 手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所		PCT 国際調査機関の見解書 (法施行規則第40条の2) [PCT規則43の2.1]	
発送日 (日.月.年) 07.11.2017			
出願人又は代理人 の書類記号 FA0001-17122		今後の手続については、下記2を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 2017/034620	国際出願日 (日.月.年) 26.09.2017	優先日 (日.月.年) 26.09.2016	
国際特許分類 (IPC) Int.Cl. 補充欄参照			
出願人 (氏名又は名称) 中外製薬株式会社			

1. この見解書は次の内容を含む。 ☒ 第I欄 見解の基礎 ☐ 第II欄 優先権 ☐ 第III欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成 ☐ 第IV欄 発明の単一性の欠如 ☒ 第V欄 PCT規則43の2.1(a)(i)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 ☐ 第VI欄 ある種の引用文献 ☐ 第VII欄 国際出願の欠陥 ☐ 第VIII欄 国際出願についての意見
2. 今後の手続 国際予備審査の請求がされた場合は、出願人がこの国際調査機関とは異なる国際予備審査機関を選択し、かつ、その国際予備審査機関がPCT規則66.1の2(b)の規定に基づいて国際調査機関の見解書を国際予備審査機関の見解書とみなさない旨を国際事務局に通知していた場合を除いて、この見解書は国際予備審査機関の最初の見解書とみなされる。 この見解書が上記のように国際予備審査機関の見解書とみなされる場合、様式PCT/ISA/220を送付した日から3月又は優先日から2月のうちいずれか遅く満了する期限が経過するまでに、出願人は国際予備審査機関に、適当な場合は補正書とともに、答弁書を提出することができる。 さらなる選択肢は、様式PCT/ISA/220を参照すること。

見解書を作成した日 30.10.2017			
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 谷尾 忍 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P	9550

第 I 欄 見解の基礎

1. 言語に関し、この見解書は以下のものに基づき作成した。

- ☒ 出願時の言語による国際出願
- ☐ 出願時の言語から国際調査のための言語である _____ 語に翻訳された、この国際出願の翻訳文 (P C T 規則12.3(a)及び23.1(b))

2. ☐ この見解書は、P C T 規則 91 の規定により国際調査機関が許可した又は国際調査機関に通知された明らかな誤りの訂正を考慮して作成した (P C T 規則 43 の 2.1(b))。

3. この国際出願で開示されたヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下の配列表に基づき見解書を作成した。

- a. ☐ 出願時における国際出願の一部を構成する配列表
- ☐ 附属書C/ST.25テキストファイル形式
 - ☐ 紙形式又はイメージファイル形式
- b. ☐ 国際出願とともに、P C T 規則13の3.1(a)に基づき国際調査のためにのみ提出された、附属書C/ST.25テキストファイル形式の配列表
- c. ☐ 国際出願日後に、国際調査のためにのみ提出された配列表
- ☐ 附属書C/ST.25テキストファイル形式 (P C T 規則13の3.1(a))
 - ☐ 紙形式又はイメージファイル形式 (P C T 規則13の3.1(b)及びP C T 実施細則第713号)

4. ☐ さらに、複数の版の配列表又は配列表の写しが提出され、変更後の配列表又は追加の写しに記載された情報が、出願時における配列表と同一である旨、又は出願時における国際出願の開示の範囲を超えない旨の陳述書の提出があった。

5. 補足意見：

第V欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についてのPCT規則43の2.1(a)(i)に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求項	1-13	有
	請求項		無
進歩性 (IS)	請求項	1-13	有
	請求項		無
産業上の利用可能性 (IA)	請求項	1-13	有
	請求項		無

2. 文献及び説明

以下に提示した文献は、国際調査報告にて引用した文献である。

<文献一覧>

文献1:

JP 2012-522060 A (トランス テック ファーマ, インコーポレイテッド) 2012.09.20, 文献全体、特に、請求項1、22及び25、段落[1271]、並びに表1及び2参照

文献2:

JP 2016-508506 A (ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング) 2016.03.22, 文献全体、特に、請求項3及び10、段落[0001]、[表3]、並びに例31参照

文献3:

JP 2010-510987 A (ハー・ルンドベック・アクチエゼルスカベット) 2010.04.08, 文献全体、特に、請求項1、段落[0008]及び[0208]、表Iの化合物718及び実施例4参照

文献4:

JP 2006-510582 A (武田薬品工業株式会社) 2006.03.30, 文献全体、特に、請求項1、段落[0067]、表4の化合物275及び276、並びに表7参照

文献5:

WO 2016/038045 A1 (HELMHOLTZ ZENTRUM MUNCHEN - DEUTSCHES FORSCHUNGSZENTRUM FUR GESUNDHEIT UND UMWELT (GMBH)) 2016.03.17, 文献全体、特に、請求項13及び16、第82-83頁、表1の化合物11等、並びに表2参照 & US 2017/0247375 A1 & EP 2993174 A1 & EP 3191484 A1

(補充欄に続く)

補充欄

いずれかの欄の大きさが足りない場合

第 欄の続き

C07D471/04(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i,
A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/4725(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i,
A61K31/506(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/5386(2006.01)i,
A61P1/16(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i,
A61P3/10(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i,
A61P25/28(2006.01)i, C07D519/00(2006.01)i

補充欄

いずれかの欄の大きさが足りない場合

第 V 欄の続き

<請求項 1－13 について>

本願の請求項 1－13 に係る発明は、国際調査報告で引用された文献 1－5 に対して新規性、進歩性を有する。

(文献 1)

文献 1 には、グルカゴン様ペプチド－1 (GLP－1) 受容体作動作用を示し、2 型糖尿病及び肥満等の治療剤として有用である、2, 3, 6, 7, 8, 9－ヘキサヒドロー [1, 4] ジオキシノ [2, 3－g] イソキノリン化合物が記載されているが (文献 1：請求項 1、22 及び 25、段落 [1271]、並びに表 1 及び 2 等参照)、文献 1 には、本願発明の化合物に関して記載も示唆もされていない。

(文献 2)

文献 2 には、G タンパク質共役受容体 40 (GPR40) 作動作用を示し、2 型糖尿病及び肥満等の治療剤として有用である、2, 4, 6, 7－テトラヒドロ－ピラゾロ [4, 3－c] ピリジン化合物が記載されているが (文献 2：請求項 3 及び 10、段落 [0001]、[表 3]、並びに例 31 等参照)、文献 2 には、本願発明の化合物に関して記載も示唆もされていない。

(文献 3)

文献 3 には、P2X7 受容体拮抗作用を示し、糖尿病及び肥満等の治療剤として有用である、2, 4, 6, 7－テトラヒドロ－5H－ピラゾロ [4, 3－c] ピリジン化合物が記載されているが (文献 3：請求項 1、段落 [0008] 及び [0208]、表 1 の化合物 718 及び実施例 4 等参照)、文献 3 には、本願発明の化合物に関して記載も示唆もされていない。

(文献 4)

文献 4 には、カルシウム受容体調節作用を示し、糖尿病等の治療剤として有用である、4, 5, 6, 7－テトラヒドロ－2H－ピラゾロ [4, 3－c] ピリジン化合物が記載されているが (文献 4：請求項 1、段落 [0067]、表 4 の化合物 275 及び 276、並びに表 7 等参照)、文献 4 には、本願発明の化合物に関して記載も示唆もされていない。

(文献 5)

文献 5 には、トリパノソーマ科の原虫の寄生によって引き起こされる睡眠障害等の治療剤として有用である、4, 5, 6, 7－テトラヒドロ－1H－ピラゾロ [4, 3－c] ピリジン環と 1H－インドール環とがメチレン基を介して結合する化合物が記載されているが (文献 5：請求項 13 及び 16、第 82－83 頁、表 1 の化合物 11 等、並びに表 2 等参照)、文献 5 には、上記化合物が本願請求項 12 記載の疾患に対する治療効果を示すことに関して記載も示唆もされておらず、また、文献 5 には、本願発明の化合物に関して記載も示唆もされていない。

(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
2018年3月29日(29.03.2018)



(10) 国際公開番号

WO 2018/056453 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 471/04 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/5386 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2017/034620

(22) 国際出願日: 2017年9月26日(26.09.2017)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

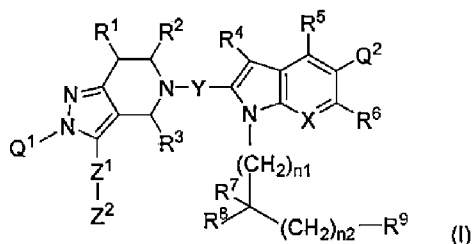
(30) 優先権データ:
特願 2016-187605 2016年9月26日(26.09.2016) JP

(71) 出願人: 中外製薬株式会社(CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒1158543 東京都北区浮間5丁目5番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 吉野 仁(YOSHINO, Hitoshi); 〒4128513 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 土屋 智史(TSUCHIYA, Satoshi); 〒4128513 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 松尾 篤(MATSUO, Atsushi); 〒4128513 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 佐藤 勉(SATO, Tsutomu); 〒4128513 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 西本 昌弘(NISHIMOTO, Masahiro); 〒4128513 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 小栗 京子(OGURI, Kyoko); 〒4128513 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 小川 紘子(OGAWA, Hiroko); 〒4128513 静岡県御殿場市駒門1丁目

(54) Title: PYRAZOLOPYRIDINE DERIVATIVE HAVING GLP-1 RECEPTOR AGONIST EFFECT

(54) 発明の名称: GLP-1 受容体アゴニスト作用を持つピラゾロピリジン誘導体



(57) Abstract: The present invention provides a compound represented by formula (I) in which an indole ring or a pyrrolo[2,3-b]pyridine ring and a pyrazolopyridine skeleton are bonded using a substituent, or a salt of the compound; solvates thereof; and prophylactic or therapeutic agents for non-insulin-dependent diabetes mellitus (type 2 diabetes mellitus), obesity, and the like in which said compound, salt, or solvate is used as an active ingredient. (In the formula, X, Y, Q¹, Q², R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, n₁, n₂, Z¹, and Z² represent substances indicated in the present specification.)

(57) 要約: 本発明は、インドール環又はピロロ[2,3-b]ピリジン環とピラゾロピリジン骨格が置換基を介して結合した、式(I)で表される化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物、並びに、それらを有効成分として含有するインスリン非依存性糖尿病(2型糖尿病)もしくは肥満症等の予防剤又は治療剤を提供する。(式中、X、Y、Q¹、Q²、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、n₁、n₂、Z¹及びZ²は、本明細書に記載されるとおりである。)



1 3 5 番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP).
西村 祥和(NISHIMURA, Yoshikazu); 〒4128513
静岡県御殿場市駒門 1 丁目 1 3 5 番地 中外製薬
株式会社内 Shizuoka (JP). 古田 佳之(FURUTA,
Yoshiyuki); 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原 2
0 0 番地 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP).
柏木 浩孝(KASHIWAGI, Hirotaka); 〒4128513
静岡県御殿場市駒門 1 丁目 1 3 5 番地 中外
製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 堀 伸行(HORI,
Nobuyuki); 〒4128513 静岡県御殿場市駒門 1
丁目 1 3 5 番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka
(JP). 家門 拓麻(KAMON, Takuma); 〒4128513
静岡県御殿場市駒門 1 丁目 1 3 5 番地 中
外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 白石 拓也
(SHIRAIISHI, Takuya); 〒4128513 静岡県御殿
場市駒門 1 丁目 1 3 5 番地 中外製薬株式
会社内 Shizuoka (JP). 吉田 昌伸(YOSHIDA,
Shoshin); 〒4128513 静岡県御殿場市駒門 1 丁
目 1 3 5 番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka
(JP). 河合 隆博(KAWAI, Takahiro); 〒4128513
静岡県御殿場市駒門 1 丁目 1 3 5 番地 中
外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 谷田 智嗣
(TANIDA, Satoshi); 〒4128513 静岡県御殿場市
駒門 1 丁目 1 3 5 番地 中外製薬株式會社
内 Shizuoka (JP). 青木 雅英(AOKI, Masahide);
〒4128513 静岡県御殿場市駒門 1 丁目 1 3 5 番
地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP).

(74) 代理人: 小野 新次郎, 外(ONO, Shinjiro et al.);
〒1000004 東京都千代田区大手町二丁目 2
番 1 号 新大手町ビル 2 0 6 区 ユアサハ
ラ法律特許事務所 Tokyo (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, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH,
KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY,
MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,
QA, RO, RS, RU, RW, SA, 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, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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, RS,

SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

規則4.17に規定する申立て:

— 出願し及び特許を与えられる出願人の資格に関
する申立て (規則4.17(ii))

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

Remitente: LA ADMINISTRACIÓN ENCARGADA
DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Para:		PCT	
Sr. Shinjiro ONO		OPINIÓN ESCRITA DE LA ADMINISTRACIÓN ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL	
Domicilio: Yuasa & Hara, Section 206, New Ohtemachi Bldg. 2-2-1, Ohtemachi, Chiyoda-ku, Tokio 100-0004		(Ordenanza Administrativa 40bis) (Regla PCT 43bis.1)	
Referencia del expediente del solicitante o del agente FA0001-17122		Fecha de expedición (día/mes/año) 07.11.2017	
N.º de solicitud internacional PCT/JP2017/034620		Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 26.09.2017	Fecha de prioridad (día/mes/año) 26.09.2016
Clasificación Internacional de Patentes (CIP). Véase recuadro complementario para la Clasificación Internacional			
Solicitante (Nombre o Cargo) Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha			

1. La presente opinión contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes:

- [☒] Recuadro I Base de la opinión
[☐] Recuadro II Prioridad
[☐] Recuadro III No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial
[☐] Recuadro IV Falta de unidad de invención
[☒] Recuadro V Declaración motivada según la Regla 43bis.1.(a)(i) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración
[☐] Recuadro VI Ciertos documentos citados
[☐] Recuadro VII Ciertos defectos en la solicitud internacional
[☐] Recuadro VIII Ciertas observaciones relativas a la solicitud internacional

2. CONTINUACIÓN DE LA TRAMITACIÓN

Si se hace una petición de examen preliminar internacional, esta opinión se considerará como una opinión escrita de la Administración encargada del examen preliminar internacional ("IPEA") salvo en aquellos casos en los que el solicitante elija una Administración distinta a esta y, la IPEA elegida haya notificado a la Oficina Internacional según lo previsto en la Regla 66.1bis.(b) que las opiniones escritas de esta Administración encargada de la búsqueda internacional no serán consideradas como tales.

Si esta opinión es, como se indica anteriormente, considerada como una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a que presente ante la IPEA una respuesta por escrito junto con modificaciones, en su caso, antes de la expiración del plazo de 3 meses a contar desde la fecha de envío del formulario PCT/ISA/220 o antes de la expiración del plazo de 22 meses a contar desde la fecha de prioridad, aplicándose el plazo que expire más tarde.

Para otras opciones, consultar el formulario PCT/ISA/220.

Fecha de conclusion de la siguiente opinión 30.10.2017	
Nombre y correo de la ISA/ Oficina Japonesa de Patentes (ISA/JP) 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokio 100-8915	Examinador de la JPO (Funcionario autorizado) [4P/9550] Shinobu TANIO N.º de teléfono. 03-3581-1101 ext. 3492

OPINIÓN ESCRITA DE LA ADMINISTRACIÓN ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL	Solicitud internacional N.º PCT/JP2017/034620
Recuadro I. Base de la opinión	
1. Por lo que respecta al idioma esta opinión se ha establecido sobre la base de: ☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó ☐ una traducción de la solicitud original al [en blanco], que es el idioma de una traducción proporcionada a los fines de la búsqueda internacional (según las Reglas 12.3.(a) y 23.1.(b)). 2. ☐ Esta opinión se ha establecido teniendo en cuenta la rectificación de un error evidente autorizado por o notificado a esta Administración según la Regla 91 (Regla 43bis.1.(a)). 3. En lo que se refiere cualquiera de las secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos divulgadas en la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de una lista de secuencias: a. que forma parte de la solicitud internacional como se presentó. ☐ en formato de archivo de texto Anexo C/ST.25. ☐ en papel o en formato de archivo de imagen. b. ☐ presentada junto con la solicitud internacional según la Regla 13ter.1(a) del PCT para los fines de la búsqueda internacional solo en formato de archivo de texto Anexo C/ST.25. c. ☐ presentada después de la fecha de presentación internacional a los fines de la búsqueda internacional solo: ☐ en formato de archivo de texto Anexo C/ST.25 (Regla 13ter.1(a)) ☐ en papel o en formato de archivo de imagen (Regla 13ter.1(b)) e Instrucciones Administrativas, Artículo 713). 4. ☐ Además, en caso de que se haya presentado o entregado más de una versión o copia de una lista de secuencias, la declaración requerida de que la información contenida en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a la que forma parte de la solicitud tal y como se presentó, o no va más allá de lo presentado inicialmente, según corresponda. 5. Comentarios adicionales:	

OPINIÓN ESCRITA DE LA ADMINISTRACIÓN ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL	Solicitud internacional N.º PCT/JP2017/034620
Recuadro V. Declaración motivada según la Regla 43bis.1.(a)i) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones que fundamentan esta declaración	
1. Declaración Novedad (N) Reivindicaciones <u>1-13</u> SÍ Claims NO Actividad inventiva (IS) Reivindicaciones <u>1-13</u> SÍ Reivindicaciones NO Aplicación industrial (IA) Reivindicaciones <u>1-13</u> SÍ Reivindicaciones NO	
2. Citas y explicaciones: Los siguientes documentos son citados en el Informe de Búsqueda Internacional. < Listado de Documentos > Documento 1: JP 2012-522060 A (Transtech Pharma Inc.) 20.09.2012, véase el texto completo, esp. reivindicaciones 1, 22 y 25, párrafo. [1271] y Tablas 1 y 2 Documento 2: JP 2016-508506 A (Boehringer Ingelheim International GmbH) 22.03.2016, véase el texto completo, esp. reivindicaciones 3 y 10, párrafo [0001], [Tabla 3] y Ejemplo 31 Documento 3: JP 2010-510987 A (H. Lundbeck A/S) 08.04.2010, texto completo, esp. reivindicación 1, párrafos. [0008] y [0208], Compuesto 718 en Tabla I, y Ejemplo 4 Documento 4: JP 2006-510582 A (Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.) 30.03.2006, texto completo, esp. reivindicación 1, párrafo [0067], Compuestos 275 y 276 en Tabla 4, y Tabla 7 Documento 5: WO 2016/038045 A1 (Helmholtz Zentrum Munchen-Deutsches Forschungszentrum fur Gesundheit und Umwelt (GMBH)) 17.03.2016, texto completo, esp. reivindicaciones 13 y 16, párrafos 82-83, Compuesto 11 en Tabla 1, y Tabla 2, US 2017/0247375 A1, EP 2993174 A1, EP 3191484 A1 (Continúa)	

OPINIÓN ESCRITA DE LA ADMINISTRACIÓN ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL	Solicitud internacional N.º PCT/JP2017/034620
Recuadro complementario	
En caso de que el espacio en cualquiera de los recuadros anteriores no sea suficiente. Continuación de:	
C07D 471/04 (2006.01) i, A61K 31/437 (2006.01) i, A61K 31/444 (2006.01) i, A61K 31/4709 (2006.01) i, A61K 31/4725 (2006.01) i, A61K 31/496 (2006.01) i, A61K 31/506 (2006.01) i, A61K 31/5377 (2006.01) i, A61K 31/5386 (2006.01) i, A61P 1/16 (2006.01) i, A61P 3/04 (2006.01) i, A61P 3/06 (2006.01) i, A61P 3/10 (2006.01) i, A61P 9/10 (2006.01) i, A61P 25/16 (2006.01) i, A61P 25/28 (2006.01) i, C07D 519/00 (2006.01) i	

OPINIÓN ESCRITA DE LA ADMINISTRACIÓN ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL	Solicitud internacional N.º PCT/JP2017/034620
Recuadro complementario	
En caso de que el espacio en cualquiera de los recuadros anteriores no sea suficiente. Continuación del Recuadro V < Reivindicaciones 1-13 > La invención relacionada con las reivindicaciones 1-13 de la presente solicitud es novedosa y tiene una etapa progresiva en comparación con los Documentos 1-5 citados en el Informe de Búsqueda Internacional. (Documento 1) El Documento 1 citado describe un compuesto de 2,3,6,7,8,9-hexahidro [1,4] dioxino [2,3-g] isoquinolina que tiene un péptido similar al Glucagón de tipo 1 (GLP-1), un receptor de acción que es eficaz como un agente terapéutico para la diabetes tipo 2 y la obesidad (Documento 1: reivindicaciones 1, 22 y 25, párrafo [1271], Tabla 1 y Tabla 2), pero el Documento 1 no describe ni sugiere los compuestos en la invención de la presente solicitud. (Documento 2) El Documento 2 describe un compuesto de 2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo [4,3-c] piridina que tiene receptor 40 acoplado a proteína G (GPR40), una acción que es eficaz como un agente terapéutico para la diabetes tipo 2 y la obesidad (Documento 2: reivindicaciones 3 y 10, párrafo [0001], [Tabla 3], y Ejemplo 31), pero el Documento 2 no describe ni sugiere los compuestos en la invención de la presente solicitud. (Documento 3) El Documento 3 describe un compuesto de 2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo [4,3-c] piridina que tiene antagonistas del receptor P2X₇ que es eficaz como un agente terapéutico para la diabetes y la obesidad (Documento 3: reivindicación 1, párrafos [0008] y [0208], Compuesto 718 en Tabla 1, y Ejemplo 4), pero el Documento 3 no describe ni sugiere los compuestos en la invención de la presente solicitud. (Documento 4) El Documento 4 describe un compuesto de 4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo [4,3-c] piridina que tiene una acción moduladora de receptor de calcio que es eficaz como un agente terapéutico para la diabetes y la obesidad (Documento 4: reivindicación 1, párrafo [0067], Compuestos 275 y 276 en Tabla 4 y Tabla 7), pero el Documento 4 no describe ni sugiere los compuestos en la invención de la presente solicitud. (Documento 5) El Documento 5 describe un compuesto en el que un anillo de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo [4,3-c] piridina y un anillo de 1H-indol están unidos por medio de un grupo metileno que es eficaz como un agente terapéutico para enfermedades causadas o mediadas por parásitos de la familia Trypanosomatidae (Documento 5: reivindicaciones 13 y 16, párrafos 82-83, Compuesto 11 en Tabla 1 y Tabla 2), pero el Documento 5 no describe ni sugiere el compuesto que tiene un efecto terapéutico en pacientes en la reivindicación 12 de la presente solicitud, y el Documento 5 no describe ni sugiere los compuestos en la invención de la presente solicitud.	

DESCRIPCIÓN

DERIVADO DE PIRAZOLOPIRIDINA QUE TIENE EL EFECTO AGONISTA DEL RECEPTOR DE GLP-1

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

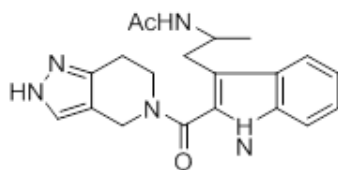
[0001] La presente invención se refiere a un compuesto que es un agonista del receptor de GLP-1 que tiene el mismo efecto que GLP-1, una sal de este, o un solvato de tanto el compuesto como una sal del compuesto. La presente invención se refiere además a un agente preventivo o un agente terapéutico para la diabetes mellitus no insulínica (diabetes tipo 2) u obesidad que comprende un compuesto de este tipo, una sal o un solvato como ingrediente activo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

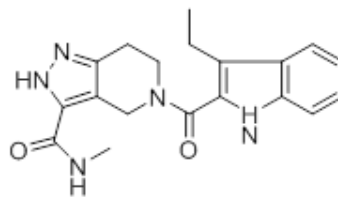
[0002] Un péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) es una incretina secretada a partir de linfocitos L en el intestino delgado cuando los nutrientes pasan a través del tubo digestivo, y se sabe que el GLP-1 demuestra una amplia variedad de efectos a través del receptor GLP-1, como la promoción de la secreción de insulina dependiente de glucosa, la inhibición de la secreción de glucagón, el retraso del vaciamiento gástrico, la supresión de la alimentación. Aunque el análogo de GLP-1 ya se comercializa como un agente terapéutico para la diabetes, y se lo considera uno de los agentes terapéuticos más eficaces contra la diabetes debido a su potente efecto en la reducción de HbA1c y la pérdida de peso, todos ellos requieren una administración subcutánea invasiva. Como tal, se espera el desarrollo de un agonista del receptor de GLP-1 que pueda administrarse de forma no invasiva. Se realizaron intentos, por ejemplo, para mejorar la biodisponibilidad en el momento de la administración oral de un análogo de GLP-1: semaglutida mediante un absorbefaciente (sodio N-(8-(2-hidroxibenzoil)amino)caprilato: SNAC) (documento de patente 1) y desarrollar un agonista del receptor de GLP-1 molecular bajo (documentos de patente 2 y 3), pero se requiere una mejora adicional en las propiedades medicinales que incluyen la actividad, la estabilidad metabólica y biodisponibilidad.

[0003] Los siguientes dos compuestos para una biblioteca química se conocen como 2-[(2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)carbonil]-1H-indol.

[0004] [Fórmula química 1]



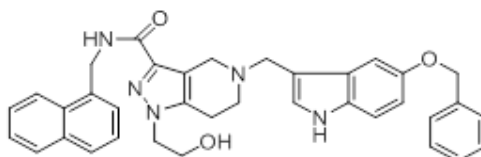
RN 1638421-28-9



RN 1269202-37-0

[0005] Además, el documento de patente 4 describe el siguiente derivado de pirazolopiridina como un compuesto que es útil en la prevención/tratamiento de la enfermedad del sueño, leishmaniasis o similares causadas por eucariotas: tal como blastocritidia (por ejemplo Trypanosomatidae) que parasita al paciente.

[0006] [Fórmula química 2]



LISTA DE REFERENCIAS

BIBLIOGRAFÍA DE PATENTES

[0007] Documento de Patente 1: WO 2012/080471

Documento de Patente 2: WO 2009/111700

Documento de Patente 3: WO 2010/114824

Documento de Patente 4: WO 2016/038045

SÍNTESIS DE LA INVENCION

PROBLEMA TÉCNICO

[0008] El problema que pretende resolver la presente invención es proporcionar un compuesto que es un agonista del receptor de GLP-1 que tiene el mismo efecto que un péptido GLP-1 que puede ser administrado de forma no invasiva y tiene una actividad mejorada, estabilidad metabólica y biodisponibilidad, una sal de este, o un solvato de tanto el compuesto como de una sal del compuesto, y también proporcionar un agente preventivo o un agente terapéutico para la diabetes mellitus no insulino dependiente (diabetes tipo 2) o la obesidad que comprende un compuesto, sal o solvato como ingrediente activo.

SOLUCIÓN AL PROBLEMA

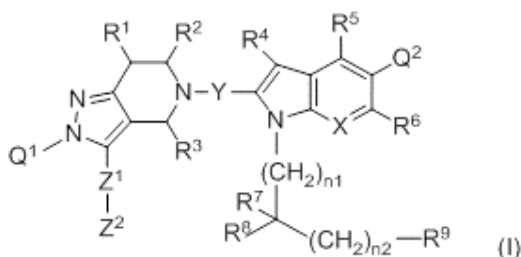
[0009] Los inventores de la presente estudiaron extensamente para resolver este problema y descubrieron que un compuesto representado por la Fórmula (I), en la que el anillo de indol y la estructura de pirazolopiridina están unidos entre sí a través de un sustituyente, tiene el mismo efecto que un péptido GLP 1 como agonista del receptor de

GLP-1, y así completaron la presente invención.

[0010] En otras palabras, la siguiente invención se proporciona como un aspecto de la presente invención.

[0011] [1] Un compuesto representado por la Fórmula (I):

[Fórmula química 3]



en donde, X es $-N=$ o $-CR^a=$; R^a se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno y C_{1-6} alquilo;

Y se selecciona entre $-C(=O)-$, $-CHR-$, y $-S(=O)_2-$; R es un átomo de hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

Q^1 es C_{6-10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde C_{6-10} arilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, C_{1-6} alquilo (en donde el C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno) y C_{1-6} alcoxi;

Q^2 es heterociclilo de 3 a 12 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde heterociclilo de 3 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, C_{1-6} alquilo (en donde C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno), C_{1-6} alcoxi y $-NR^{Qa}R^{Qb}$, y además, dos grupos C_{1-6} alquilo, junto con un átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo C_{3-8} carbocíclico; y R^{Qa} y R^{Qb} se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno, C_{1-6} alquilo y $(C_{1-6}$ alquil)calbonilo;

R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente de un átomo de hidrógeno y C_{1-6} alquilo (en donde, C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, C_{1-6} alcoxi, e hidroxil);

R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno y C_{1-6} alquilo;

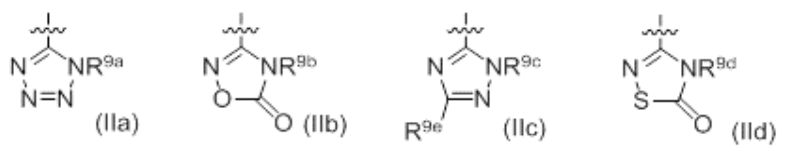
R^7 y R^8 son independientemente un átomo de hidrógeno o C_{1-6} alquilo, en donde

el C₁₋₆ alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno y C₃₋₁₅ cicloalquilo, o R⁷ y R⁸ junto con un átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo de C₃₋₁₅ cicloalcano, o el anillo de C₃₋₁₅ cicloalcano formado por R⁷ y R⁸ juntos está opcionalmente sustituido con uno a tres C₁₋₆ alquilo, en donde C₁₋₆ alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, hidroxilo, -NR^{7a}R^{7b}, C₁₋₆ alcoxi y heterociclilo de 3 a 12 miembros, y R^{7a} y R^{7b} se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno, C₁₋₆ alquilo y (C₁₋₆ alquil)carbonilo;

n₁ es un número entero de 0 a 3; n₂ es un número entero de 0 a 5;

R⁹ se selecciona de un grupo representado por la fórmula (IIa), (IIb), (IIc), (IIId):

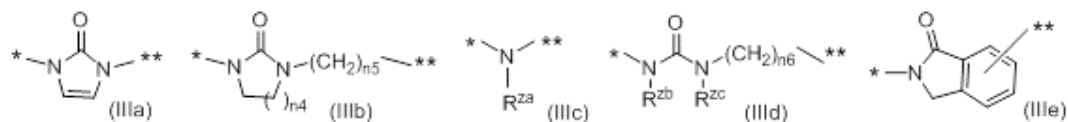
[0012] [Fórmula química 4]



-CO₂R^{9f}, y -C(=O)-NR^{9g}R^{9h}; y R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} y R^{9g} se seleccionan cada uno independientemente de un átomo de hidrógeno, C₁₋₆ alquilo (en donde el C₁₋₆ alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno y C₁₋₆ alcoxi) y (C₁₋₆ alquil)carbonilo, R^{9e} es un átomo de hidrógeno, o C₁₋₆ alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, R^{9f} es un átomo de hidrógeno o C₁₋₆ alquilo, R^{9h} es un átomo de hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, (C₁₋₆ alquil)carbonilo, ciano o -S(=O)_{n3}-R⁹ⁱ; n₃ es un número entero de 0 a 2, R⁹ⁱ es C₁₋₆ alquilo;

Z¹ se selecciona de un grupo representado por la Fórmula (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) y (IIIe):

[0013] [Fórmula química 5]



en donde R^{2a} se selecciona de un átomo de hidrógeno, C₁₋₆ alquilo y (C₁₋₆ alquil)carbonilo, R^{2b} y R^{2c} son independientemente un átomo de hidrógeno o C₁₋₆ alquilo, n₄ es un número entero de 1 a 3, n₅ y n₆ son independientemente un número entero de 0 a 10 (* representa una posición de fijación con una estructura de pirazolopiridina, ** representa una posición de fijación con Z²);

Z² se selecciona entre C₁₋₆ alquilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, heterociclilo de 3 a 12

miembros, C₆₋₁₀ arilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde C₃₋₁₅ cicloalquilo, heterociclilo de 3 a 12 miembros, C₆₋₁₀ arilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo A:

Grupo A: a) oxo,

b) un átomo de halógeno,

c) ciano,

d) -NR^{zd}R^{ze}; en donde R^{zd} y R^{ze} se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno, C₁₋₆ alquilo y (C₁₋₆ alquil)carbonilo, en donde C₁₋₆ alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, un átomo de halógeno y C₁₋₆ alcoxi,

e) -C(=O)-NR^{zf}R^{zg}; en donde R^{zf} y R^{zg} se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno, C₁₋₆ alquilo y (C₁₋₆ alquil)carbonilo, en donde C₁₋₆ alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, un átomo de halógeno y C₁₋₆ alcoxi,

f) -S(=O)_{n7}-R^{zh}; en donde n7 es un número entero de 0 a 2, R^{zh} es un átomo de hidrógeno o C₁₋₆ alquilo,

g) C₁₋₆ alquilo; en donde el C₁₋₆ alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, hidroxilo, -NR^{zi}R^{zj}, C₁₋₆ alcoxi y heterociclilo de 3 a 12 miembros, en donde R^{zi} y R^{zj} son independientemente un átomo de hidrógeno o C₁₋₆ alquilo, y en donde el heterociclilo de 3 a 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, C₁₋₆ alquilo y heterociclilo de 3 a 12 miembros,

h) C₁₋₆ alcoxi; en donde C₁₋₆ alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, un átomo de halógeno y C₁₋₆ alcoxi,

i) heterociclilo de 3 a 12 miembros; en donde el heterociclilo de 3 a 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre C₁₋₆ alquilo y (C₁₋₆ alquil)carbonilo,

j) C₆₋₁₀ arilo; en donde C₆₋₁₀ arilo está opcionalmente sustituido con uno o más de (C₁₋₆ alquil)carbonilo, y

k) heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, -NR^{zk}R^{zl} y heterociclilo de 3 a 12

miembros, en donde R^{zk} y R^{zl} se seleccionan independientemente de entre un átomo de hidrógeno, C_{1-6} alquilo y $(C_{1-6}$ alquil)carbonilo, y en donde el heterociclilo de 3 a 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-6} alquilo y $(C_{1-6}$ alquil)carbonilo;

una sal de estos, o un solvato del compuesto o una sal del compuesto.

[0014] [2] El compuesto de acuerdo con [1], una sal de este, o un solvato de tanto el compuesto como una sal del compuesto, en donde Q^1 es fenilo o piridilo, y fenilo o piridilo está sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno y C_{1-6} alquilo.

[0015] [3] El compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] o [2], una sal de este, o un solvato de tanto el compuesto como una sal del compuesto, en donde R^7 y R^8 son ambos un átomo de hidrógeno; R^7 y R^8 son ambos C_{1-6} alquilo; R^7 es un átomo de hidrógeno y R^8 es C_{1-6} alquilo; o R^7 y R^8 junto con un átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de C_{3-8} cicloalcano, en donde el anillo de C_{3-8} cicloalcano que se ha formado está opcionalmente sustituido con uno a dos C_{1-6} alquilo, y el C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxil, C_{1-6} alcoxi y heterociclilo de 3 a 12 miembros.

[0016] [4] El compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [3], una sal de estos, o un solvato de tanto el compuesto como una sal del compuesto, en donde Z^2 se selecciona de C_{1-6} alquilo, C_{3-15} cicloalquilo, heterociclilo de 3 a 12 miembros, C_{6-10} arilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde C_{3-15} cicloalquilo, heterociclilo de 3 a 12 miembros, C_{6-10} arilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo B:

Grupo B: a) oxo,

b) un átomo de halógeno,

c) $-NR^{zd1}R^{zel}$; en donde R^{zd1} y R^{zel} se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno, C_{1-6} alquilo y $(C_{1-6}$ alquil)carbonilo, y C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6} alcoxi,

d) $-S(=O)_{n7}-R^{zh1}$; en donde $n7$ es un número entero de 0 a 2, R^{zh1} es C_{1-6} alquilo,

e) C_{1-6} alquilo; en donde el C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, hidroxil, $-NR^{zi}R^{zj}$, C_{1-6} alcoxi y heterociclilo de 3 a 12 miembros, en donde R^{zi} y R^{zj} son independientemente un átomo de hidrógeno o C_{1-6} alquilo, y en donde el heterociclilo de 3 a 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxil, C_{1-6} alquilo y heterociclilo de 3 a 12

miembros,

f) C₁₋₆ alcoxi; en donde C₁₋₆ alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo,

g) heterociclilo de 3 a 12 miembros; en donde el heterociclilo de 3 a 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más (C₁₋₆ alquil)carbonilo,

h) heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre C₁₋₆ alquilo, -NR^{zk1}R^{zl1}, y R^{zk1} y R^{zl1} se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno y C₁₋₆ alquilo.

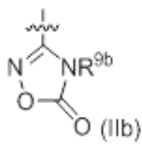
[0017] [5] El compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [4], una sal de este, o un solvato de tanto el compuesto como una sal del compuesto, en donde Y es -C(=O)-.

[0018] [6] El compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [5], una sal de este, o un solvato de tanto el compuesto como una sal del compuesto, en donde R¹ es un átomo de hidrógeno.

[0019] [7] El compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [6], una sal de este, o un solvato de tanto el compuesto como una sal del compuesto, en donde n1 y n2 son ambos 0.

[0020] [8] El compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [7], una sal de este, o un solvato de tanto el compuesto como una sal del compuesto, en donde R⁹ está representado por la Fórmula (IIb):

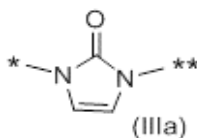
[Fórmula química 6]



[0021] [9] El compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [8], una sal de este, o un solvato de tanto el compuesto como una sal del compuesto, en donde X es -N=, -CH=, o -CF=.

[0022] [10] El compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [9], una sal de este, o un solvato de tanto el compuesto como una sal del compuesto, en donde Z¹ está representado por la Fórmula (IIIa):

[Fórmula química 7]



(* representa una posición de fijación con una estructura de pirazolopiridina, **

representa una posición de fijación con Z^2).

[0023] [11] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [10], una sal de este, o un solvato de tanto el compuesto como una sal del compuesto como un ingrediente activo.

[0024] [12] Un agente preventivo o un agente terapéutico para diabetes mellitus no insulino dependiente (diabetes tipo 2), hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus insulino dependiente (diabetes tipo 1), complicación diabética, obesidad, hipertensión, hiperlipidemia, arteriosclerosis, cardiopatía coronaria, infarto cerebral, esteatohepatitis no alcohólica, enfermedad de Parkinson o demencia, en donde el agente preventivo o el agente terapéutico comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [10], una sal de este, o un solvato de tanto el compuesto como una sal del compuesto como un ingrediente activo. Un ejemplo de demencia es la enfermedad de Alzheimer.

[0025] [13] Un agente preventivo o un agente terapéutico para la diabetes mellitus no insulino dependiente (diabetes tipo 2) o de la obesidad que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [10], una sal de estos, o un solvato del compuesto o una sal del compuesto como ingrediente activo.

[0026] [14] Un método para prevenir o tratar la diabetes mellitus no insulino dependiente (diabetes tipo 2), hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus insulino dependiente (diabetes tipo 1), complicación diabética, obesidad, hipertensión, hiperlipidemia, arteriosclerosis, cardiopatía coronaria, infarto cerebral, esteatohepatitis no alcohólica, enfermedad de Parkinson o demencia, el cual comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [10], una sal de este, o un solvato de cualquiera del compuesto o una sal del compuesto a un sujeto. Un ejemplo de demencia es la enfermedad de Alzheimer.

[0027] [15] Un método para prevenir o tratar la diabetes mellitus no insulino dependiente (diabetes tipo 2), el cual comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [10], una sal de estos, o un solvato de cualquiera del compuesto o una sal del compuesto a un sujeto.

EFFECTOS VENTAJOSOS DE LA INVENCION

[0028] El compuesto, una sal de este, o un solvato de tanto el compuesto como una sal del compuesto de la presente invención tiene un efecto similar al péptido GLP-1 como un agonista del receptor de GLP-1, y proporciona un agente no peptídico para prevenir o tratar la diabetes mellitus no insulino dependiente (diabetes tipo 2) u obesidad que se espera que proporcione una biodisponibilidad suficiente a través de la administración

oral.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0029] La Figura 1 muestra el resultado de la medida por difracción de polvo de rayos X del cristal de sal de sodio hidrato del Compuesto 1 obtenido en el Ejemplo 163 (Muestra 160a). El eje vertical muestra la intensidad de difracción y el eje horizontal muestra el ángulo de difracción 2θ (°).

La Figura 2 muestra el resultado de la medida por difracción de polvo de rayos X del cristal de sal de sodio hidrato del Compuesto 1 obtenido en el Ejemplo 163 (Muestra 160b). El eje vertical muestra la intensidad de difracción y el eje horizontal muestra el ángulo de difracción 2θ (°).

La Figura 3 muestra el resultado de la medida por difracción de polvo de rayos X del cristal del Compuesto de ejemplo 66 obtenido en el Ejemplo 163 (Muestra 161a). El eje vertical muestra la intensidad de difracción y el eje horizontal muestra el ángulo de difracción 2θ (°).

La Figura 4 muestra el resultado de la medida por difracción de polvo de rayos X del cristal del Compuesto de ejemplo 66 obtenido en el Ejemplo 163 (Muestra 161b). El eje vertical muestra la intensidad de difracción y el eje horizontal muestra el ángulo de difracción 2θ (°).

La Figura 5 muestra el resultado de la medida por difracción de polvo de rayos X del cristal de sal de calcio hidrato del Compuesto de ejemplo 67 obtenido en el Ejemplo 163 (Muestra 162a). El eje vertical muestra la intensidad de difracción y el eje horizontal muestra el ángulo de difracción 2θ (°).

La Figura 6 muestra el resultado de la medida por difracción de polvo de rayos X del cristal de sal de calcio hidrato del Compuesto de ejemplo 67 obtenido en el Ejemplo 163 (Muestra 162b). El eje vertical muestra la intensidad de difracción y el eje horizontal muestra el ángulo de difracción 2θ (°).

La Figura 7 muestra el resultado de la termogravimetría/análisis térmico diferencial del cristal de sal de sodio hidrato del Compuesto 1 obtenido en el Ejemplo 164. El eje horizontal muestra la temperatura (°C) y el eje vertical derecho muestra el cambio de peso (%) de la muestra en termogravimetría. El eje vertical izquierdo muestra el flujo de calor observado en el análisis térmico diferencial.

La Figura 8 muestra el resultado de la termogravimetría/análisis térmico diferencial del cristal de sal de calcio hidrato del Compuesto de ejemplo 67 obtenido en el Ejemplo 164. El eje horizontal muestra la temperatura (°C) y el eje vertical derecho muestra el cambio de peso (%) de la muestra en termogravimetría. El eje vertical

izquierdo muestra el flujo de calor observado en el análisis térmico diferencial.

La Figura 9 muestra el impacto del Compuesto de ejemplo 67 y la exenatida contra la secreción de insulina después de la administración intravenosa de glucosa en monos *Macaca fascicularis* macho. El área bajo la curva de la insulina se muestra mediante un valor medio $\pm$ error estándar (n=6). Cada agente farmacéutico se administró en un diseño cruzado. * indica que el valor del grupo muestra una diferencia estadísticamente significativa en comparación con el grupo del vehículo en $P<0,025$, y ** indica que el valor del grupo muestra una diferencia estadísticamente significativa en comparación con el grupo del vehículo en $P<0,005$ (prueba de Williams). La concentración de cada fármaco es un valor medio de la concentración plasmática medida del fármaco.

La Figura 10 muestra el impacto del Compuesto de ejemplo 67 y la exenatida contra los niveles de glucosa plasmática después de la administración intravenosa de glucosa en monos *Macaca fascicularis* macho. El área bajo la curva de la glucosa plasmática se muestra mediante un valor medio $\pm$ error estándar (n=6). Cada agente farmacéutico se administró en un diseño cruzado. * indica que el valor del grupo muestra una diferencia estadísticamente significativa en comparación con el grupo del vehículo en $P<0,025$, y ** indica que el valor del grupo muestra una diferencia estadísticamente significativa en comparación con el grupo del vehículo en $P<0,005$ (prueba de Williams). La concentración de cada fármaco es un valor medio de la concentración plasmática medida del fármaco.

La Figura 11 muestra el impacto del Compuesto de ejemplo 67 y la exenatida contra la ingesta de alimentos en monos *Macaca fascicularis* macho. La ingesta de alimentos se muestra mediante un valor medio $\pm$ desviación estándar (n=6). Cada agente farmacéutico se administró en un diseño cruzado. * indica que el valor del grupo muestra una diferencia estadísticamente significativa en comparación con el grupo del vehículo en $P<0,025$, y ** indica que el valor del grupo muestra una diferencia estadísticamente significativa en comparación con el grupo del vehículo en $P<0,005$ (prueba de Williams).

La Figura 12 muestra el perfil de tiempo de las concentraciones plasmáticas del fármaco después de la administración oral de esta sustancia a monos *Macaca fascicularis* macho. Las concentraciones plasmáticas están representadas por valores medios de n=2 para cada dosis.

DESCRIPCIÓN DE LAS FORMAS DE REALIZACIÓN

[0030] La presente invención se describe adicionalmente a continuación sin ser limitada

por las definiciones.

Definiciones

[0031] El término "un átomo de halógeno" en la presente invención significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo y similares. Un átomo de halógeno que se prefiere como sustituyente de arilo en la presente invención (por ejemplo, R^a cuando X en la Fórmula (I) es -CR^a=) es un átomo de flúor y un átomo de cloro. Un átomo de halógeno que se prefiere como un sustituyente de alquilo en la presente invención (por ejemplo, un sustituyente de C₁₋₆ alquilo cuando el C₆₋₁₀ arilo o el heteroarilo de 5 a 10 miembros de Q¹ está sustituido con C₁₋₆ alquilo) es un átomo de flúor y un átomo de cloro. Los ejemplos específicos de C₁₋₆ alquilo que tiene un átomo de halógeno como un sustituyente incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, pentafluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloroetilo, heptafluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2,3-dicloropropilo, 1-fluoro-3-bromopropilo, 4-bromobutilo, 3,3,3,4,4-pentafluorobutilo, 4,4-diclorobutilo, 5-yodopentilo, 5,5-difluoropentilo, 6-clorohexilo, y 6,6,6-trifluorohexilo.

[0032] El término "C₁₋₆ alquilo" en la presente invención es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, t-butilo, 1-metilpropilo, n-pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, 4-metilpentilo y 2-etilbutilo.

[0033] El término "C₁₋₆ alcoxi" en la presente invención significa un grupo: C₁₋₆ alquilo-O-, de los cuales C₁₋₆ alquilo ya está definido. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, sec-butoxi, t-butoxi, 1-metilpropoxi, n-pentiloxi, isopentiloxi, 2-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1-etilpropoxi, n-hexiloxi, 4-metilpentiloxi y 2-etilbutoxi.

[0034] El término "(C₁₋₆ alquil)carbonilo" en la presente invención significa un grupo: (C₁₋₆ alquil)-C(O)-, de los cuales C₁₋₆ alquilo ya está definido. Los ejemplos incluyen metilcarbonilo (acetilo), etilcarbonilo (propionilo), n-propilcarbonilo, i-propilcarbonilo, n-butilcarbonilo, i-butilcarbonilo, sec-butilcarbonilo, t-butilcarbonilo, 1-metilpropilcarbonilo, n-pentilcarbonilo, isopentilcarbonilo, 2-metilbutilcarbonilo, 1,1-dimetilpropilcarbonilo, 1-etilpropilcarbonilo, n-hexilcarbonilo, 4-metilpentilcarbonilo y 2-etilbutilcarbonilo.

[0035] El término "C₆₋₁₀ arilo" en la presente invención significa un grupo carbocíclico aromático, y puede contener una porción no aromática además de la porción aromática. El anillo puede ser monocíclico, o puede ser un arilo bicíclico que se condensa con un anillo de benceno o un anillo de arilo monocíclico. Los ejemplos incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, azuleno, isocromanilo, 2,4-dihidro-1H-isoquinolin-3-onilo, y 1,3-

dihidrobenzimidazol-2-onilo. Un ejemplo preferible es fenilo.

[0036] El término “heteroarilo” en la presente invención significa un grupo cíclico de 5 a 10 miembros aromático que comprende, entre átomos que constituyen un anillo, uno o más heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y puede contener una porción no aromática además de la porción aromática. El anillo puede ser monocíclico o puede ser un heteroarilo bicíclico que se condensa con un anillo de benceno o un anillo de heteroarilo monocíclico. Los ejemplos incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, benzoimidazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, benzodioxolilo, indolizínilo, imidazopiridilo, benzoisoxazolilo y benzoisotiazolilo.

[0037] El término “heterocíclico” en la presente invención significa un grupo cíclico no aromático que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, y puede ser completamente saturado o parcialmente insaturado. El anillo puede ser un anillo monocíclico, un anillo bicíclico o un anillo espiro de 3 a 12 miembros, preferentemente de 3 a 10 miembros. Entre los ejemplos se incluyen oxetanilo, azetidínilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolínilo, tiomorfolínilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptilo, 2-azaspiro[3.3]heptilo, 2,6-diazaspiro[3.3]heptilo, 2-tia-6-azaspiro[3.3]heptilo, oxazolidínilo, tiazolidínilo, imidazolidínilo, pirazolidínilo, tianilo, oxanilo, tioxanilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidroindolinilo, quinuclidínilo, azepínilo y tropanilo.

[0038] El término “C₃₋₁₅ cicloalquilo” de la presente invención significa un grupo monovalente derivado mediante la eliminación de cualquier átomo de hidrógeno sencillo de un hidrocarburo alifático saturado cíclico que tiene de 3 a 15 carbonos. Además, el término “C₃₋₈ cicloalquilo” significa un cicloalquilo de tres a ocho carbonos. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Además, el término “C₃₋₆ cicloalquilo” significa un cicloalquilo de 3 a 6 carbonos. Cuando dos grupos forman juntos un anillo de C₃₋₁₅ cicloalcano, el grupo resultante es bivalente. Los ejemplos incluyen ciclopropano-1,1-diilo, ciclobutano-1,1-diilo, ciclopentano-1,1-diilo, ciclohexano-1,1-diilo, cicloheptano-1,1-diilo y ciclooctano-1,1-diilo.

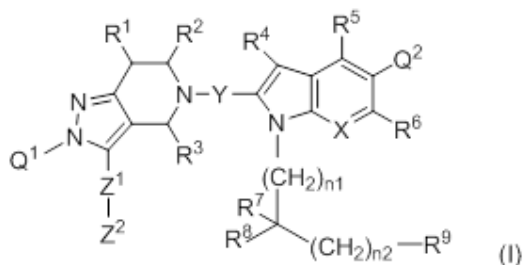
[0039] Cuando se combinan los dos grupos en dos átomos de carbono para formar un anillo de C₃₋₈ carbocíclico, el anillo resultante forma un anillo condensado. Los ejemplos

incluyen estructuras de anillo de manera que los dos átomos de carbono están ligados por $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

[0040] Además, el anillo de cicloalcano, el anillo carbocíclico, el hidrocarburo cíclico en el cicloalquilo puede ser un anillo reticulado. Los ejemplos de anillos reticulados en el C_{3-15} cicloalquilo incluyen biciclo[1.1.0]butano, biciclo[3.2.1]octano, biciclo[5.2.0]nonano, biciclo[4.3.2]undecano, triciclo[2.2.1.0^{2,6}]heptano, triciclo[4.3.1.1^{2,5}]undecano, triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano (adamantano), triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-2-ilideno (2-adamantilideno), pentaciclo[4.2.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]octano (cubano), y ejemplos de C_{3-15} cicloalquilo incluyen biciclo[1.1.0]butilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[5.2.0]nonilo, biciclo[4.3.2]undecilo, triciclo[2.2.1.0^{2,6}]heptilo, triciclo[4.3.1.1^{2,5}]undecilo, adamantilo, 2-adamantilidenilo, y cubanilo.

[0041] La presente invención proporciona un compuesto representado por la Fórmula (I), una sal de este, o un solvato de tanto el compuesto como una sal del compuesto.

[0042] [Fórmula química 8]



[0043] X es $-\text{N}=$ o $-\text{CR}^a=$; R^a se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno y C_{1-6} alquilo. X es preferentemente $-\text{N}=$, $-\text{CH}=$, o $-\text{CF}=$, con mayor preferencia $-\text{CH}=$.

[0044] Y se selecciona de $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CHR}-$, y $-\text{S}(=\text{O})_2-$; R es un átomo de hidrógeno o C_{1-6} alquilo.

[0045] Q^1 es C_{6-10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el C_{6-10} arilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, C_{1-6} alquilo (en donde C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno), y C_{1-6} alcoxi. Q^1 es preferentemente fenilo o piridilo, en donde fenilo o piridilo está sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno y C_{1-6} alquilo. Con mayor preferencia, Q^1 es fenilo sustituido con dos a tres sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno y C_{1-6} alquilo.

[0046] Q^2 es heterociclilo de 3 a 12 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde heterociclilo de 3 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, C_{1-6} alquilo (en donde C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno), C_{1-6} alcoxi y $-NR^{Qa}R^{Qb}$, y dos grupos C_{1-6} alquilo, junto con un átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo C_{3-8} carbocíclico; y R^{Qa} y R^{Qb} se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno, C_{1-6} alquilo y $(C_{1-6} \text{ alquil})\text{calbonilo}$. Preferentemente, Q^2 es i) heterociclilo de 6 miembros, en donde heterociclilo de 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6} alquilo y dos grupos C_{1-6} alquilo junto con un átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo C_{3-8} carbocíclico, o ii) heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi y $-NR^{Qc}R^{Qd}$, y R^{Qc} y R^{Qd} se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno y C_{1-6} alquilo. Preferentemente, Q^2 es heterociclilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el heterociclilo de 5 a 6 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a tres C_{1-6} alquilo.

[0047] R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente de un átomo de hidrógeno y C_{1-6} alquilo (en donde, C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, C_{1-6} alcoxi, e hidroxilo). Preferentemente, la combinación de R^1 , R^2 y R^3 se selecciona de: todos los átomos de hidrógeno; R^1 es un átomo de hidrógeno, R^2 es un átomo de hidrógeno y R^3 es C_{1-6} alquilo; y R^1 es un átomo de hidrógeno, R^2 es C_{1-6} alquilo, y R^3 es C_{1-6} alquilo.

[0048] R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, y C_{1-6} alquilo. Se prefiere que R^4 , R^5 y R^6 sean independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor. Con mayor preferencia, la combinación de R^4 , R^5 y R^6 son: todos átomos de hidrógeno; o R^4 es un átomo de hidrógeno, R^5 es un átomo de hidrógeno y R^6 es un átomo de flúor.

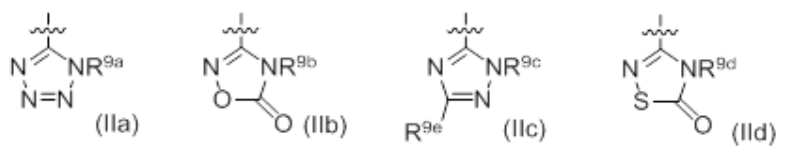
[0049] R^7 y R^8 son independientemente un átomo de hidrógeno o C_{1-6} alquilo, en donde el C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno y C_{3-15} cicloalquilo, o R^7 y R^8 junto con un átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo de C_{3-15} cicloalcano, en donde el anillo de C_{3-15} cicloalcano formado combinando R^7 y R^8 está opcionalmente

sustituido con uno a tres C₁₋₆ alquilo, en donde C₁₋₆ alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, hidroxilo, -NR^{7a}R^{7b}, C₁₋₆ alcoxi y heterociclilo de 3 a 12 miembros, y R^{7a} y R^{7b} se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno, C₁₋₆ alquilo y (C₁₋₆ alquil)carbonilo. Preferentemente, R⁷ y R⁸ junto con un átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de C₃₋₈ cicloalcano, en donde el C₃₋₈ cicloalquilo así formado está opcionalmente sustituido con uno o más de C₁₋₆ alquilo, en donde C₁₋₆ alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo. El C₃₋₈ cicloalquilo es preferentemente C₃₋₆ cicloalquilo. Un C₃₋₆ cicloalquilo preferible es, por ejemplo, ciclopentilo.

[0050] n₁ es un número entero de 0 a 3; n₂ es un número entero de 0 a 5. n₁ y n₂ son cada uno preferentemente de 0 a 2, con mayor preferencia de 0 a 1, e incluso con mayor preferencia de 0. Además, la combinación de n₁ y n₂ es preferentemente 0 y 0, 0 y 1, 0 y 2, 1 y 0, 1 y 1, 2 y 0, con mayor preferencia, 0 y 0, 0 y 1, 1 y 0, 2 y 0, y, aún con mayor preferencia, 0 y 0.

[0051] R⁹ se selecciona de un grupo representado por la Fórmula (IIa), (IIb), (IIc), (IId):

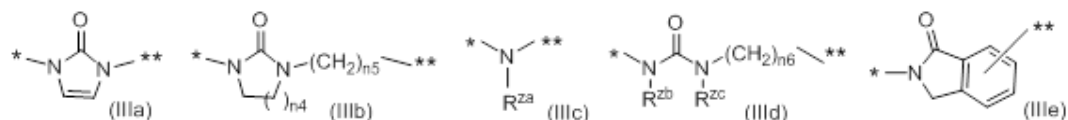
[0052] [Fórmula química 9]



-CO₂R^{9f}, y -C(=O)-NR^{9g}R^{9h}; y R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} y R^{9g} se seleccionan cada uno independientemente de un átomo de hidrógeno, C₁₋₆ alquilo (en donde el C₁₋₆ alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno y C₁₋₆ alcoxi) y (C₁₋₆ alquil)carbonilo, R^{9e} es un átomo de hidrógeno, o C₁₋₆ alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, R^{9f} es un átomo de hidrógeno o C₁₋₆ alquilo, R^{9h} es un átomo de hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, (C₁₋₆ alquil)carbonilo, ciano o -S(=O)_{n3}-R⁹ⁱ; n₃ es un número entero de 0 a 2, y R⁹ⁱ es C₁₋₆ alquilo.

[0053] Z¹ se selecciona de un grupo representado por la Fórmula (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) y (IIIe):

[0054] [Fórmula química 10]



en donde R^{za} se selecciona de un átomo de hidrógeno, C₁₋₆ alquilo y (C₁₋₆

alquil)carbonilo, R^{zb} y R^{zc} son independientemente un átomo de hidrógeno o C_{1-6} alquilo, n_4 es un número entero de 1 a 3, n_5 y n_6 son independientemente un número entero de 0 a 10.

[0055] * representa una posición de fijación con una estructura de pirazolopiridina, ** representa una posición de fijación con Z^2 .

[0056] Z^2 se selecciona entre C_{1-6} alquilo, C_{3-15} cicloalquilo, heterociclilo de 3 a 12 miembros, C_{6-10} arilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde C_{3-15} cicloalquilo, heterociclilo de 3 a 12 miembros, C_{6-10} arilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo A.

[0057] Grupo A: a) oxo,

b) un átomo de halógeno,

c) ciano,

d) $-NR^{zd}R^{ze}$; en donde R^{zd} y R^{ze} se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno, C_{1-6} alquilo y (C_{1-6} alquil)carbonilo, en donde C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, un átomo de halógeno y C_{1-6} alcoxi,

e) $-C(=O)-NR^{zf}R^{zg}$; en donde R^{zf} y R^{zg} se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno, C_{1-6} alquilo y (C_{1-6} alquil)carbonilo, en donde C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, un átomo de halógeno y C_{1-6} alcoxi,

f) $-S(=O)_{n_7}-R^{zh}$; en donde n_7 es un número entero de 0 a 2, R^{zh} es un átomo de hidrógeno o C_{1-6} alquilo,

g) C_{1-6} alquilo; en donde el C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, hidroxilo, $-NR^{zi}R^{zj}$, C_{1-6} alcoxi y heterociclilo de 3 a 12 miembros, en donde R^{zi} y R^{zj} son independientemente un átomo de hidrógeno o C_{1-6} alquilo, y en donde el heterociclilo de 3 a 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, C_{1-6} alquilo y heterociclilo de 3 a 12 miembros,

h) C_{1-6} alcoxi; en donde C_{1-6} alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, un átomo de halógeno y C_{1-6} alcoxi,

i) heterociclilo de 3 a 12 miembros; en donde el heterociclilo de 3 a 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados

independientemente entre C₁₋₆ alquilo y (C₁₋₆ alquil)carbonilo,

j) C₆₋₁₀ arilo; en donde C₆₋₁₀ arilo está opcionalmente sustituido con uno o más de (C₁₋₆ alquil)carbonilo, y

k) heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, -NR^{zk}R^{zl} y heterociclilo de 3 a 12 miembros, en donde R^{zk} y R^{zl} se seleccionan independientemente de entre un átomo de hidrógeno, C₁₋₆ alquilo y (C₁₋₆ alquil)carbonilo, y en donde el heterociclilo de 3 a 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de C₁₋₆ alquilo y (C₁₋₆ alquil)carbonilo.

[0058] Cuando el C₁₋₆ alquilo en R^{zd}, R^{ze}, R^{zf} y R^{zg} está sustituido con hidroxí, C₁₋₆ alquilo es preferentemente C₂₋₆ alquilo y con mayor preferencia C₂₋₄ alquilo.

[0059] Cuando el C₁₋₆ alcoxi está sustituido con hidroxí, C₁₋₆ alquilo es preferentemente C₂₋₆ alquilo, y con mayor preferencia C₂₋₄ alquilo.

[0060] Preferentemente, Z² se selecciona entre i) C₃₋₁₅ cicloalquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más -NR^{zd}R^{ze}, ii) C₆₋₁₀ arilo que está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo C, y iii) heteroarilo de 5 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo D.

[0061] Con mayor preferencia, Z² se selecciona de i) C₆₋₁₀ arilo que está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo C, y ii) heteroarilo de 5 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo D.

[0062] Grupo C: a) un átomo de halógeno,

b) -NR^{zd2}R^{ze2}; en donde R^{zd2} y R^{ze2} se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno, C₁₋₆ alquilo y (C₁₋₆ alquil)carbonilo, en donde C₁₋₆ alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más C₁₋₆ alcoxi,

c) -S(=O)_{n7}-R^{zh1}; en donde n7 es un número entero de 0 a 2, R^{zh1} es C₁₋₆ alquilo,

d) C₁₋₆ alquilo;

e) C₁₋₆ alcoxi; en donde C₁₋₆ alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxí,

f) heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -NR^{zk1}R^{zl1}, en donde R^{zk1} y R^{zl1} se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno y C₁₋₆ alquilo.

[0063] Grupo D: a) oxo,

b) un átomo de halógeno,

c) C₁₋₆ alquilo; en donde C₁₋₆ alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, hidroxilo, C₁₋₆ alcoxi y heterociclilo de 3 a 12 miembros, en donde heterociclilo de 3 a 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más de C₁₋₆ alquilo, y

d) heterociclilo de 3 a 12 miembros.

[0064] El compuesto representado por la Fórmula (I) de la presente invención es, preferentemente, de manera que Z¹ es un grupo representado por la Fórmula (IIIa), Y es -C(=O)-, R⁹ es un grupo representado por la Fórmula (IIb), R^{9b} es un átomo de hidrógeno, R⁷ y R⁸ junto con un átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de C₃₋₁₅ cicloalcano que está sustituido con uno a tres C₁₋₆ alquilo, y el uno a tres C₁₋₆ alquilo no está sustituido.

[0065] A continuación, se explican ejemplos a través de los siguientes esquemas del método de producción de un compuesto representado por la Fórmula (I), una sal de este, o un solvato de tanto el compuesto como una sal del compuesto.

[0066] El compuesto representado por la Fórmula (I), una sal de este, o un solvato de tanto el compuesto como una sal del compuesto se producen al llevar a cabo i) el método de producción general A1 o método de producción general A2, ii) el método de producción general B, y iii) el método de producción general C. Este método de producción es un ejemplo de un método de producción preferible de un compuesto de Fórmula (I), en el que Z¹ es un grupo representado por la Fórmula (IIIa), Y está representado por -C(=O)-, R⁹ es un grupo representado por la fórmula (IIb) y R^{9b} es un átomo de hidrógeno, es decir, un compuesto representado por la fórmula (Ia).

[0067] También es un ejemplo de un método de producción preferible para un compuesto en el que R⁷ y R⁸ junto con un átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de C₃₋₁₅ cicloalcano sustituido con 1 a 3 grupos C₁₋₆ alquilo, en donde los grupos alquilo no están sustituidos.

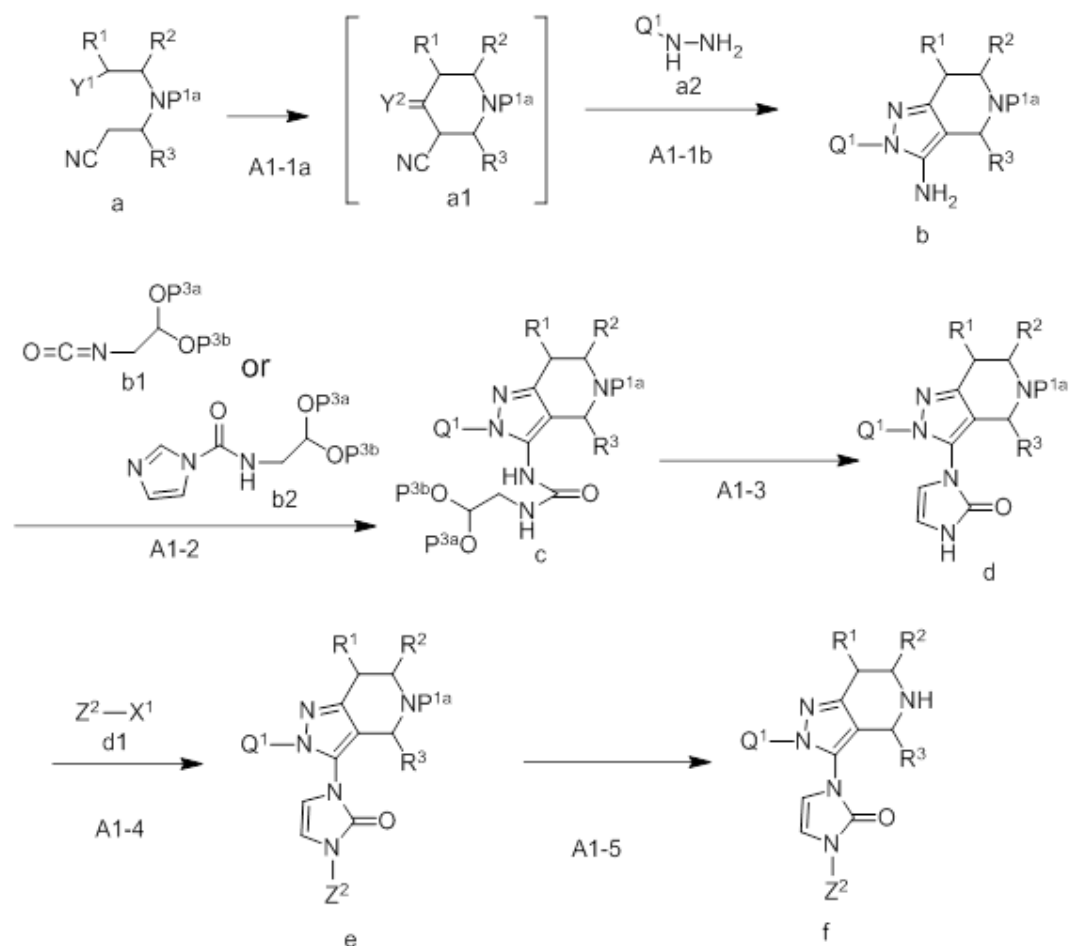
[0068] Nótese que en un caso en el que un material de inicio o un producto objetivo de una etapa determinada experimenta una transformación química indeseable en las condiciones de reacción de esa etapa, es posible obtener el producto objetivo de esa etapa protegiendo o desprotegiendo un grupo funcional. T.W.Greene, P.G.M.Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, cuarta edición, John Wiley & Sons, Inc., New York (2007) puede consultarse para seleccionar el grupo protector y el método de protección y desprotección. Algunos ejemplos de la protección y desprotección de un

grupo funcional se muestran en el siguiente esquema.

[0069] <Método de producción general A1>

El compuesto f puede sintetizarse mediante el método de producción general A1 ilustrado por el siguiente esquema.

[0070] [Fórmula química 11]



en donde, P^2 es un átomo de hidrógeno o C_{1-6} alquilo, P^{1a} es un grupo protector de amino, P^{3a} y P^{3b} son independientemente C_{1-6} alquilo, o P^{3a} y P^{3b} junto con átomos de oxígeno a los cuales están unidos y un átomo de carbono al cual los átomos de oxígeno están unidos pueden formar anillo de 1,3-dioxacicloalcano de 5 a 7 miembros, Y^1 es ciano o $-CO-OP^2$, Y^2 es $=O$ o $=NH$, y X^1 es un grupo saliente.

[0071] Un grupo protector de amino incluye, por ejemplo, formilo, $(C_{1-6}$ alquil)carbonilo (acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo, etc.), carbamoilo, C_{1-6} alcóxicarbonilo (metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, etc.), sililo sustituido (trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, etc.), aralquiloxicarbonilo

(benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo, etc.), alilo, y aralquilo.

[0072] El grupo saliente incluye, por ejemplo, un átomo de halógeno, acetiloxi, trifluoroacetiloxi, metanosulfoniloxi, paratoluensulfoniloxi.

[0073] Etapas A1-1a:

El compuesto a1 se puede obtener al hacer reaccionar el compuesto a con una base.

[0074] Los ejemplos de la base incluyen hidruros metálicos tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de litio; y alcóxidos metálicos tales como t-butoxido de potasio, t-butoxido de sodio, t-butoxido de litio, t-pentóxido de potasio, t-pentóxido de sodio y t-pentóxido de litio. Se prefiere un alcóxido metálico tal como t-butoxido de potasio.

[0075] Los ejemplos del solvente incluyen solventes a base de éter tales como tetrahidrofurano (THF), dietiléter y dioxano, y se prefiere THF.

[0076] La temperatura de reacción es normalmente de -30 °C a 30 °C, preferentemente de -10 °C a 10 °C.

[0077] El tiempo de reacción es normalmente de 15 min a 5 h, preferentemente de 30 min a 3 h.

[0078] El compuesto a1 se puede aislar, o se puede someter a la etapa A1-1b sin aislar.

[0079] El compuesto a se puede obtener como un producto comercial de Aldlab Chemicals, LLC o Tokyo Chemical Industry Co., Ltd. También se puede sintetizar con referencia a Bioorganic Medicinal Chemistry, 1999, 7, 795-809, o CN 103086955.

[0080] Nótese que el compuesto a1 se puede obtener como una sal de metal alcalino tal como una sal de potasio al ponerla en contacto con una base utilizada en la reacción, y dicha sal se puede someter a la siguiente etapa.

[0081] Etapas A1-1b:

El compuesto a1 se puede hacer reaccionar con el compuesto a2 para obtener el compuesto b. Esta reacción se puede realizar preferentemente en presencia de un ácido.

[0082] Los ejemplos del ácido incluyen, por ejemplo, ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido acético, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, y sales de una base débil y un ácido fuerte tal como sal de ácido piridin-clorhídrico.

[0083] Los ejemplos del solvente incluyen solventes a base de hidrocarburos (hexano, heptano, benceno, tolueno, xileno, etc.) y solventes a base de alcohol (metanol, etanol, etc.). Además, puede existir agua en la mezcla de reacción.

[0084] La temperatura de reacción es normalmente de 40 °C a 200 °C, preferentemente

de 60 °C a 150 °C.

[0085] El tiempo de reacción es normalmente de 6 min a 30 h, preferentemente de 30 min a 3 h.

[0086] El compuesto a2 puede obtenerse comercialmente como una sal con cloruro de hidrógeno unido a Alfa Aesar, etc. Con referencia a *Synlett*, 2011, 17, 2555-2558, el compuesto a2 cuya porción de hidrazina está protegida con t-butoxicarbonilo puede ponerse en uso después de que se haya desprotegido con un ácido como el ácido metansulfónico. Además, al referirse a *Journal of Medicinal Chemistry* 2003, 46, 1546-1553, el compuesto a2 se puede sintetizar mediante el compuesto: Q¹-NH₂ como el compuesto de inicio.

[0087] Etapas A1-2:

El compuesto b se puede hacer reaccionar con el compuesto b1 o el compuesto b2 en presencia de una base para obtener el compuesto c.

[0088] Los ejemplos de la base incluyen aminas terciarias (triethylamina, N-metilmorfolina, diisopropyletilamina, DBU, DABCO, etc.), compuestos aromáticos que contienen nitrógeno (piridina, dimetilaminopiridina, picolina, (2,6-)lutidina, pirazina, piridazina, etc.), hidruros metálicos tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de litio; y alcóxidos metálicos tales como t-butoxido de potasio, t-butoxido de sodio, t-butoxido de litio, t-pentóxido de potasio, t-pentóxido de sodio y t-pentóxido de litio. Cuando se usa el compuesto b2, se prefiere un alcóxido metálico tal como t-butoxido de potasio.

[0089] Los ejemplos de solventes que pueden usarse incluyen solventes a base de alcohol tales como metanol y etanol; solventes a base de éter, tales como THF y éter dietílico; solventes a base de ésteres tales como acetato de etilo y acetato de metilo; solventes a base de nitrilo, tales como acetonitrilo, benzonitrilo y cianuro de bencilo; solventes a base de amidas tales como N,N-dimetil acetamida (DMA), N,N-dimetilimidazolidinona (DMI) y DMF. Se prefiere un solvente a base de amida tal como DMA.

[0090] La temperatura de reacción es normalmente de -50 °C a 70 °C, preferentemente de -30 °C a 50 °C.

[0091] El tiempo de reacción es normalmente de 15 min a 72 h, preferentemente de 1 min a 30 h.

[0092] El compuesto b1 puede obtenerse comercialmente de Enamine LTD, etc. Con referencia al documento WO 2006/048727, el compuesto b1 puede sintetizarse haciendo reaccionar el compuesto: H₂NCH₂CH(OP^{3a})(OP^{3b}) y fosgeno o trifosgeno. El

compuesto b2 puede obtenerse comercialmente de UkrOrgSyntez Ltd., etc. Con referencia al documento WO 99/50262, el compuesto b2 puede sintetizarse haciendo reaccionar el compuesto: $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OP}^{3a})(\text{OP}^{3b})$ y diisocianato tal como CDI.

[0093] Etapa A1-3:

El compuesto c puede reaccionar con un ácido para obtener el compuesto d.

[0094] Los ejemplos del ácido incluyen ácido inorgánico (ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc.), ácido sulfónico (ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido toluensulfónico, etc.) y ácido carboxílico (ácido fórmico [FA], ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido succínico, ácido malónico, ácido glucónico, ácido mandélico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fluoroacético, ácido trifluoroacético [TFA], ácido tartárico, ácido propiónico, ácido glutárico, etc.).

[0095] Los ejemplos del solvente incluyen solventes a base de éter (éter, tetrahidrofurano [THF], dioxano, dimetoxietano, ciclopentilmetil éter, etc.), solventes a base de hidrocarburos aromáticos (benceno, tolueno, xileno, quinolina, clorobenceno, etc.), solventes a base de hidrocarburos alifáticos (pentano, hexano, heptano, octano, ciclohexano, etc.), solventes a base de amidas (N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona), solventes a base de alcohol (metanol, etanol, 2,2,2-trifluoroetanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, sec-butanol, pentanol, hexanol, ciclopropanol, ciclobutanol, ciclopentanol, ciclohexanol, etilenglicol, 1,3-propanodiol, 1,4-butanodiol, 1,5-pentanodiol, etc.), solventes a base de éster de acetato (acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo), acetonitrilo y un solvente mixto de los mismos. Se prefiere un solvente a base de éter tal como tetrahidrofurano.

[0096] La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a 100 °C, preferentemente de 10 °C a 80 °C.

[0097] El tiempo de reacción es normalmente de 10 min a 20 h, preferentemente de 30 min a 5 h.

[0098] Etapa A1-4:

a) Cuando Z^2 es C_{1-6} alquilo, C_{3-15} cicloalquilo y heterociclilo de 3 a 12 miembros, el compuesto d puede hacerse reaccionar con el compuesto d1 en presencia de una base para obtener el compuesto e.

[0099] Los ejemplos de la base incluyen hidruros metálicos tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de litio; alcóxidos metálicos tales como t-butoxido de potasio, t-butoxido de sodio, t-butoxido de litio, t-pentóxido de potasio, t-pentóxido de sodio y t-pentóxido de litio, y alquilos metálicos tales como butil litio y etil litio.

[0100] Los ejemplos del solvente incluyen solventes a base de éter (éter, tetrahidrofurano [THF], dioxano, dimetoxietano, ciclopentilmetil éter, etc.), solventes a base de hidrocarburos aromáticos (benceno, tolueno, xileno, quinolina, clorobenceno, etc.), solventes a base de hidrocarburos alifáticos (pentano, hexano, heptano, octano, ciclohexano, etc.), y solventes a base de amidas (N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, etc.). Se prefiere un solvente a base de amida tal como N,N-dimetilacetamida.

[0101] La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a 150 °C, preferentemente de 20 °C a 120 °C.

[0102] El tiempo de reacción es normalmente de 15 min a 24 h, preferentemente de 30 min a 5 h.

[0103] b) Cuando Z^2 es C_{6-10} arilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros, el compuesto d puede hacerse reaccionar con el compuesto d1 en presencia de una base, un catalizador de cobre y un ligando, para obtener el Compuesto e.

[0104] Los ejemplos de la base incluyen una sal inorgánica básica débil (carbonato de sodio, carbonato de potasio, fosfato de potasio, carbonato de cesio, etc.) y una base orgánica (triethylamina, piridina, fluoruro de tetrabutilamonio, etc.). Se prefiere una sal inorgánica básica débil tal como carbonato de potasio.

[0105] Los ejemplos del catalizador de cobre incluyen yoduro de cobre (I), bromuro de cobre (I), cloruro de cobre (I), acetato de cobre (I), óxido de cobre (II) y trifluorometanosulfonato de cobre (I) y se prefiere yoduro de cobre (I).

[0106] Los ejemplos del ligando incluyen fenantrolina, quinolin-8-ol, 2,2,6,6-tetrametilheptano-3,5-diona y diaminas tales como N,N'-dimetiletano-1,2-diamina, trans-ciclohexano-1,2-diamina y trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina, y se prefiere trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina.

[0107] Los ejemplos del solvente incluyen solventes a base de éter (éter, tetrahidrofurano [THF], dioxano, dimetoxietano, ciclopentilmetil éter, etc.), solventes a base de hidrocarburos aromáticos (benceno, tolueno, xileno, quinolina, clorobenceno, etc.), solventes a base de hidrocarburos alifáticos (pentano, hexano, heptano, octano, ciclohexano, etc.), solventes a base de amidas (N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, etc.), solventes a base de alcohol (metanol, etanol, 2,2,2-trifluoroetanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, sec-butanol, pentanol, hexanol, ciclopropanol, ciclobutanol, ciclopentanol, ciclohexanol, etilenglicol, 1,3-propanodiol, 1,4-butanodiol, 1,5-pentanodiol, etc.), solventes a base de éster de acetato (acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, etc.) y acetonitrilo, y se prefiere un

solvente a base de amida tal como N-metilpirrolidona.

[0108] La temperatura de reacción es normalmente de 30 °C a 200 °C, preferentemente de 60 °C a 160 °C.

[0109] El tiempo de reacción es normalmente de 1 min a 15 h, preferentemente de 3 min a 9 h.

[0110] Etapas A1-5:

El compuesto e puede desprotegerse para obtener el compuesto f.

[0111] Cuando el grupo protector P^{1a} es C₁₋₆ alcoxicarbonilo tal como t-butoxicarbonilo, es preferible usar un ácido para la desprotección.

[0112] Los ejemplos del ácido incluyen ácido inorgánico (cloruro de hidrógeno, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc.), ácido sulfónico (ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido toluensulfónico, etc.) y ácido carboxílico (ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido succínico, ácido malónico, ácido glucónico, ácido mandélico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fluoroacético, ácido trifluoroacético, ácido tartárico, ácido propiónico, ácido glutárico, etc.).

[0113] Los ejemplos del solvente incluyen solventes a base de éter (tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, dietiléter, t-butilmetil éter, diisopropil éter, ciclopentilmetil éter, 1,2-dimetoxietano, etc.), solventes a base de hidrocarburos (hexano, heptano, benceno, tolueno, etc.), solventes a base de amidas (N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, etc.) y solventes a base de halógenos (diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, etc.), y se prefiere un solvente a base de amida tal como N-metilpirrolidona.

[0114] La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a 200 °C, preferentemente de 10 °C a 120 °C.

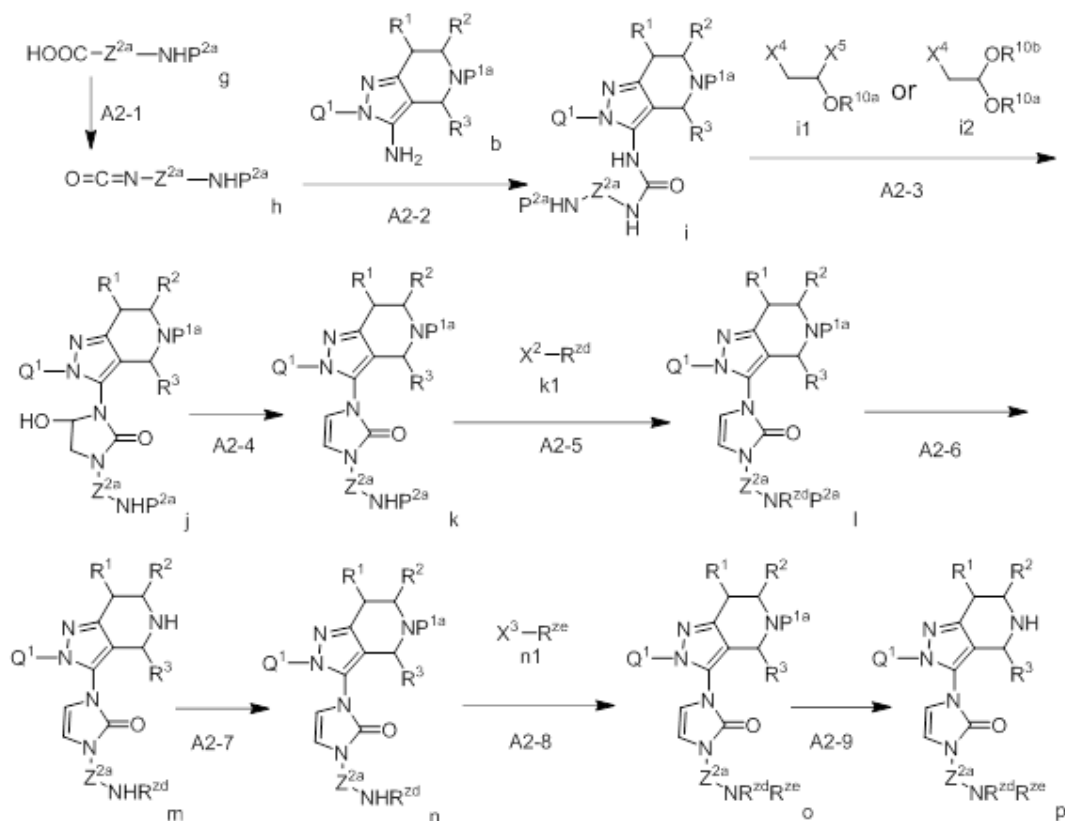
[0115] El tiempo de reacción es normalmente de 30 min a 10 h, preferentemente de 1 h a 6 h.

[0116] Nótese que el compuesto f se puede obtener como una sal con el ácido utilizado en la reacción, y tal sal se puede someter a la siguiente etapa.

[0117] <Método de producción general A2>

Cuando Z² es un grupo voluminoso tal como C₃₋₁₅ cicloalquilo que está sustituido con -NR^{zd}R^{ze}, es posible sintetizar el compuesto p correspondiente al compuesto f por el método de producción general A2 como se ilustra en el siguiente esquema.

[0118] [Fórmula química 12]



En las fórmulas, Z^{2a} es C_{3-15} cicloalquilo no sustituido o heterociclilo de 3 a 12 miembros.

[0119] P^{1a} y P^{2a} son grupos protectores de amino,

X^2 , X^3 , X^4 y X^5 son cada uno independientemente un grupo saliente,

R^{10a} y R^{10b} son independientemente C_{1-6} alquilo, o R^{10a} y R^{10b} junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos y un átomo de carbono al cual los átomos de oxígeno están unidos pueden formar un anillo de 1,3-dioxacicloalcano de 5 a 7 miembros.

[0120] Los ejemplos del grupo protector de amino incluyen formilo, (C_{1-6} alquil)carbonilo (acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo, etc.), carbamoilo, C_{1-6} alcóxicarbonilo (metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, isopropilóxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, etc.), sililo sustituido (trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, etc.), aralquiloxicarbonilo (bencilóxicarbonilo, 9-fluorenilmetilóxicarbonilo, etc.), alilo, aralquilo.

[0121] Los ejemplos de grupo saliente incluyen un átomo de halógeno, acetiloxi, trifluoroacetiloxi, metansulfoniloxi y paratoluensulfoniloxi.

[0122] Etapas A2-1:

El compuesto g puede reaccionar con una azida en presencia de una base, para

obtener el compuesto h.

[0123] Los ejemplos de la base incluyen aminas terciarias (triethylamina, N-metilmorfolina, diisopropyletilamina, DBU, DABCO, etc.).

[0124] Los ejemplos de la azida incluyen azidas metálicas tales como azida de sodio, azida de trimetilsililo y azida de difenilfosforilo, y se prefiere la azida de difenilfosforilo.

[0125] Los ejemplos del solvente incluyen solventes a base de éter (tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, dietiléter, t-butilmetil éter, diisopropil éter, ciclopentilmetil éter, 1,2-dimetoxietano, etc.), solventes a base de hidrocarburos (hexano, heptano, benceno, tolueno, etc.), y solventes a base de amidas (N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona,) y se prefiere un solvente a base de hidrocarburos tal como tolueno.

[0126] La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a 150 °C, preferentemente de 10 °C a 100 °C.

[0127] El tiempo de reacción es normalmente de 1 h a 10 h, preferentemente de 2 h a 6 h.

[0128] El compuesto g se describe, por ejemplo, en *Journal of the American Chemical Society*, 2016, 138, 1698-1708 y WO 2009/152133. También puede obtenerse comercialmente a través de Enamine Ltd.

[0129] EtapA A2-2:

El compuesto b obtenido en la etapa A1-1b se puede hacer reaccionar con el compuesto h en presencia de una base, para obtener el compuesto i.

[0130] Los ejemplos de la base incluyen aminas terciarias (triethylamina, N-metilmorfolina, diisopropyletilamina, DBU, DABCO, etc.) y compuestos aromáticos que contienen nitrógeno (piridina, dimetilaminopiridina, picolina, (2,6-)lutidina, pirazina, piridazina, etc.).

[0131] Los ejemplos del solvente incluyen solventes a base de éter tales como tetrahidrofurano (THF), dietiléter, dioxano; y solventes a base de hidrocarburos tales como hexano, heptano, benceno, tolueno, etc. También se puede usar una base tal como piridina como solvente.

[0132] La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a 60 °C, preferentemente de 5 °C a 45 °C.

[0133] El tiempo de reacción es normalmente de 30 min a 50 h, preferentemente de 2 h a 10 h.

[0134] EtapA A2-3:

El compuesto i puede reaccionar con el compuesto i1 o el compuesto i2 en

presencia de una base para obtener el compuesto j.

[0135] La base incluye una sal inorgánica básica débil (carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, etc.), y los hidruros metálicos (hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc.), y se prefiere una sal inorgánica básica débil tal como carbonato de cesio.

[0136] Los ejemplos del Compuesto i1 incluyen 1,2-dicloro-1-metoxietano, 1,2-dicloro-1-etoxietano, y 1,2-dicloro-1-i-propoxietano y 1,2-dicloro-1-t-butoxietano, y se prefiere 1,2-dicloro-1-etoxietano. El compuesto i1 puede obtenerse comercialmente de Tokyo Chemical Industry Co., Ltd. o FCH Group.

[0137] Los ejemplos del compuesto i2 incluyen 2-cloro-1,1-dimetoxietano, 2-cloro-1,1-dietoxietano, 2-bromo-1,1-dimetoxietano y 2-bromo-1,1-etoxietano. El compuesto i2 se puede obtener comercialmente de Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.

[0138] Los ejemplos del solvente incluyen solventes a base de alcohol tales como metanol, etanol; solventes a base de éter, tales como THF, dietiléter; solventes a base de ésteres tales como acetato de etilo, acetato de metilo; solventes a base de nitrilo, tales como acetonitrilo, benzonitrilo y cianuro de bencilo; y solventes a base de amidas tales como N,N-dimetilacetamida (DMA), N,N-dimetilimidazolidinona (DMI), DMF. Se prefiere un solvente a base de amida tal como DMA.

[0139] La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a 60 °C, preferentemente de 20 °C a 45 °C.

[0140] El tiempo de reacción es normalmente de 1 h a 72 h, preferentemente de 12 min a 35 h.

[0141] EtapA A2-4:

El compuesto j puede hacerse reaccionar con ácido para obtener el compuesto k.

[0142] Los ejemplos del ácido incluyen un ácido inorgánico (ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc.), un ácido sulfónico (ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido toluensulfónico, etc.) y ácido carboxílico (ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido succínico, ácido malónico, ácido glucónico, ácido mandélico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fluoroacético, ácido trifluoroacético, ácido tartárico, ácido propiónico, ácido glutárico, etc.) y se prefiere un ácido sulfónico tal como ácido metansulfónico.

[0143] Los ejemplos del solvente incluyen solventes a base de éter tales como tetrahidrofurano (THF), dietiléter y dioxano, y se prefiere THF.

[0144] La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a 100 °C, preferentemente de 20 °C a 80 °C.

[0145] El tiempo de reacción es normalmente de 15 min a 6 h, preferentemente de 30 min a 3 h.

[0146] EtapA A2-5:

El compuesto k puede hacerse reaccionar con el compuesto k1 en presencia de una base para obtener el compuesto l.

[0147] Ejemplos del compuesto k1 incluyen haluros de C₁₋₆ alquilo, tales como yoduro de metilo, y haluros de (C₁₋₆ alquil)carbonilo, tal como cloruro de acetilo. Cuando R^{zd} es (C₁₋₆ alquil)carbonilo, se prefiere utilizar un anhídrido ácido que se representa como ((C₁₋₆ alquil)carbonil)₂O, por ejemplo, un anhídrido acético en lugar del compuesto k1.

[0148] Los ejemplos de la base incluyen hidruros metálicos tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, e hidruro de litio; y alcóxidos metálicos tales como t-butoxido de potasio, t-butoxido de sodio, t-butoxido de litio, t-pentóxido de potasio, t-pentóxido de sodio y t-pentóxido de litio. Se prefiere un alcóxido metálico tal como pentóxido de potasio.

[0149] Los ejemplos del solvente incluyen solventes a base de éter tales como tetrahidrofurano (THF), dietiléter, dioxano; y solventes a base de hidrocarburos tales como hexano, heptano, benceno, tolueno. Se prefiere THF.

[0150] La temperatura de reacción es normalmente de -50 °C a 50 °C, preferentemente de -40 °C a 40 °C.

[0151] El tiempo de reacción es normalmente de 1 min a 2 h, preferentemente de 3 min a 30 min.

[0152] EtapA A2-6:

El compuesto l puede desprotegerse para obtener el compuesto m.

[0153] Se puede seleccionar un reactivo o condición de reacción apropiados de acuerdo con el tipo de grupo protector en desprotección. Cuando el grupo protector es t-butoxicarbonilo, se prefiere una reacción con un ácido.

[0154] Los ejemplos del ácido incluyen ácido inorgánico (ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc.), ácido sulfónico (ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido toluensulfónico, etc.) y ácido carboxílico (ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido succínico, ácido malónico, ácido glucónico, ácido mandélico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fluoroacético, ácido trifluoroacético, ácido tartárico, ácido propiónico, ácido glutárico, etc.), y se prefiere un ácido carboxílico

tal como ácido trifluoroacético.

[0155] Los ejemplos del solvente incluyen solventes a base de éter tales como dietiléter, THF, dimetoxietano, etc; solventes a base de halógeno tales como diclorometano (CH_2Cl_2), cloroformo, tetracloruro de carbono; N,N-dimetilformamida; y acetonitrilo. Se prefiere un solvente a base de halógeno tal como CH_2Cl_2 .

[0156] La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a 60 °C, preferentemente de 10 °C a 40 °C.

[0157] El tiempo de reacción es normalmente de 30 min a 10 h, preferentemente de 1 h a 5 h.

[0158] Nótese que el compuesto m se puede obtener como una sal con el ácido utilizado en la reacción, y tal sal se puede someter a la etapa A2-7.

[0159] EtapA A2-7:

Un amino en el compuesto m puede protegerse para obtener el compuesto n.

[0160] Se puede seleccionar un reactivo o condición de reacción apropiados de acuerdo con el tipo de grupo protector en protección. Cuando el grupo protector es C_{1-6} alcoxycarbonilo, se prefiere una reacción con una base.

[0161] Los ejemplos del compuesto usado para la protección incluyen cloruro de metoxycarbonilo, cloruro de etoxycarbonilo, cloruro de 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, cloruro de benzoilo (Z-Cl), cloruro de 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc-Cl) y di-t-butil dicarbonato y se prefiere el di-t-butil dicarbonato.

[0162] Los ejemplos de la base incluyen aminas terciarias (triethylamina, N-metilmorfolina, diisopropyletilamina, DBU, DABCO, etc.) y compuestos aromáticos que contienen nitrógeno (piridina, dimetilaminopiridina, picolina, (2,6-)lutidina, pirazina, piridazina, etc.), y se prefiere una amina terciaria tal como triethylamina.

[0163] Los ejemplos del solvente incluyen solventes a base de éter tales como dietiléter, THF, dimetoxietano, etc.; solventes a base de halógeno tales como diclorometano (CH_2Cl_2), cloroformo, tetracloruro de carbono; N,N-dimetilformamida; y acetonitrilo. Se prefiere un solvente a base de halógeno tal como CH_2Cl_2 .

[0164] La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a 60 °C, preferentemente de 15 °C a 40 °C.

[0165] El tiempo de reacción es normalmente de 30 min a 20 h, preferentemente de 1 h a 5 h.

[0166] EtapA A2-8:

El compuesto n puede hacerse reaccionar con el compuesto n1 en presencia de una base para obtener el compuesto o.

[0167] Ejemplos del compuesto n1 incluyen haluros de C₁₋₆ alquilo, tales como yoduro de metilo, y haluro de (C₁₋₆ alquil)carbonilo, tal como cloruro de acetilo. Cuando R^{ze} es C₁₋₆ alquilo, se prefiere que C₁₋₆ alquilo no esté sustituido o esté sustituido con C₁₋₆ alcoxi.

[0168] Esta etapa se realiza de manera similar a la etapa A2-5, y la base y el solvente utilizados en la reacción, la temperatura de reacción y el tiempo de reacción son similares a la etapa A2-5.

[0169] Etapas A2-9:

El compuesto o puede desprotegerse para obtener el compuesto p.

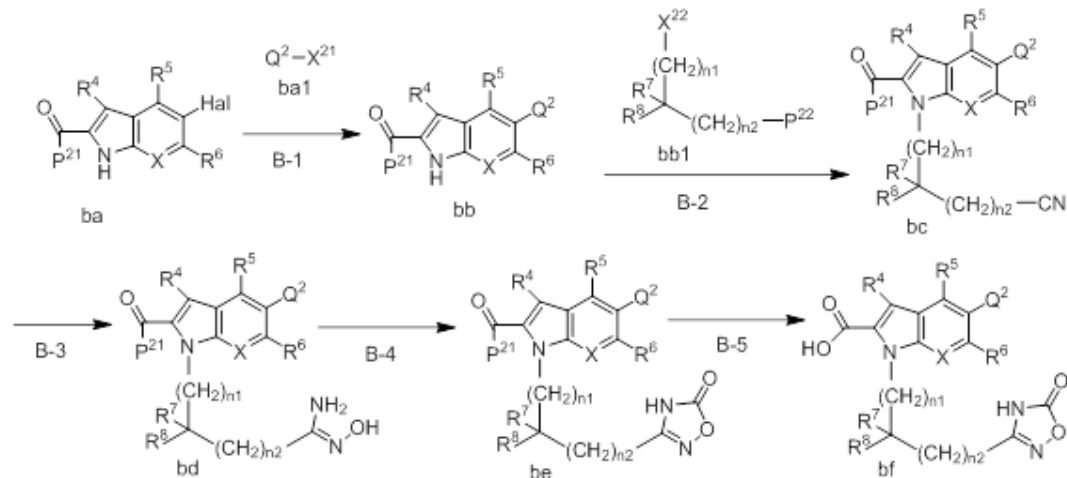
[0170] Se puede seleccionar un reactivo o una condición de reacción apropiados de acuerdo con el tipo de grupo protector en desprotección. Cuando el grupo protector P^{1a} es C₁₋₆ alcoxicarbonilo tal como t-butoxicarbonilo, se prefiere la desprotección mediante un ácido.

[0171] Esta etapa se realiza de manera similar a la etapa A1-5, y el ácido y el solvente utilizados en la reacción, la temperatura de reacción y el tiempo de reacción son similares a la etapa A1-5.

[0172] <Método de producción general B>

Es posible sintetizar el compuesto bf mediante el método de producción general B como se ilustra en el siguiente esquema.

[0173] [Fórmula química 13]



En las fórmulas, P²¹ es hidroxilo, C₁₋₆ alcoxi, o -NR^{21a}R^{21b}, y R^{21a} y R^{21b} son independientemente un átomo de hidrógeno, C₁₋₆ alquilo o C₆₋₁₀ arilo,

X²¹ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o -Zn-X^{21a},

X^{21a} es un átomo de bromo o un átomo de yodo, y

X²² es un grupo saliente.

[0174] El grupo saliente incluye, por ejemplo, un átomo de halógeno, acetiloxi,

trifluoroacetiloxi, metansulfoniloxi, paratoluensulfoniloxi.

[0175] Etapas B-1:

El compuesto ba se puede hacer reaccionar con el compuesto ba1 en presencia de un catalizador de paladio para obtener el compuesto bb.

[0176] El complejo formado en la mezcla de reacción al añadir por separado un compuesto de paladio y un ligando puede ser utilizado como el catalizador de paladio. Se puede utilizar el complejo que se ha preparado por separado. Los ejemplos del ligando incluyen 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, trimetilenobis(difenilfosfina), 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 2-(di-t-butilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxi-1,1'-bifenilo, y 2-di-t-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo. Los ejemplos de compuestos de paladio que pueden combinarse con un ligando incluyen, por ejemplo, di-μ-clorobis[(η-alil)paladio(II)], tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0).

[0177] Los ejemplos del catalizador de paladio que se pueden usar con la presente etapa incluyen tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), 5,10,15,20-tetrafenil-21H,23H-porfina Cobalto(II), acetato de paladio(II), bis(di-t-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II), aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)dicloruro diclorometano, diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), hidróxido de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y di-μ-clorobis[(η-alil)paladio(II)]. Se prefiere usar un complejo formado a partir de un compuesto de paladio de di-μ-clorobis[(η-alil)paladio(II)] y un ligando de 2-(di-t-butilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo como catalizador en la etapa 11.

[0178] Nótese que la etapa se puede realizar en presencia de una base.

[0179] Los ejemplos de la base incluyen una sal inorgánica básica débil (carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, acetato de sodio, acetato de potasio, acetato de calcio, etc.), hidruros metálicos (hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc.) y alcóxidos metálicos (t-butoxido de potasio, t-butoxido de sodio, t-butoxido de litio, t-pentóxido de potasio, t-pentóxido de sodio, t-pentóxido de litio, etc.).

[0180] Los ejemplos del solvente de reacción incluyen solventes a base de éter tales como tetrahidrofurano (THF), dietiléter, dioxano, etc.; solventes a base de amidas tales como N,N-dimetilacetamida (DMA), N,N-dimetilimidazolidinona (DMI), DMF. El solvente puede ser una mezcla con agua.

[0181] La temperatura de reacción es normalmente de 10 °C a 200 °C, preferentemente de 40 °C a 130 °C.

[0182] El tiempo de reacción es normalmente de 1 min a 20 h, preferentemente de 10 min a 10 h.

[0183] El compuesto ba puede obtenerse comercialmente de Aurora Fine Chemicals. También se puede sintetizar refiriéndose a *Synthetic Communications*, 39(14), 2506-2515, 2009. También se puede obtener al esterificar o amidar el compuesto ba en el que -COP²¹ es -COOH.

[0184] El compuesto ba1 cuyo X²¹ es -Zn-X^{21a} puede obtenerse comercialmente de Focus Synthesis LLC. Puede sintetizarse con referencia al documento WO 2014/201206.

[0185] Etapas B-2:

El compuesto bb se puede hacer reaccionar con el compuesto bb1 en presencia de una base para obtener el compuesto bc.

[0186] Los ejemplos de la base incluyen hidruros metálicos tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc., e hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de cesio, y se prefiere hidróxido de potasio.

[0187] Los ejemplos del solvente de reacción incluyen solventes a base de amida tales como N,N-dimetilacetamida (DMA), N,N-dimetilimidazolidinona (DMI), DMF, y se prefiere DMI. El solvente puede ser una mezcla con agua.

[0188] La temperatura de reacción es normalmente de -10 °C a 100 °C, preferentemente de 0 °C a 45 °C.

[0189] El tiempo de reacción es normalmente de 30 min a 10 h, preferentemente de 1 h a 5 h.

[0190] El compuesto bb puede obtenerse comercialmente de Aquila Pharmatech LLC. Puede sintetizarse con referencia a WO 2013/010904, *Organic Letters*, 7(18), 3965-3968, 2005, o US 5998438.

[0191] Etapas B-3:

El compuesto bc se puede hacer reaccionar con hidroxiamina (H₂NOH) para obtener el compuesto bd.

[0192] Los ejemplos del solvente de reacción incluyen solventes polares apróticos tales como dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida, dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidinona, solventes a base de alcohol tales como metanol y etanol, y se prefiere DMSO. El solvente puede ser una mezcla con agua.

[0193] La temperatura de reacción es normalmente de -10 °C a 100 °C, preferentemente de 20 °C a 45 °C.

[0194] El tiempo de reacción es normalmente de 2 h a 72 h, preferentemente de 3 h a 36 h.

[0195] El compuesto bd se puede someter a la etapa B-4 sin aislarse ni purificarse.

[0196] Etapas B-4:

El compuesto bd se puede hacer reaccionar con trifosgeno, éster de ácido clorocarbónico (clorocarbonato de metilo, clorocarbonato de etilo, clorocarbonato de isopropilo, etc.), carbonil diimidazol, etc., preferentemente carbonil diimidazol en presencia de una base, para obtener el compuesto.

[0197] Los ejemplos de la base incluyen aminas terciarias (triethylamina, N-metilmorfolina, diisopropyletilamina, 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU), DABCO, etc.) e hidróxidos metálicos (hidróxido de sodio, hidróxido de potasio), y se prefiere una amina terciaria tal como DBU.

[0198] Los ejemplos del solvente incluyen solventes polares apróticos tales como dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida, dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidinona, solventes a base de alcohol tales como metanol y etanol, y otros solventes a base de éter tales como tetrahidrofurano (THF), dietiléter y dioxano, y se prefiere DMSO.

[0199] La temperatura de reacción es normalmente de -10 °C a 100 °C, preferentemente de 20 °C a 45 °C.

[0200] El tiempo de reacción es normalmente de 10 min a 10 h, preferentemente de 15 min a 2 h.

[0201] Etapas B-5:

El compuesto que está protegido con P²¹ puede desprotegerse utilizando una base para obtener el compuesto bf.

[0202] Los ejemplos de la base incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de cesio; y alcóxidos metálicos tales como t-butoxido de potasio, t-butoxido de sodio, t-butoxido de litio, t-pentóxido de potasio, t-pentóxido de sodio y t-pentóxido de litio.

[0203] Los ejemplos del solvente incluyen solventes a base de alcohol tales como metanol, etanol, metoxi etanol, t-butil alcohol; solventes a base de éter, tales como THF, dietiléter; y solventes a base de amidas tales como N,N-dimetilacetamida (DMA), N,N-dimetilimidazolidinona (DMI) y DMF. El solvente también puede ser una mezcla con agua.

[0204] La temperatura de reacción es normalmente de -20 °C a 120 °C, preferentemente de 20 °C a 100 °C.

[0205] El tiempo de reacción es normalmente de 20 min a 10 h, preferentemente de 30

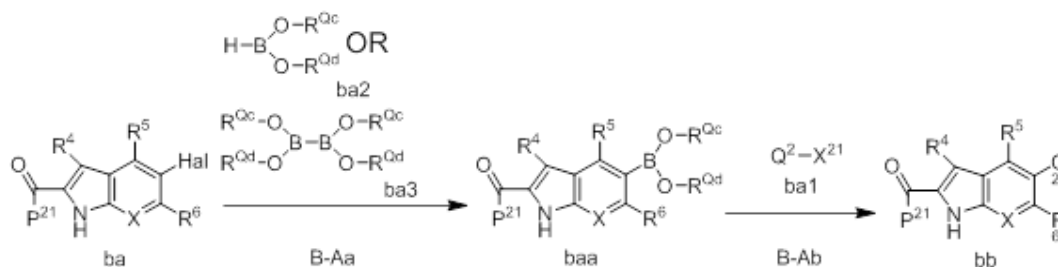
min a 5 h.

[0206] Nótese que el orden de las etapas B-1, B-2, B-3, B-4 y B-5 se puede cambiar. Por ejemplo, el compuesto ba se puede someter secuencialmente a la etapa B-2, y la etapa B-1 para obtener el compuesto bc. El compuesto ba se puede someter secuencialmente a la etapa B-2, la etapa B-3, la etapa B-4, la etapa B-5 y la etapa B-1 para obtener el compuesto bf. El compuesto ba se puede someter secuencialmente a la etapa B-2, la etapa B-3, la etapa B-4, la etapa B-1 y la etapa B-5 para obtener el compuesto bf.

[0207] Etapas B-Aa y etapa B-Ab:

Además, cuando X^{21} es un átomo de halógeno, el compuesto ba puede ser sometido a la siguiente etapa B-Aa y la etapa B-Ab para obtener el compuesto bb, y el compuesto bb también se puede someter a la etapa B-2.

[0208] [Fórmula química 14]



En las fórmulas, R^{Qc} y R^{Qd} son independientemente un átomo de hidrógeno o C_{1-6} alquilo, o R^{Qc} y R^{Qd} , junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos y un átomo de carbono al que están unidos los átomos de oxígeno, pueden formar 1,3,2-dioxaborolanilo o 1,3,2-dioxaborinanilo.

[0209] Etapas B-Aa:

El compuesto ba se puede hacer reaccionar con el compuesto ba2 o el compuesto ba3 en presencia de un catalizador de paladio para obtener un compuesto orgánico de boro baa. Esta etapa se puede realizar en presencia de una base.

[0210] Esta etapa se realiza de forma similar a la etapa B-1, y el catalizador de paladio, la base, el solvente utilizado en la reacción, la temperatura de reacción, o tiempo de reacción son similares a la etapa B-1.

[0211] Los ejemplos del compuesto ba2 incluyen pinacol borano, 4,6,6-trimetil-1,3,2-dioxaborinano. El compuesto ba3 incluye, por ejemplo, ácido diborónico, pinacol diborano(4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano)), bis(neopentil glicolato)diboro, y bis(hexilen glicolato)diboro. Estos compuestos se pueden obtener como un producto comercial de Tokyo Chemical Industry Co., Ltd. Con referencia a

Journal of the American Chemical Society, 131 (45), 16346-16347, 2009 o *Organic Synthesis*, 77, 176-185, 2000, también pueden sintetizarse mediante i) pinacol y ii) diborano, complejo BH₃ THF o complejo BH₃ dimetil sulfuro.

[0212] El compuesto baa de boro orgánico se puede someter a la etapa B-Ab sin ser aislado.

[0213] Etapla B-Ab:

Un compuesto baa de boro orgánico se puede hacer reaccionar con el compuesto ba1 en presencia de una base para obtener el compuesto bb.

[0214] Los ejemplos de la base incluyen una sal inorgánica básica débil (carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de ácido de sodio, carbonato de ácido de potasio, etc.), y se prefiere el carbonato de sodio.

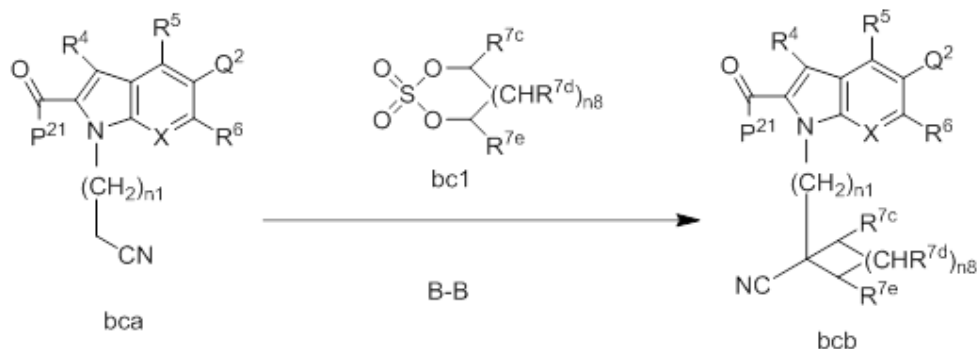
[0215] El solvente utilizado en la reacción, la temperatura de reacción, o tiempo de reacción es el mismo que el de la etapa B-1.

[0216] Nótese que una transformación del compuesto ba1 en un compuesto de boro orgánico similar a la transformación del compuesto ba en compuesto baa, seguido de una reacción de este con compuesto ba también proporciona compuesto bb.

[0217] Etapla B-B:

Además, cuando el compuesto bb1 está representado por X²¹-(CH₂)_{n1}-CH₂-CN, el compuesto bca correspondiente al compuesto bc obtenido en la etapa B-2 puede ser sometido a la etapa B-B, es decir, se hace reaccionar con el compuesto bc1 en presencia de una base para proporcionar el compuesto bcb correspondiente al compuesto bc, en el que R⁷ y R⁸ junto con un átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de C₃₋₁₅ cicloalcano, y un anillo de C₃₋₁₅ cicloalcano formado mediante la combinación de R⁷ y R⁸ puede estar sustituido con uno a tres C₁₋₆ alquilo, y el compuesto resultante puede someterse a la etapa B-3.

[0218] [Fórmula química 15]



En las fórmulas, R^{7c}, R^{7e} y R^{7d} existentes en un número de n8 son cada uno

independientemente un átomo de hidrógeno o C₁₋₆ alquilo, y n8 es un número entero de 0 a 3.

[0219] La base incluye, por ejemplo, hidruros metálicos tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, bis(trimetilsilil)amida de litio (LiHMDS), y bis(trimetilsilil)amida de sodio (NaHMDS), bis(trimetilsilil)amida de potasio (KHMDS), diisopropilamida de litio (LDA), y 2,2,6,6-tetrametilpirrolidida de litio, y se prefiere KHMDS.

[0220] El solvente incluye, por ejemplo, solventes a base de éter tal como THF, dietiléter y dioxano, solventes a base de amida tales como N,N-dimetilacetamida (DMA), N,N-dimetilimidazolidinona (DMI), DMF, N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU), y se prefiere un solvente a base de amida tal como DMPU.

[0221] La temperatura de reacción es, por ejemplo, de -20 °C a 40 °C, preferentemente de -10 °C a 10 °C.

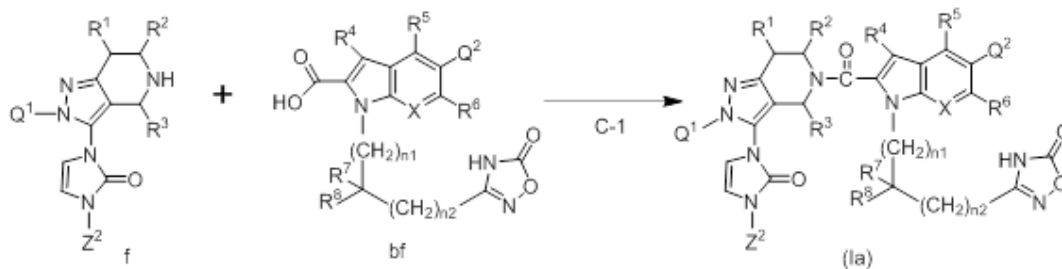
[0222] El tiempo de reacción es, por ejemplo, de 30 min a 8 h, preferentemente de 1 h a 4 h.

[0223] El compuesto bc1 se puede obtener como un producto comercial de CGeneTech. Inc. También se puede sintetizar con referencia a *Organic Letters*, 12 (17), 3938-3941, 2010.

[0224] <Método de producción general C>

Etapas C-1:

[0225] [Fórmula química 16]



[0226] El compuesto **f** (o el compuesto **p**) y el compuesto **bf** se pueden condensar mediante un agente de condensación en presencia de una base, y se puede obtener el compuesto **(la)**.

[0227] Los ejemplos del agente de condensación incluyen agentes de condensación a base de BOP tales como benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (BOP), benzotriazol-1-iloxi-tris(pirrolizino)fosfonio hexafluorofosfato (PyBOP[marca registrada]), PyAOP, BroP, PyCloP, PyBroP(marca registrada), DEPBT; 4- (4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio cloruro n-hidrato (DMT-MM), 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TBTU),

[dimetilamino(triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metiliden]-dimetilazanio hexafluorofosfato (HATU) y etil (hidroxiimino)cianoacetato (Oxyma). Se prefiere HATU.

[0228] Los ejemplos de la base incluyen aminas terciarias (triethylamina, N-metilmorfolina, diisopropyletilamina, DBU, DABCO, etc.) y compuestos aromáticos que contienen nitrógeno (piridina, dimetilaminopiridina, picolina, (2,6-)lutidina, pirazina, piridazina, etc.), y se prefiere una amina terciaria tal como diisopropyletilamina.

[0229] Los ejemplos del solvente incluyen solventes a base de éter tales como THF, dietiléter y dioxano, solventes polares apróticos tales como dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidinona, y se prefiere un solvente polar aprótico tal como DMF.

[0230] La temperatura de reacción es, por ejemplo, de 0 °C a 80 °C, preferentemente de 20 °C a 60 °C.

[0231] El tiempo de reacción es, por ejemplo, 1 min a 10 h, preferentemente, 30 min a 5 h.

[0232] Nótese que el compuesto (Ia) se puede obtener cambiando el orden de las etapas, por ejemplo, al someter secuencialmente el compuesto d a la etapa A1-5, etapa C-1, etapa A1-4, al someter secuencialmente el compuesto ba a la etapa B-2, etapa B-3, etapa B-4, etapa B-5, etapa C-1 y etapa B-1.

[0233] Además, el compuesto representado por la Fórmula (I) se puede poner en contacto con o se hace reaccionar con un ácido o base que se puede utilizar en la producción de preparaciones farmacéuticas para obtener la sal de este. La sal puede ser cualquier sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y los ejemplos de tales sales incluyen sales de ácidos inorgánicos (sal de ácido clorhídrico, sal de ácido bromhídrico, sal de ácido yodhídrico, sal de ácido sulfúrico, sal de ácido fosfórico, etc.), sales de ácido sulfónico (sal de ácido metansulfónico, sal de ácido etansulfónico, sal de ácido bencensulfónico, sal de ácido toluensulfónico, etc.), sales de ácido carboxílico (sal de ácido fórmico, sal de ácido acético, sal de ácido oxálico, sal de ácido maleico, sal de ácido fumárico, sal de ácido cítrico, sal de ácido málico, sal de ácido succínico, sal de ácido malónico, sal de ácido glucónico, sal de ácido mandélico, sal de ácido benzoico, sal de ácido salicílico, sal de ácido fluoroacético, sal de ácido trifluoroacético, sal de ácido tartárico, sal de ácido propiónico, sal de ácido glutárico, sal de ácido adípico, sal de ácido nicotínico, etc.), sales de metales alcalinos (sal de litio, sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio, sal de rubidio, etc.), sales de metales alcalinotérreos (sal de magnesio, sal de calcio, etc.), sales de amonio (sal de amonio, sal de alquilamonio, sal de dialquilamonio, sal de trialquilamonio, sal de tetraalquilamonio, etc.), y sales de

aminoácidos básicos (sal de lisina, sal de arginina, etc.), y las sales que se prefieren son las sales de metales alcalinos y sales de metales alcalinotérreos, y las sales que más se prefieren son las sales de sodio y las sales de calcio. Por ejemplo, la forma libre de un compuesto representado por la Fórmula (I) se puede suspender o disolver en alcohol, como metanol y etanol, o acetonitrilo, acetona, dimetilsulfóxido, etc., y una solución acuosa básica que contiene ión sodio de hidróxido de sodio, etc., una solución de metanol que contiene metóxido de sodio o una solución de etanol que contiene etóxido de sodio se agrega para obtener una sal de sodio de un compuesto representado por la Fórmula (I). La temperatura de reacción es, por ejemplo, de 0 °C a 80 °C, preferentemente de 20 °C a 60 °C.

[0234] El compuesto representado por la Fórmula (1) o una sal de este puede ser un solvato, o un no solvato. El solvente contenido en un solvato puede ser agua o un solvente orgánico. Se puede usar alcoholes como solvente orgánico (por ejemplo, metanol, etanol, n-propanol), dimetilformamida, acetonitrilo, acetona, dimetilsulfóxido. El compuesto representado por la Fórmula (I) y una sal de este se pueden usar preferentemente en forma de un hidrato, y también se usa preferentemente en forma de un no solvato. La proporción de la molécula de solvente (preferentemente una molécula de agua) frente a un compuesto de molécula única representado por la Fórmula (I) o una sal de este es, por ejemplo, de 0,1 a 10, y de 0,5 a 6 es más preferido. Además, la proporción puede fluctuar por la humedad, el método de producción y la temporada de producción.

[0235] El solvato de un compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal de este se puede obtener mediante un método común, tal como la precipitación del compuesto representado por la Fórmula (1) o una sal de este a partir de un solvente. Además, el hidrato se puede obtener haciendo precipitar un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal de este a partir de un solvente orgánico que contiene agua.

[0236] El solvato de un compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal de este puede ser transformado en un compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal de este mediante un método común, tal como calentamiento a presión reducida.

[0237] Un compuesto utilizado como un agente farmacéutico es preferentemente el compuesto representado por la Fórmula (I) en sí mismo (forma libre), un hidrato de la forma libre, una sal de la forma libre, y un hidrato de sal, con mayor preferencia, una forma libre, un hidrato de la forma libre, una sal de sodio de la forma libre, un hidrato de una sal de sodio, una sal de calcio de la forma libre y un hidrato de la sal de calcio.

[0238] El compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal de este, o un solvato de

tanto el compuesto como una sal del compuesto, de la presente invención puede ser utilizado en una forma de cristal o en un estado amorfo.

[0239] La presente invención incluye todos los estereoisómeros del compuesto representado por la Fórmula (I) (por ejemplo, enantiómero, diastereómero [incluyendo cis y trans isómero geométrico]), la forma racémica de los isómeros, y otras mezclas. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención puede tener uno o más centros asimétricos, y la presente invención incluye una mezcla racémica, una mezcla de diastereómeros y enantiómeros de dicho compuesto.

[0240] La presente invención incluye una forma de realización en la que un átomo que constituye la molécula de compuesto de la presente invención representado por la Fórmula (I) es un isótopo, e incluye una forma de realización en la que al menos un átomo está sustituido con un átomo que tiene el mismo número atómico (número de protones) y un número de masa diferente (suma de protones y neutrones). Los ejemplos de isótopos incluidos en el compuesto de la presente invención incluyen átomo de hidrógeno, átomo de carbono, átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno, átomo de fósforo, átomo de azufre, átomo de flúor, átomo de cloro, que incluyen respectivamente ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl . En particular, los radioisótopos que emiten radiación a medida que se descomponen, como ^3H o ^{14}C , son útiles en preparaciones farmacéuticas o en pruebas topográficas *in vivo* de compuestos. El isótopo estable no se descompone ni cambia su cantidad, ni tiene radiactividad, por lo que se puede usar de manera segura. Cuando el átomo que constituye la molécula de compuesto de la presente invención es un isótopo, puede transformarse de acuerdo con el método común al reemplazar el reactivo usado en la síntesis con un reactivo que contiene el isótopo correspondiente.

[0241] El compuesto de la presente invención, una sal de este o un solvente de estos tiene un efecto agonista del receptor GLP1 y un efecto de reducción del nivel de glucosa en la sangre, y puede usarse para la prevención o tratamiento de diabetes mellitus no insulino dependiente (diabetes tipo 2), hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus insulino dependiente (diabetes tipo 1), complicación diabética, obesidad, hipertensión, hiperlipidemia, arteriosclerosis, infarto de miocardio, enfermedad coronaria, infarto cerebral, esteatohepatitis no alcohólica, enfermedad de Parkinson, o demencia, al administrarlo a los pacientes en forma de una composición farmacéutica en una cantidad farmacológicamente eficaz mediante un método de administración adecuado.

[0242] "Diabetes" en la presente invención es un estado o una enfermedad en la cual el

metabolismo se vuelve deficiente para generar y usar glucosa debido a una falla en el mantenimiento de un nivel adecuado de glucosa en la sangre en el cuerpo, y abarca la diabetes mellitus insulino dependiente (diabetes tipo 1) y diabetes mellitus no insulino dependiente (diabetes tipo 2).

[0243] "Hiperglucemia" se refiere a un estado en el que el nivel de glucosa en plasma durante el ayuno o después de la administración de glucosa es más alto que el valor normal (por ejemplo, 80 a 110 mg/dl en humanos en ayuno), y es un síntoma típico de la diabetes.

[0244] "Intolerancia a la glucosa" incluye intolerancia a la glucosa resistente a la insulina e hiposecreción de insulina.

[0245] "Complicación diabética" es una complicación causada por la diabetes o la hiperglucemia, y puede ser un complejo agudo o crónico. El término "complejo agudo" incluye cetoacidosis y enfermedad infecciosa (por ejemplo, infección de la piel, infección de tejidos blandos, infección del sistema biliar, infección del sistema respiratorio, infección del tracto urinario), y el "complejo crónico" incluye, por ejemplo, microangiopatía (por ejemplo, nefropatía, retinopatía), neuropatía (por ejemplo, trastorno del nervio sensorial, trastorno del nervio motor, trastorno del nervio autónomo) y gangrena. Los principales complejos de diabetes incluyen retinopatía diabética, nefropatía diabética y neuropatía diabética. La "cardiopatía coronaria" incluye el infarto de miocardio y la angina de pecho.

[0246] "Demencia" incluye, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular y demencia diabética.

[0247] El método de administración puede ser administración sistémica incluyendo la administración oral, administración rectal, administración intravenosa, administración intramuscular, administración subcutánea, administración intravaginal, administración intraperitoneal, administración intravesical, y la aspiración, así como la administración local mediante ungüento, geles, y crema.

[0248] Cuando se utiliza el compuesto de la presente invención, una sal de este, o un solvato de tanto el compuesto como una sal del compuesto en forma de una composición farmacéutica, normalmente se formula en una cierta formulación farmacéutica (forma de dosificación). Los ejemplos de tales formulaciones farmacéuticas incluyen una tableta, una cápsula, gránulos, polvos, gránulos sutiles, píldoras, solución o suspensión acuosa o no acuosa. Además, el compuesto de la presente invención, una sal de este, o un solvato del compuesto o una sal del compuesto también se pueden usar en forma de diversas preparaciones de liberación controlada.

Los ejemplos de tales preparaciones de liberación controlada incluyen, por ejemplo, las que se insertan en el cuerpo, las que se aplican a la mucosa oral o mucosa nasal. La solución o suspensión puede colocarse en recipientes adecuados para dividirse en las cantidades de administración respectivas para almacenar.

[0249] Las diversas formulaciones farmacéuticas se pueden producir por un método bien conocido mediante la mezcla del compuesto de la presente invención, una sal de este, o un solvato de tanto el compuesto como una sal del compuesto y un aditivo aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Los ejemplos de dichos aditivos incluyen, por ejemplo, un excipiente, un lubricante (un agente de recubrimiento), un agente de fijación, un desintegrador, un estabilizador, correctivos, una base, un dispersante, un diluyente, un tensioactivo o un emulsionante.

[0250] Los ejemplos de un excipiente incluyen almidón (almidón, almidón de papa, almidón de maíz, etc.), lactosa, celulosa cristalina y fosfato dicálcico.

[0251] Los ejemplos de un lubricante (agente de recubrimiento) incluyen etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, goma laca, talco, cera de carnauba y parafina.

[0252] Los ejemplos de un agente de fijación incluyen polivinil pirrolidona, macrogol y compuestos que son iguales que el excipiente anterior.

[0253] Los ejemplos de un desintegrador incluyen almidón y celulosa modificados químicamente, tales como croscarmelosa de sodio, almidón carboximetil de sodio, polivinilpirrolidona reticulada y compuestos que son iguales que el excipiente anterior.

[0254] Los ejemplos de un estabilizante incluyen *para*-oxibenzoatos tales como metilparabeno y propilparabeno; cloruro de benzalconio; fenoles tales como fenol y cresol; timerosal; ácido deshidroacético; y ácido sórbico.

[0255] Los ejemplos de correctivos incluyen endulzante, acidulante y saborizante, que se usan normalmente.

[0256] Los ejemplos de una base incluyen grasas tales como grasa de cerdo; aceite vegetal tal como aceite de oliva y aceite de sésamo; alcoholes superiores tales como alcohol estearílico, y cetanol; aceite animal; ácido de lanolina; Vaselina; parafina; bentonita; glicerina; y aceite de glicol.

[0257] Los ejemplos de un dispersante incluyen un derivado de celulosa (caucho árabe, tragacanto, metilcelulosa, etc.), poliésteres de ácido esteárico, sesquioleato de sorbitán, monoestearato de aluminio, alginato de sodio, polisorbato y éster de ácido graso de sorbitán.

[0258] Los ejemplos del solvente o diluyente en una formulación líquida incluyen fenol,

clorocresol, agua purificada, agua destilada, etc.

[0259] Los ejemplos de un tensioactivo o emulsionante incluyen polisorbato 80, estearato de polioxilo 40, lauromacrogol.

[0260] El contenido del compuesto de la presente invención, una sal de este, o un solvato de tanto el compuesto como una sal del compuesto en la formulación farmacéutica se diferencia por la forma de dosificación, pero generalmente es 0,01 a 100 % en peso.

[0261] La formulación farmacéutica puede contener un tipo o dos o más tipos del compuesto de la presente invención, una sal de este, o un solvato del compuesto o una sal del compuesto.

[0262] Cuando se usa el compuesto de la presente invención, una sal de este o un solvato del compuesto o una sal del compuesto como agente preventivo o agente terapéutico para la diabetes mellitus no insulino dependiente (diabetes tipo 2) o la obesidad, la cantidad que se administrará puede determinarse de manera apropiada según la gravedad del síntoma, la edad, el peso corporal, el estado de salud relativo, si se combinan otros medicamentos y el método de administración. Por ejemplo, cuando el sujeto de administración es un homeotermo, particularmente un ser humano, la dosis por día es de 0,01 a 10,000 mg, preferentemente de 0,1 a 1000 mg, en administración oral, y de 0,001 a 3000 mg, preferentemente de 0,01 a 300 mg en una administración no oral. Nótese que la dosis anterior se puede administrar una vez al día a unas pocas semanas, o se puede dividir en dos o más veces al día.

[0263] La cantidad eficaz del compuesto de la presente invención, una sal de este, o un solvato del compuesto o una sal del compuesto significa una cantidad terapéuticamente eficaz o una cantidad preventiva eficaz, y puede determinarse de manera apropiada según la gravedad del síntoma, la edad, el peso corporal, el estado de salud relativo, si se combinan otros medicamentos y el método de administración

EJEMPLOS

[0264] El contenido de la presente invención se explica con mayor detalle mediante los siguientes Ejemplos y Ejemplos de Referencia. Todos los materiales de inicio y los reactivos se obtuvieron de proveedores comerciales o se sintetizaron mediante métodos comúnmente conocidos. Una temperatura ambiente (rt) es una temperatura de 5 a 35 °C. Los geles de sílice que se utilizaron fueron SHOKO Scientific Purif-Pack (marca registrada) SI 60 µm (Shoko Scientific Co., Ltd.), Biotage (marca registrada) SNAP Ultra Silica Cartridge (Biotage) o SNAP KP-Sil Cartridge (Biotage), el gel de sílice de fase inversa fue Wakosil (marca registrada) 25C18 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), o

Biotage (marca registrada) SNAP Ultra C18 Cartridge (Biotage). La purificación por HPLC del compuesto se realizó mediante un sistema AutoPurification HPLC/MS (Waters) o un sistema de HPLC preparativa con función de inyección/fraccionamiento (gilson). El espectro de ¹H-NMR se midió al usar o sin usar Me₄Si como material de referencia interno, y al usar ECP-400 (JEOL), Agilent 400-MR (Agilent Technologies Japan, Ltd), AVANCE3 300MHz (Bruker) o AVANCE3 600MHz Cryo-TCI (Bruker) (s = singulete, brs = singulete ancho, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, dd = doblete doble, ddd = doblete doble doble, m = multiplete). El cambio químico de los datos de RMN utiliza Me₄Si o solvente deuterizado como referencia, y se presenta mediante ppm (partes por millón, δ), y la constante de acoplamiento (J) se mostró mediante Hz (Hertz). La LC/MS se llevó a cabo al medir el tiempo de retención y realizar una espectrometría de masas mediante el dispositivo y la condición de análisis de la Tabla 1. La microonda se irradió mediante InitiatorTM (Biotage). La espectrometría de masas en LC/MS se realizó mediante los siguientes espectrómetros de masas: SQD (Waters), SQD2 (Waters), 2020 (Shimadzu) o 2010EV (Shimadzu).

[0265] [Tabla 1]

Tabla 1. Dispositivo y condición de análisis utilizados para LC/MS

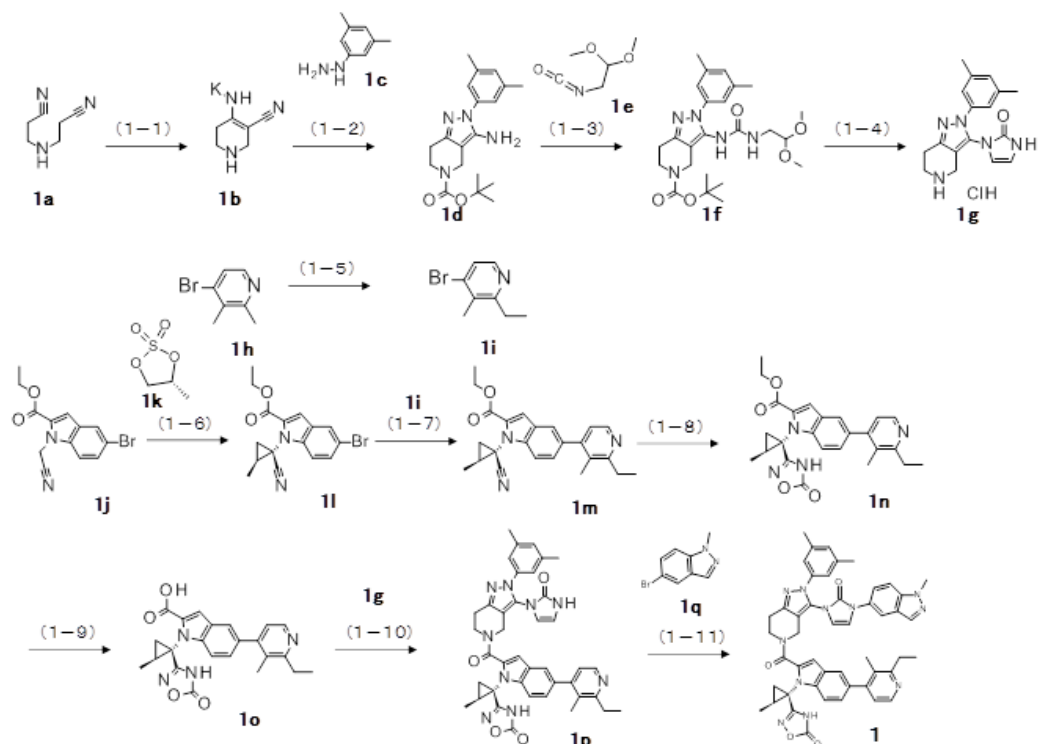
N.° de condición de análisis LC/MS	Dispositivo	Columna	Fase móvil, gradiente y velocidad de flujo
SMD-FA05-1	nexera/2020	Speed Core C18 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,1 %FA H ₂ O/0,1 %FA MeCN =95/5→0/100(1,5 min)→0/100(0,5 min), 1 ml/min
SMD-FA05-2	nexera/2020	Metric Core C18 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,1 %FA H ₂ O/0,1 %FA MeCN =95/5→0/100(1,5 min)→0/100(0,5 min), 1 ml/min
SMD-FA05-3	nexera/2020	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,1 %FA H ₂ O/0,1 %FA MeCN =95/5→0/100(1,5 min)→0/100(0,7 min), 1 ml/min
SMD-FA05-long	nexera/2020	Speed Core C18 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,1 %FA H ₂ O/0,1 %FA MeCN =05/95→0/100(4,5 min)→0/100(0,5 min), 1 ml/min
SMD-FA10-1	UFLCXR/2020	Phenomenex kinetex C18 3,0mmI.D.x50mm, 2,6 µm	0,1 %FA H ₂ O/0,1 %FA MeCN = 90/10 → 0/100 (1,2 min) → 0/100 (0,5 min), 1,5 ml / min
SMD-FA10-2	UFLCXR/2020	Kinetex XB-C18 3,0mmI.D.x50mm, 2,6 µm	0,1 %FA H ₂ O/0,1 %FA MeCN = 90/10 → 0/100 (1,2 min) → 0/100 (0,5 min), 1,5 ml / min
SMD-FA10-3	UFLCXR/2020	Kinetex XB-C18 3,0mmI.D.x50mm, 2,6 µm	0,1 %FA H ₂ O/0,1 %FA MeCN =90/10→0/100(1,1 min)→0/100(0,7 min), 1,5 ml/min
SMD-FA10-4	UFLCXR/2020	Acquity BEH C18 2,1mmI.D.x50mm, 1,7 µm	0,1 %FA H ₂ O/0,1 %FA MeCN =90/10→0/100(1,1 min)→0/100(0,5 min), 0,7 ml/min

SMD-FA10-5	Nexera/2020	Accucore 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,1 %FA H ₂ O/0,1 %FA MeCN =90/10→0/100(1,1 min)→0/100(0,5 min), 1,0 ml/min
SMD-FA1060-1	UFLCXR/2020	Kinetex XB-C18 3,0mmI.D.x50mm, 2,6 µm	0,1 %FA H ₂ O/0,1 %FA MeCN =90/10→40/60(4,0 min)→5/95(0,5 min), 1,5 ml/min
SMD-FA10-long	UFLCXR/2020	Phenomenex kinetex C18 3,0mmI.D.x50mm, 2,6 µm	0,1 %FA H ₂ O/0,1 %FA MeCN =90/10→0/100(4,5 min)→0/100(1,3 min), 1,1 ml/min
SMD-TFA05-1	nexera/2020	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,05 %TFA H ₂ O /0,05 %TFA MeCN =95/5→0/100(1,5 min)→0/100(0,5 min), 1 ml/min
SMD-TFA05-2	nexera/2020	Metoric Core C18 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,05 %TFA H ₂ O /0,05 %TFA MeCN =95/5→0/100(1,5 min)→0/100(0,5 min), 1 ml/min
SMD-TFA05-3	nexera/2020	Kinetex 1,7u C18 2,1mmI.D.x50mm, 1,7 µm	0,05 %TFA H ₂ O /0,05 %TFA MeCN =95/5→0/100(1,5 min)→0/100(0,5 min), 1 ml/min
SMD-TFA05-4	nexera/2020	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,05 %TFA H ₂ O /0,05 %TFA MeCN =95/5→0/100(1,1 min)→0/100(0,5 min), 1 ml/min
SMD-TFA05-5	UFLCXR/2020	Shim-pack XR-ODS 3,0mmI.D.x50mm, 2,2 µm	0,05 %TFA H ₂ O/0,05 %TFA MeCN =95/5→0/100(1,2 min)→0/100(1,0 min), 1 ml/min
SMD-TFA05-6	UFLCXR/2020	Shim-pack XR-ODS 3,0mmI.D.x50mm, 2,2 µm	0,05 %TFA H ₂ O/0,05 %TFA MeCN =95/5→0/100(2,2 min)→0/100(1,0 min), 1 ml/min
SMD-FA05-RP	nexera/2020	Ascentis Express RP-Amide 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,1 %FA H ₂ O/0,1 %FA MeCN =95/5→0/100(1,5 min)→0/100(0,5 min), 1 ml/min
SMD-FA50-RP	nexera/2020	Ascentis Express RP-Amide 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,1 %FA H ₂ O/0,1 %FA MeCN =50/50→0/100(1,0 min)→0/100(1,0 min), 1 ml/min
SMD-TFA05-RP	nexera/2020	Ascentis Express RP-Amide 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,05 %TFA H ₂ O/0,05 %TFA MeCN =95/5→0/100(1,5 min)→0/100(0,5 min), 1 ml/min
SMD-TFA50-RP	nexera/2020	Ascentis Express RP-Amide 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,05 %TFA H ₂ O/0,05 %TFA MeCN =50/50→0/100(1 min)→0/100(1 min), 1ml/min
SQD-FA05-1	Aquity UPLC-I-Class/SQD	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,1 %FA H ₂ O/0,1 %FA MeCN =95/5→0/100(1,0 min)→0/100(0,4 min), 0,9 ml/min
SQD-FA05-2	Aquity UPLC-I-Class/SQD	Ascentis Express RP-Amide 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,1 %FA H ₂ O/0,1 %FA MeCN =95/5→0/100(1,0 min)→0/100(0,4 min), 1 ml/min
SQD-FA05-3	Aquity UPLC/SQD	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,1 %FA H ₂ O/0,1 %FA MeCN =95/5→0/100(1,0 min)→0/100(0,4 min), 1 ml/min
SQD-FA05-4	Aquity	Ascentis Express C18	0,1 %FA H ₂ O/0,1 %FA MeCN

	UPLC/SQ D2	2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	=95/5→0/100(1,0 min)→0/100(0,4 min), 1 ml/min
SQD-FA50—1	Aquity UPLC-I- Class/SQ D	Ascentis Express RP- Amide 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,1 %FA H ₂ O/0,1 %FA MeCN =50/50→0/100(0,7 min)→0/100(0,7 min), 1 ml/min
SQD-AA05-1	Aquity UPLC-I- Class/SQ D	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm, 5 µm	10mMAcONH ₄ H ₂ O/MeOH =95/5→0/100(1 min)→100(0,4 min), 1 ml/min
SQD-AA05-2	Aquity UPLC/SQ D	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	10mMAcONH ₄ H ₂ O/MeOH =95/5→0/100(1 min)→100(0,4 min), 1 ml/min
SQD-AA50-1	Aquity UPLC/SQ D	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	10mMAcONH ₄ H ₂ O/MeOH =50/50→0/100(0,7 min)→100(0,7 min), 1 ml/min
SQD-FA05-long	Aquity UPLC-I- Class/SQ D	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,1 %FA H ₂ O/0,1 %FA MeCN =95/5→0/100(4,5 min)→0/100(0,5 min), 1 ml/min
SQD-FA0550-long	Aquity UPLC-I- Class/SQ D	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,1 %FA H ₂ O/0,1 %FA MeCN =95/5→5/50(4,5 min)→0/100(0,01 min)→0/100(0,49 min), 1 ml/min
SQD-AA50-long	Aquity UPLC-I- Class/SQ D	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm, 5 µm	10mMAcONH ₄ H ₂ O /MeOH =50/50→0/100(4,5 min)→100(0,5 min), 1 ml/min
SQD-AA0550-long	Aquity UPLC-I- Class/SQ D	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm, 5 µm	10mMAcONH ₄ H ₂ O /MeOH =95/5→50/50(4,5 min)→0/100(0,01 min)→0/100(0,49 min), 1 ml/min

[0266] <Ejemplo 1> Síntesis de 3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (Compuesto 1)

[0267] [Fórmula química 17]



[0268] <Etapa 1-1>

[(5-Ciano-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)amida] de potasio (Compuesto 1b)

A una solución de tetrahidrofurano (THF) (179 ml) de 3-(2-cianoetilamino)propanonitrilo (Compuesto 1a, 22,0 g, 179 mmol), se agregó una solución en THF (179 ml) de ter-butoxido de potasio 1 M, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró lavando con THF (50 ml), y luego el filtrado se secó a presión reducida para obtener el Compuesto 1b del título (23,8 g, rendimiento 83 %) como un sólido marrón claro.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 124 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,14 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

¹H-NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ:3,33 (2H, t, J=1,3 Hz), 2,90 (2H, t, J=5,9 Hz), 2,21 (2H, tt, J=5,9, 1,3 Hz).

[0269] <Etapa 1-2>

ter-butil 3-amino-2-(3,5-dimetilfenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (Compuesto 1d)

A una solución de etanol (57,9 ml) de clorhidrato de 3,5-dimetilfenilhidrazina (Compuesto 1c, 5,00 g, 29,0 mmol) y Compuesto 1b obtenido en la Etapa 1-1 (4,67 g, 29,0 mmol), se agregó ácido clorhídrico 2 N (23,2 ml, 46,3 mmol), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. Después la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se agregaron

una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 M (9,27 ml, 46,3 mmol) y dicarbonato de di-ter-butilo (6,64 g, 30,4 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo, luego la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 0:1 a 1:1) para obtener el Compuesto 1d del título (7,82 g, rendimiento 79 %) como un sólido amarillo pálido.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 343 ([M+H]⁺)

Tiempo de retención de LC/MS: 0,99 min (Condición de análisis: SMD-FA05-3).

[0270] <Etapa 1-3

ter-butil 3-(2,2-dimetoxietilcarbamoilamino)-2-(3,5-dimetilfenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (Compuesto 1f)

A una solución en piridina (7,39 ml) del Compuesto 1d (2,53 g, 7,39 mmol) obtenido en la Etapa 1-2, se agregó 2-isocianato-1,1-dimetoxietano (Compuesto 1e, 1,94 g, 14,8 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 horas y 15 minutos, se agregó dietilamina (1,08 g, 14,8 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, luego se agregó agua (50,6 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción que se había convertido en una suspensión se filtró, y el sólido obtenido se lavó con agua (12,7 ml) y luego se secó a presión reducida para obtener el Compuesto 1f del título (3,20 g, rendimiento 91 %) como un sólido amarillo pálido.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 474 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,78 min (Condición de análisis: SQD-FA05-1).

[0271] <Etapa 1-4>

3-[2-(3,5-Dimetilfenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-1H-imidazol-2-ona (Compuesto 1g)

Al Compuesto 1f (158 mg, 0,334 mmol) obtenido en la Etapa 1-3, se agregó ácido fórmico (3,84 ml, 100 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se agregó tolueno, y el solvente se eliminó por evaporación a presión reducida. Se agregó diclorometano (1 ml) al residuo para disolver el residuo, y luego se agregó cloruro de hidrógeno (solución en dioxano 4 M, 0,835 ml, 3,34 mol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se agregó tolueno y el solvente se eliminó por evaporación a presión reducida para obtener un producto crudo (176 mg) del

Compuesto 1g del título.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 310 ($[M+H]^+$).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,39 min (Condición del análisis: SQD-FA05-3).

[0272] <Etapa 1-5>

4-bromo-2-etil-3-metilpiridina (Compuesto 1i)

Una solución en THF (75,0 ml) de 4-bromo-2,3-dimetilpiridina (Compuesto 1h, 7,05 g, 37,9 mmol) se enfrió hasta -78 °C, y luego se agregó lentamente solución de diisopropilamida de litio en n-hexano-THF 1,11 M (35,8 ml, 39,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 5 minutos, y luego se añadió yodometano (2,84 ml, 45,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 5 minutos y se calentó lentamente a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min, y el solvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo), y se obtuvo el Compuesto 1i del título (6,98 g, rendimiento 92 %) como un material similar al aceite de color naranja.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 200 ($[M+H]^+$).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,38 min (Condición del análisis: SQD-FA05-3).

[0273] <Etapa 1-6>

Etil 5-bromo-1-[(1S, 2S)-1-ciano-2-metilciclopropil]indol-2-carboxilato (Compuesto 1l)

La solución en N,N'-dimetilpropilenurea (117 ml) de etil 5-bromo-1-(cianometil)indol-2-carboxilato (Compuesto 1j, 3,60 g, 11,7 mmol) y 2,2-dióxido de (4R)-4-metil-1,3,2-dioxatolano (Compuesto 1k, 4,86 g, 35,2 mmol) se desairó a presión reducida, luego se introdujo nitrógeno en el recipiente y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. En atmósfera de nitrógeno, se agregó por goteo lentamente una solución en THF (46,9 ml, 46,9 mmol) de bis(trimetilsilil)amida de potasio 1,0 M. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2,5 h, luego se agregó ácido fórmico (5,30 ml, 141 mmol), y la extracción se realizó utilizando una mezcla de hexano/acetato de etilo (1:3). La capa orgánica se lavó tres veces con agua, dos veces con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una vez con salmuera, y luego se secó con sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1:19 a 1:4) para obtener el Compuesto 1l del título (1,70 g, rendimiento 42 %) como un sólido blanco.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 347 ($[M+H]^+$).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,69 min (Condición del análisis: SQD-AA50-1).

[0274] <Etapa 1-7>

Etilo 1-[(1S,2S)-1-ciano-2-metilciclopropil]-5- (2-etil-3-metilpiridin-4-il)indol-2-carboxilato (Compuesto 1m)

La suspensión en dioxano (44 ml) del Compuesto 1l (2,70 g, 7,78 mmol) obtenido en la Etapa 1-6, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,17 g, 8,55 mmol) y acetato de potasio (1,15 g, 11,7 mmol) se desairearon a presión reducida, y luego se introdujo nitrógeno en el recipiente. En atmósfera de nitrógeno, se agregó complejo de 1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio (II)-diclorometano (1,29 g, 1,56 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. Después de enfriar la solución hasta temperatura ambiente, se agregaron 4-bromo-2-etil-3-metilpiridina (Compuesto 1i, 2,33 g, 11,7 mmol), carbonato de sodio (2,47 g, 23,3 mmol) y agua (7,4 ml) a la solución, y luego la solución se sometió a desaireación a presión reducida. Se introdujo nitrógeno en el recipiente, y la solución se agitó a 100 °C durante 2 h. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se agregaron agua (5,4 ml) y N-acetil cisteína (0,635 g, 3,89 mmol). La mezcla se agitó durante 0,5 h. La mezcla de reacción se sometió a extracción con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó una vez con salmuera y luego se secó mediante sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1:19 a 2:3) para obtener el Compuesto 1m del título (2,92 g, rendimiento del 97 %) como producto similar a la goma de color amarillo pálido.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 388 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,06 min (Condición del análisis: SQD-AA05-2).

[0275] <Etapa 1-8>

Etil 5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)-1-[(1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil]indol-2-carboxilato (Compuesto 1n)

A una solución en dimetilsulfóxido (DMSO) (2,9 ml) del Compuesto 1m (0,225 g, 0,581 mmol) obtenido en la Etapa 1-7, se agregó solución acuosa de hidroxiamina al 50 % (0,356 ml, 5,81 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. Se agregó acetato de etilo (50 ml), la mezcla se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml) y luego se secó con sulfato de magnesio. Después de filtrar la mezcla, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se disolvió en DMSO (1,9 ml). Luego, se agregaron carbonil diimidazol (188 mg, 1,16 mmol) y 1,8-diazabicycloundec-7-eno (0,219 ml, 1,45 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante

0,5 h. Se agregó ácido fórmico a la mezcla, que luego se purificó mediante cromatografía de fase inversa (acetonitrilo/agua, ácido fórmico al 0,1 %) para obtener el Compuesto 1n del título (169 mg, rendimiento 65 %) como un polvo blanco.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 447 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,80 min (Condición del análisis: SMD-FA05-3).

[0276] <Etapa 1-9>

Ácido 5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)-1-[(1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil]indol-2-carboxílico (Compuesto 1o)

A una solución en DMSO (40 ml) de Compuesto 1n (3,61 g, 8,08 mmol) obtenido en la Etapa 1-8, se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (10,1 ml, 20,2 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se agregó ácido fórmico a la mezcla, que luego se purificó mediante cromatografía de fase inversa (acetonitrilo/agua, ácido fórmico al 0,1 %) para obtener el Compuesto 1o del título (3,38 mg, rendimiento 100 %) como un polvo blanco.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 419 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,83 min (Condición del análisis: SQD-AA05-2).

[0277] <Etapa 1-10>

3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-dimetilfenil)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (Compuesto 1p)

A una solución en N,N'-dimetilformamida (DMF) (24,1 ml) de Compuesto 1g (1,25 g, 3,61 mmol) obtenido en la Etapa 1-4, Compuesto 1o (1,59 g, 3,80 mmol) obtenido en la Etapa 1-9, y [dimetilamino(triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metiliden]-dimetilazanio hexafluorofosfato (1,51 g, 3,98 mmol), se agregó diisopropiletilamina (3,15 ml, 18,1 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo/agua, ácido fórmico al 0,1 %) y se obtuvo el Compuesto 1p del título (2,44 g, rendimiento del 95 %) como una espuma de color marrón claro.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 710 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,85 min (Condición del análisis: SMD-FA05-3).

[0278] <Etapa 1-11>

3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (Compuesto 1)

A una suspensión en N-metilpirrolidona (0,188 ml) del Compuesto 1p (20 mg,

0,028 mmol) obtenido en la Etapa 1-10, 5-bromo-1-metilindazol (Compuesto 1q, 11,9 mg, 0,056 mmol), (1S,2S)-1-N,2-N-dimetilciclohexano-1,2-diamina (1,6 mg, 0,011 mmol) y carbonato de potasio (11,7 mg, 0,085 mmol) en yoduro de cobre (I) (1,1 mg, 0,0056 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 130 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice de fase inversa (acetonitrilo/agua, ácido fórmico al 0,1 %), y se obtuvo el Compuesto 1 del título (17,2 mg, rendimiento 73 %) como una espuma de color marrón claro.

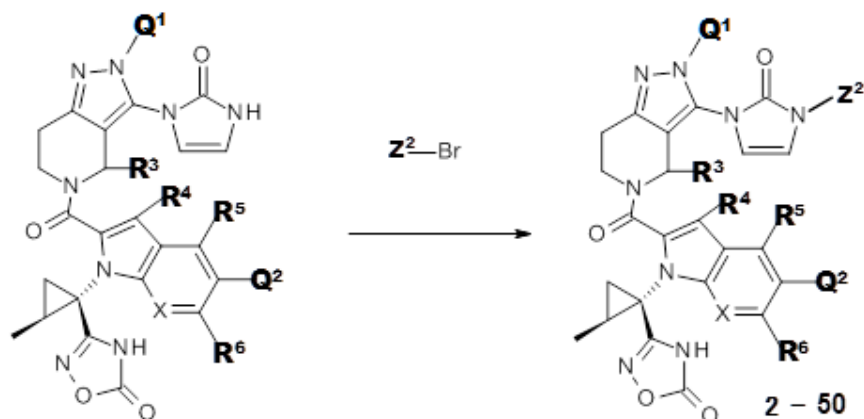
Espectrometría de masas LC/MS: m/z 840 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,12 min (Condición del análisis: SMD-TFA05-3).

[0279] <Ejemplos 2 a 50>

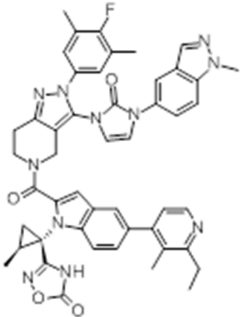
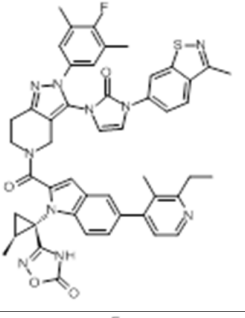
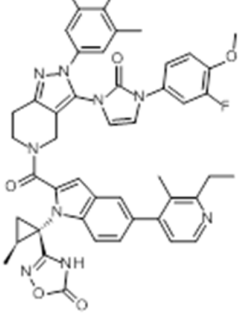
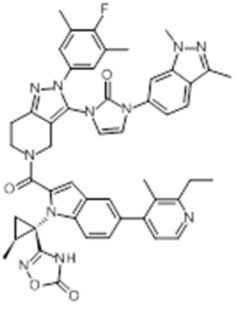
Se realizó una operación similar a la Etapa 1-11 del Ejemplo 1 al utilizar una combinación del compuesto de 2-oximidazol que se muestra en la Tabla 2-2 y el compuesto de halógeno que se muestra en la Tabla 2-3 a continuación, así como un reactivo adecuado, y los Compuestos de ejemplo 2 a 50 mostrados en la Tabla 2-1 se obtuvieron mediante la siguiente reacción.

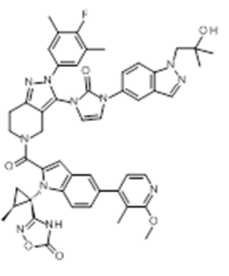
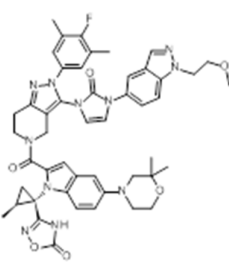
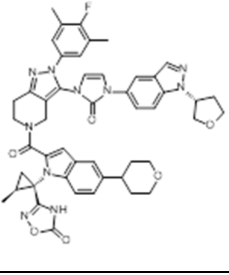
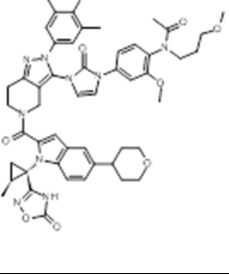
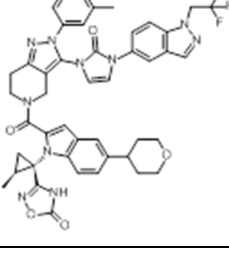
[0280] [Fórmula química 18]



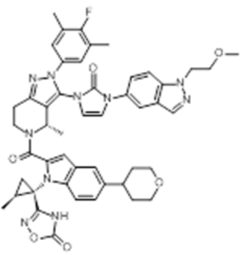
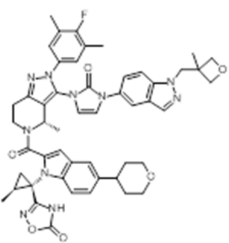
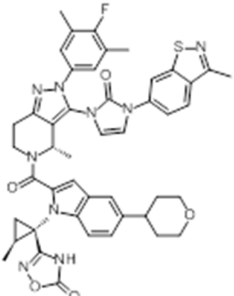
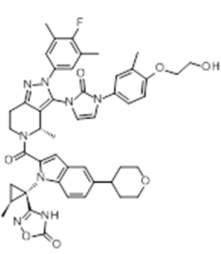
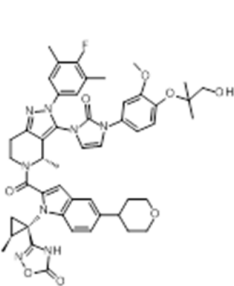
[0281] [Tabla 2-1]

Tabla 2-1. Los Compuestos de ejemplo 2 a 50 obtenidos

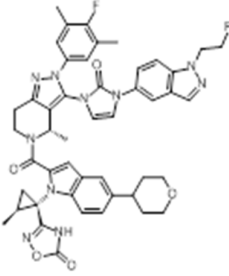
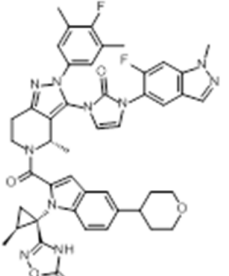
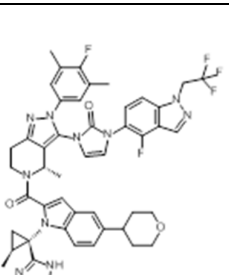
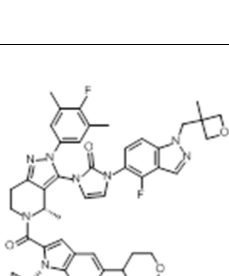
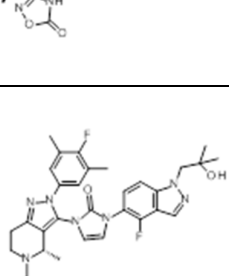
N.º de ejemplo	Estructura	Compuesto	Condición de análisis	Tiempo de retención LC/MS (min)	Espectrometría de masas LC/MS (m/z)
2		3-[(1S,2S)-1-[5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-3	1,15	858 ([M+H] ⁺)
3		3-[(1S,2S)-1-[5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(3-metil-1,2-benzotiazol-6-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-3	1,22	875 ([M+H] ⁺)
4		3-[(1S,2S)-1-[5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-3	1,21	852 ([M+H] ⁺)
5		3-[(1S,2S)-1-[2-[3-[3-(1,3-dimetilindazol-6-il)-2-oxoimidazol-1-il]-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-3	1,18	872 ([M+H] ⁺)

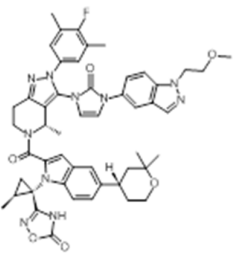
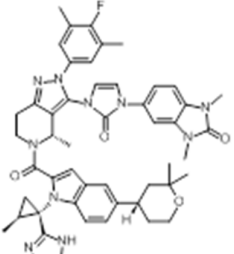
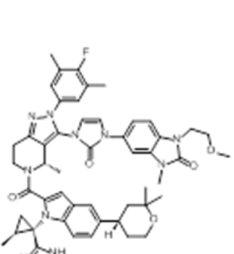
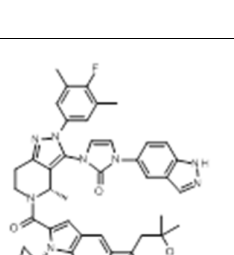
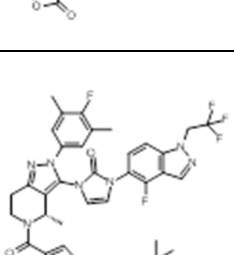
6		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-metoksi-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-2	1,40	919 ([M+H] ⁺)
7		3-[(1S,2S)-1-[5-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[1-(2-metoxietil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-3	1,32	896 ([M+H] ⁺)
8		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[2-oxo-3-[1-[(3R)-oxolan-3-il]indazol-5-il]imidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-2	1,38	879 ([M+H] ⁺)
9		N-[4-[3-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-5-[1-[(1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil]-5-(oxan-4-il)indol-2-carbonil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-2-oxoimidazol-1-il]-2-metoxifenil]-N-(3-metoxipropil)acetamida	SMD-TFA05-2	1,33	929 ([M+H] ⁺)
10		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[2-oxo-3-[1-(2,2,2-trifluoroetil)indazol-5-il]imidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-2	1,47	891 ([M+H] ⁺)

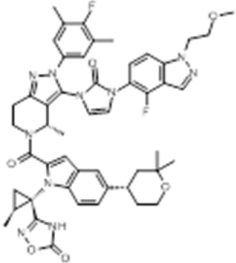
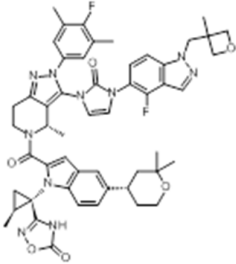
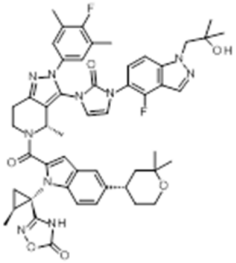
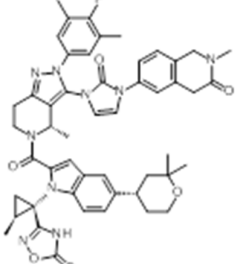
11		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[1-(2-metoxietil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-metoksi-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-2	1,49	919 ([M+H] ⁺)
12		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-metoksi-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,45	874 ([M+H] ⁺)
13		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-metoksi-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,42	932 ([M+H] ⁺)
14		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[2-oxo-3-[1-[(3S)-oxolan-3-il]indazol-5-il]imidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,15	918 ([M+H] ⁺)
15		3-[(1S,2S)-1-[5-[2-(dimetilamino)-3-metilpiridin-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SQD-FA05-1	0,75	887 ([M+H] ⁺)

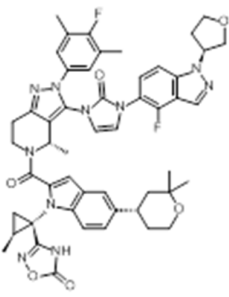
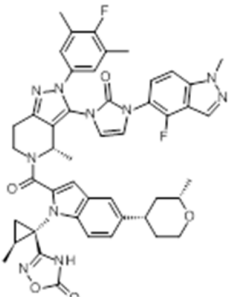
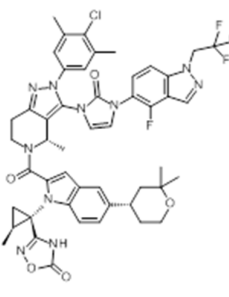
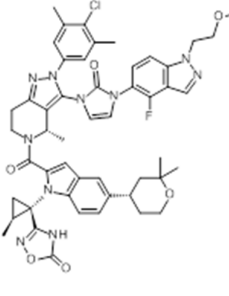
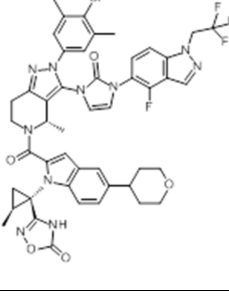
16		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[1-(2-metoxietil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-2	1,45	882 ([M+H] ⁺)
17		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3-[1-[(3-metiloxtan-3-il)metil]indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-2	1,45	908 ([M+H] ⁺)
18		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3-(3-metil-1,2-benzotiazol-6-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,50	854 ([M+H] ⁺)
19		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[4-(2-hidroxi-2-metilpropan-2-il)oxi-3-metoxifenil]-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,36	857 ([M+H] ⁺)
20		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)oxi-3-metoxifenil]-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,40	901 ([M+H] ⁺)

21		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-(4-etilsulfonilfenil)-2-oxoimidazol-1-il]-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,37	875 ([M+H] ⁺)
22		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[2-oxo-3-[1-[(3S)-oxolan-3-il]indazol-5-il]imidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,40	893 ([M+H] ⁺)
23		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,41	855 ([M+H] ⁺)
24		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-(1,1-dimetil-3,4-dihidroisocromen-6-il)-2-oxoimidazol-1-il]-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,52	867 ([M+H] ⁺)
25		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-[4-[6-(dimetilamino)pirimidin-4-il]-3-metilfenil]-2-oxoimidazol-1-il]-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,12	918 ([M+H] ⁺)

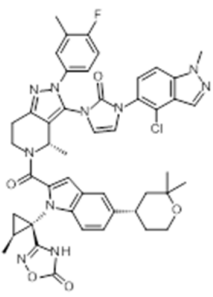
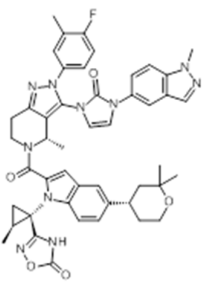
26		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[1-(2-fluoroetil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,39	869 ([M+H] ⁺)
27		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(6-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,39	855 ([M+H] ⁺)
28		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[4-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,44	923 ([M+H] ⁺)
29		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[4-fluoro-1-[(3-metiloxetan-3-il)metil]indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,40	925 ([M+H] ⁺)
30		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,36	913 ([M+H] ⁺)

31		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[1-(2-metoxietil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-2	1,48	909 ([M+H] ⁺)
32		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-3-[3-(1,3-dimetil-2-oxobenzimidazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,39	895 ([M+H] ⁺)
33		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[1-(2-metoxietil)-2-oxobenzimidazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,41	939 ([M+H] ⁺)
34		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1H-indazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,37	851 ([M+H] ⁺)
35		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[4-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,51	951 ([M+H] ⁺)

36		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[4-fluoro-1-(2-metoxietil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,46	927 ([M+H] ⁺)
37		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[4-fluoro-1-[(3-metiloxetan-3-il)metil]indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,46	953 ([M+H] ⁺)
38		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,42	941 ([M+H] ⁺)
39		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3-(2-metil-3-oxo-1,4-dihidroisoquinolin-6-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,33	894 ([M+H] ⁺)

40		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[4-fluoro-1-[(3S)-oxolan-3-il]indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,46	939 ([M+H] ⁺)
41		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-[(2S,4S)-2-metiloxan-4-il]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,44	869 ([M+H] ⁺)
42		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[4-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,56	967 ([M+H] ⁺)
43		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[4-fluoro-1-(2-metoxietil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,53	943 ([M+H] ⁺)
44		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[4-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,50	939 ([M+H] ⁺)

45		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[4-fluoro-1-(2-metoxietil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,46	915 ([M+H] ⁺)
46		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-[3-[4-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,39	909 ([M+H] ⁺)
47		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-[4-fluoro-1-(2-metoxietil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,34	885 ([M+H] ⁺)
48		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-3-[3-[4-fluoro-1-(2-metoxietil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,41	913 ([M+H] ⁺)

49		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-(4-cloro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,42	885 ([M+H] ⁺)
50		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-metil-3-[(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,37	851 ([M+H] ⁺)

[0282] Los compuestos en la Tabla 2-1 tienen isómeros rotacionales, y, a modo de ejemplo, la ¹H-NMR del compuesto del Ejemplo 2 se muestra a continuación.

[0283] Isómero rotacional A

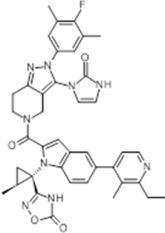
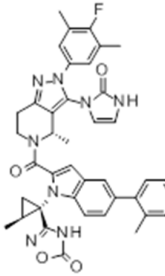
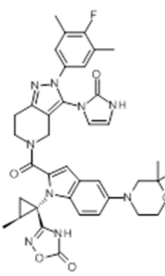
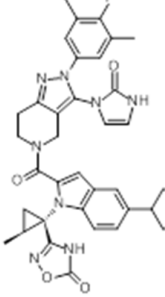
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 11,29 (1H, s), 8,40 (1H, d, J=5,2 Hz), 7,93 (1H, s), 7,74 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,70 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,56 (1H, s), 7,45 (1H, dd, J=9,0, 1,5 Hz), 7,38 (1H, d, J=9,0 Hz), 7,28 (1H, m), 7,14 (1H, d, J=5,2 Hz), 7,04 (2H, d, J_{HF}=5,9 Hz), 6,82 (1H, s), 6,59 (1H, d, J=3,0 Hz), 6,08 (1H, d, J=3,0 Hz), 4,96 (1H, d, J=16,0 Hz), 4,92 (1H, d, J=16,0 Hz), 4,69 (1H, ddd, J=13,1, 4,4, 4,4 Hz), 4,06 (3H, s), 3,75 (1H, ddd, J=13,1, 9,5, 5,0 Hz), 3,07 (2H, m), 2,97 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,26 (3H, s), 2,25 (6H, s), 1,88 (1H, s), 1,51 (2H, m), 1,37 (3H, t, J=7,6 Hz), 1,17 (3H, d, J=5,6 Hz).

[0284] Isómero rotacional B

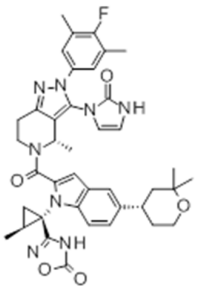
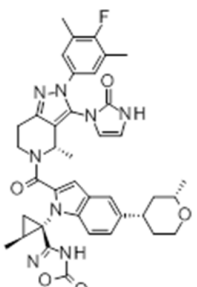
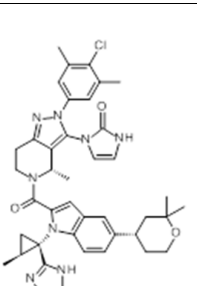
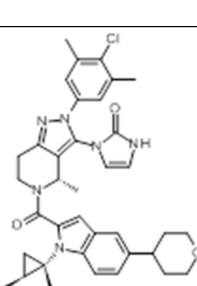
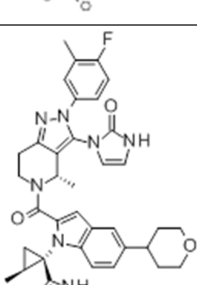
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 11,29 (1H, s), 8,44 (1H, d, J=5,2 Hz), 8,04 (1H, s), 7,90 (1H, d, J=1,4 Hz), 7,73 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,63 (1H, dd, J=9,0, 1,4 Hz), 7,60 (1H, s), 7,51 (1H, d, J=9,0 Hz), 7,30 (1H, m), 7,20 (1H, d, J=5,2 Hz), 7,11 (2H, d, J_{HF}=6,0 Hz), 6,81 (1H, s), 6,71 (1H, d, J=3,0 Hz), 6,22 (1H, d, J=3,0 Hz), 5,24 (1H, d, J=16,3 Hz), 4,64 (1H, d, J=16,3 Hz), 4,45 (1H, ddd, J=13,5, 4,6, 4,0 Hz), 4,12 (3H, s), 3,87 (1H, ddd, J=13,5, 10,2, 3,8 Hz), 3,17 (1H, ddd, J=15,5, 10,2, 4,6 Hz), 3,02 (1H, m), 3,00 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,30 (3H, s), 2,28 (6H, s), 1,96 (1H, dd, J=6,0 Hz), 1,64 (1H, m), 1,58 (1H, dd, J=9,4, 6,0 Hz), 1,39 (3H, t, J=7,6 Hz), 1,19 (3H, d, J=6,1 Hz).

[0285] [Tabla 2-2]

Tabla 2-2. Compuesto de 2-oxoimidazol utilizado

N.º de ejemplo	Compuesto de 2-oxoimidazol	Compuesto	Condición de análisis	Tiempo de retención LC/MS (min)	Espectrometría de masas LC/MS (m/z)
2-5 (Compuesto 2g)		3-[(1S,2S)-1-[5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-FA05-3	0,86	728 ([M+H] ⁺)
6 (Compuesto 6i)		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-metoxi-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-FA05-2	1,33	730 ([M+H] ⁺)
7 (Compuesto 7c)		3-[(1S,2S)-1-[5-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-FA05-3	1,22	722 ([M+H] ⁺)
8-10 (Compuesto 8c)		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-FA05-1	1,19	693 ([M+H] ⁺)

11-13 (Compuesto 11m)		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-metoxi-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-FA05-1	1,33	744 ([M+H] ⁺)
14 (Compuesto 14d)		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-FA05-1	1,15	732 ([M+H] ⁺)
15 (Compuesto 15d)		3-[(1S,2S)-1-[5-[2-(dimetilamino)-3-metilpiridin-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SQD-FA05-1	0,67	757 ([M+H] ⁺)
16-30 (Compuesto 16a)		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-FA05-1	1,21	707 ([M+H] ⁺)

31-40 (Compuesto 31l)		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-FA05-1	1,29	735 ([M+H] ⁺)
41 (Compuesto 41f)		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-[(2S,4S)-2-metiloxan-4-il]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SQD-FA05-1	0,96	722 ([M+H] ⁺)
42-43 (Compuesto 42g)		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-FA05-1	1,34	751 ([M+H] ⁺)
44-45 (Compuesto 44a)		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-FA05-1	1,27	723 ([M+H] ⁺)
46-47 (Compuesto 46f)		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-FA05-1	1,16	693 ([M+H] ⁺)

48-50 (Compuesto 48a)		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-FA05-1	1,24	721 ([M+H] ⁺)
--------------------------	--	--	------------	------	------------------------------

[Tabla 2-3]

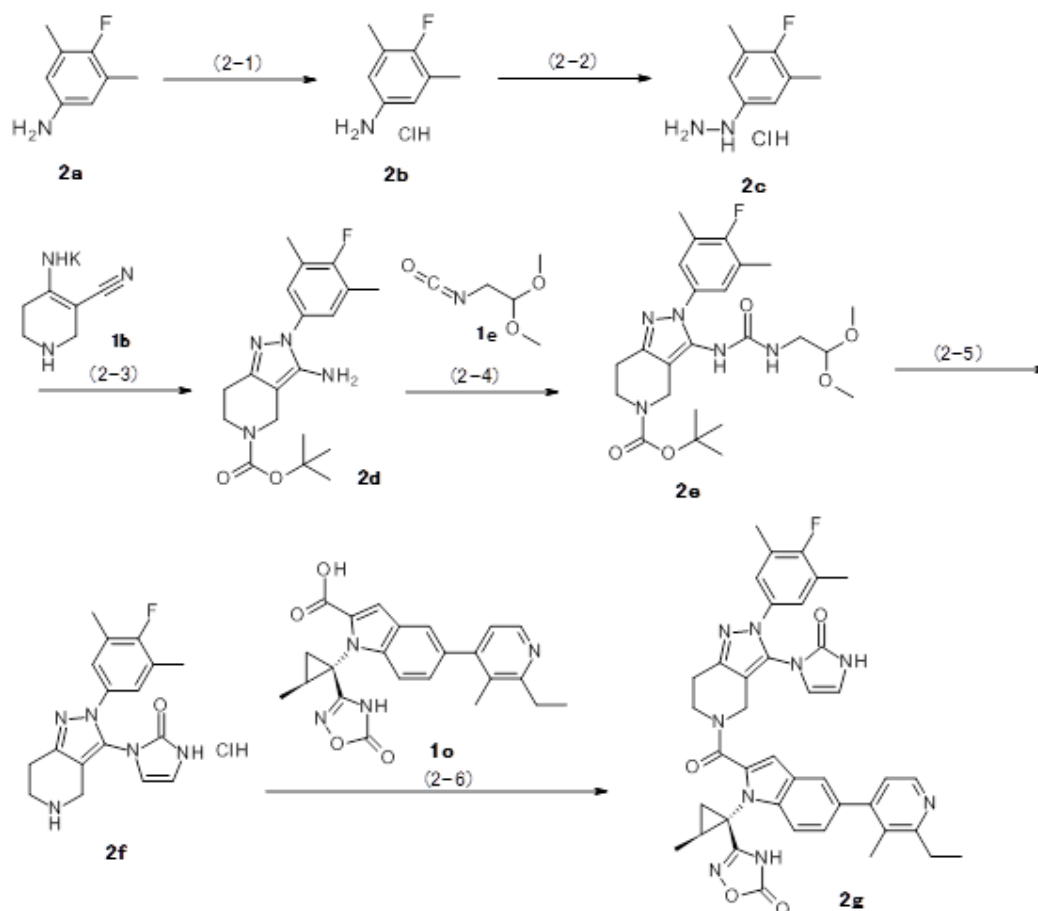
Tabla 2-3. Compuesto de halógeno que se utilizó

N.º de ejemplo	Compuesto de halógeno	N.º de ejemplo	Compuesto de halógeno	N.º de ejemplo	Compuesto de halógeno
2 12 15 50		3 18		4	
5		6 13		7 11 16 31	
8		9		10	
14 22		17		19	
20		21		23 41 50	

24		25		26	
27		28 35 42 44 46		29 37	
30 38		32		33	
34		36 43 45 47 48		39	
40		49			

[0286] El compuesto de 2-oxoimidazol (3-[(1S,2S)-1-[5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, Compuesto 2g) utilizado en la síntesis de los Compuestos de ejemplo 2 a 5 se sintetizó mediante el siguiente proceso.

[0287] [Fórmula química 19]



[0288] <Etapa 2-1>

Clorhidrato de 4-fluoro-3,5-dimetilanilina (Compuesto 2b)

Se agregó 4-fluoro-3,5-dimetilanilina (Compuesto 2a, 3,97 g, 28,5 mmol) a temperatura ambiente mientras se agitaba ácido clorhídrico concentrado (20 ml) y agua (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a esa temperatura, y luego se recolectó el sólido en la mezcla de reacción mediante filtración y se secó. Al sólido obtenido, se agregó metoxiciclopentano (20 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h, luego a temperatura ambiente durante 1,5 h. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con metoxiciclopentano (12 ml). El sólido obtenido se secó a presión reducida para obtener el Compuesto 2b del título (4,88 g, rendimiento del 97 %) como un sólido blanquecino.

[0289] El compuesto se puso directamente en uso en la siguiente etapa, <Etapa 2-2>.

[0290] <Etapa 2-2>

Clorhidrato de (4-fluoro-3,5-dimetilfenil)hidrazina (Compuesto 2c)

Al Compuesto 2b (1,00 g, 5,69 mmol) obtenido en la Etapa 2-1, se agregó ácido

clorhídrico concentrado (10 ml), y se agregó una solución acuosa (2,4 ml de agua) de nitrito de sodio (511 mg, 7,40 mmol) durante un periodo de 1 min mientras la mezcla se agitó vigorosamente a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Luego, se agregó una solución acuosa (2,4 ml de agua) de cloruro de estaño (II) (2,27 g, 12,0 mmol) durante un periodo de 2 minutos. Además, se agregó agua (7 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido en la mezcla de reacción se recolectó mediante filtración y se lavó con agua (2 ml). Luego, se secó para obtener el Compuesto 2c del título (1,75 g, rendimiento 77 %, contenido 48 %) como un sólido gris.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 155 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,54 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0291] <Etapa 2-3>

ter-butil 3-amino-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (Compuesto 2d)

El compuesto del título se obtuvo a partir del Compuesto 1b obtenido en la Etapa 1-1 y del Compuesto 2c obtenido en la Etapa 2-2 al realizar una operación similar a la Etapa 1-2 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 361 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,04 min (Condición del análisis: SMD-FA05-3).

[0292] <Etapa 2-4>

ter-butil 3-(2,2-dimetoxietilcarbamoilamino)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (Compuesto 2e)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 2d obtenido en la Etapa 2-3 al realizar una operación similar a la Etapa 1-3 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 492 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,07 min (Condición del análisis: SMD-FA05-3).

[0293] <Etapa 2-5>

Clorhidrato de 3-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-1H-imidazol-2-ona (Compuesto 2f)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 2e obtenido en la Etapa 2-4 al realizar una operación similar a la Etapa 1-4 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 328 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,61 min (Condición del análisis: SMD-FA05-3).

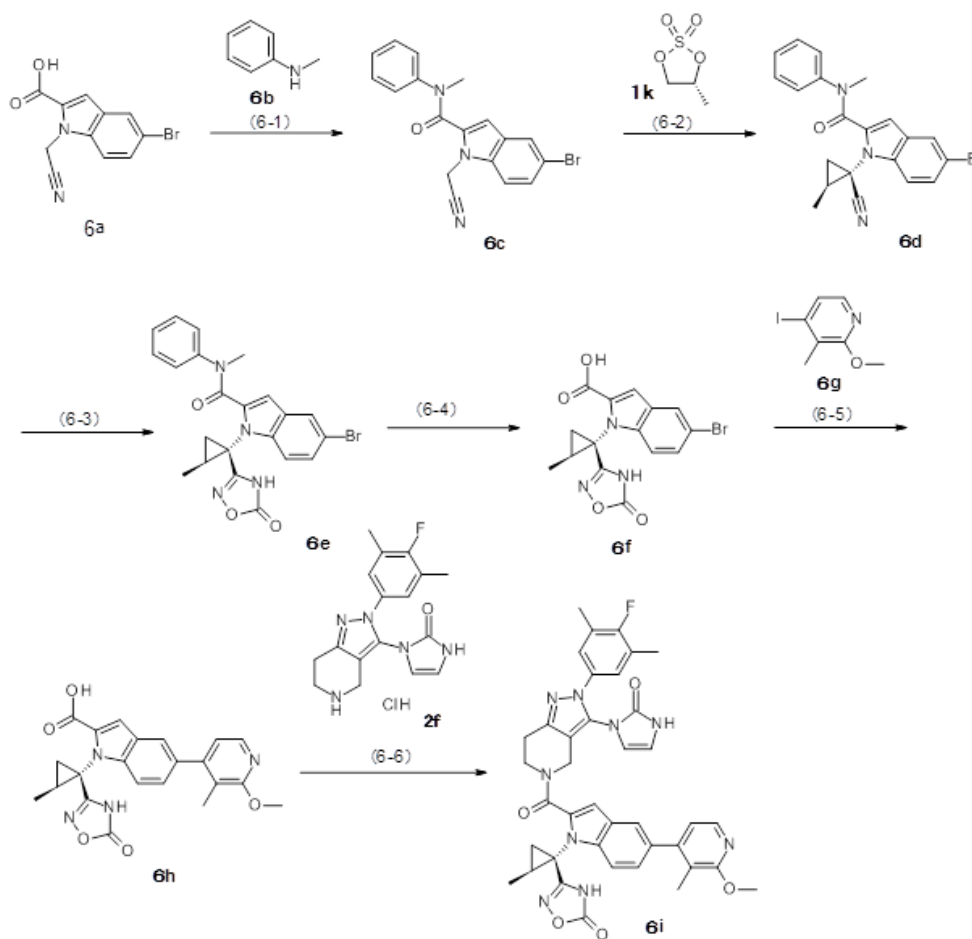
[0294] <Etapa 2-6>

3-[(1S,2S)-1-[5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (Compuesto 2g)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 2f obtenido en la Etapa 2-5 y del Compuesto 1o obtenido en la Etapa 1-9 al realizar una operación similar a la Etapa 1-10 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

[0295] El compuesto de 2-oxoimidazol (3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-metoxi-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, Compuesto 6i) utilizado en la síntesis del Compuesto de ejemplo 6 se sintetizó mediante el siguiente proceso.

[0296] [Fórmula química 20]



[0297] <Etapa 6-1>

5-bromo-1-(cianometil)-N-metil-N-fenilindol-2-carboxamida (Compuesto 6c)

El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 5-bromo-1-(cianometil)indol-

2-carboxílico (Compuesto 6a) y N-metilanilina (Compuesto 6b) al realizar una operación similar a la Etapa 1-10 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 368 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,25 min (Condición del análisis: SMD-FA05-3).

[0298] <Etapa 6-2>

5-bromo-1-[(1S,2S)-1-ciano-2-metilciclopropil]-N-metil-N-fenilindol-2-carboxamida (Compuesto 6d)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 6c obtenido en la Etapa 6-1 al realizar una operación similar a la Etapa 1-6 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Tiempo de retención de LC/MS: 1,37 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,69 (1H, s), 7,65-7,25 (7H, m), 6,02 (1H, brs), 3,44 (3H, s), 3,31 (3H, d, J=9,5 Hz), 2,04-1,74 (3H, m).

[0299] <Etapa 6-3>

5-bromo-N-metil-1-[(1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil]-N-fenilindol-2-carboxamida (Compuesto 6e)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 6d obtenido en la Etapa 6-2 al realizar una operación similar a la Etapa 1-8 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 467 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,33 min (Condición del análisis: SMD-FA05-01).

[0300] <Etapa 6-4>

Ácido 5-bromo-1-[(1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil]indol-2-carboxílico (Compuesto 6f)

Una mezcla de Compuesto 6e (9,70 g, 20,8 mmol) obtenido en la Etapa 6-3, hidróxido de potasio (11,7 g, 208 mmol) y metoxietanol (41,5 ml) se agitó a 100 °C durante 4 h. Se agregó ácido clorhídrico 6 N (51,9 ml) en condiciones de frío helado, y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El sólido se recolectó por filtración y se lavó con agua (29,1 ml), luego se secó a presión reducida para obtener el Compuesto 6f del título (7,42 g, rendimiento 95 %) como un sólido marrón claro.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 376 ([M-H]⁻).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,10 min (Condición del análisis: SMD-FA05-2).

[0301] <Etapa 6-5>

Ácido 5-(2-metoxi-3-metilpiridin-4-il)-1-[(1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4H-1,2,4-

oxadiazol-3-il)ciclopropil]indol-2-carboxílico (Compuesto 6h)

La suspensión en DMSO (34,7 ml) del Compuesto 6f (3,00 g, 7,93 mmol) obtenido en la Etapa 6-4, acetato de paladio(II) (0,178 g, 0,793 mmol), dicalohexil (2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfano (0,756 g, 1,587 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,02 g, 11,9 mmol), fosfato de potasio (10,1 g, 47,6 mmol) se desairearon a temperatura ambiente a presión reducida, luego se introdujo nitrógeno en el recipiente. En atmósfera de nitrógeno, la suspensión se agitó a 100 °C durante 0,5 h, luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó 4-yodo-2-metoxi-3-metilpiridina (Compuesto 6g , 1,98 g, 7,93 mmol), agua (4,96 ml) a la solución, y la solución se sometió a desaireación a presión reducida. Se introdujo nitrógeno en el recipiente y la solución se agitó a 100 °C durante 0,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregaron agua (12,4 ml) y ácido fórmico (6 ml) a la solución. Después de la filtración, el filtrado se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa (acetonitrilo/agua, ácido fórmico al 0,1 %) para obtener el Compuesto 6h del título (1,83 g, rendimiento 55 %).

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 421 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,10 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0302] <Etapa 6-6>

3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-metoxi-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (Compuesto 6i)

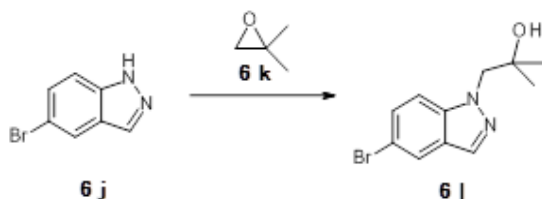
El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 2f obtenido en la Etapa 2-5 y del Compuesto 6 h obtenido en la Etapa 6-5 al realizar una operación similar a la Etapa 1-10 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

[0303] El compuesto de halógeno (1-(5-bromoindazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol, Compuesto 6l) usado en la síntesis del Compuesto de ejemplo 6 se sintetizó mediante el siguiente proceso.

[0304] <Etapa 6-7>

1-(5-bromoindazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Compuesto 6k)

[0305] [Fórmula química 21]



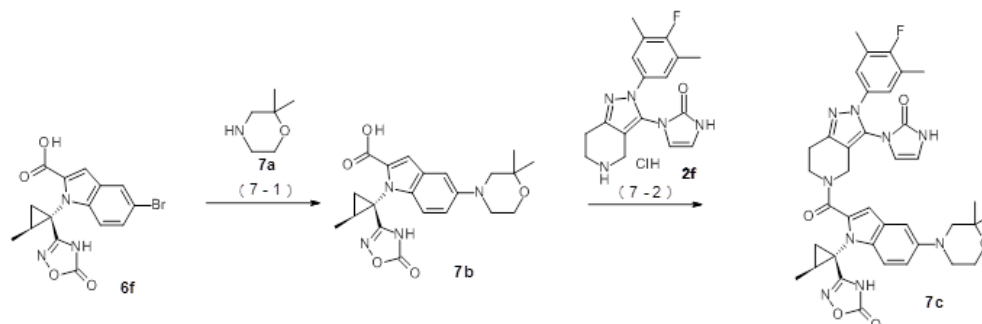
[0306] Se disolvieron 5-bromoindazol (Compuesto 6j, 150 mg, 0,761 mmol) y 2,2-dimetiloxirano (Compuesto 6k, 274 mg, 3,81 mmol) en 1-metilpirrolidin-2-ona (NMP) (1,52 ml), y luego se agregó carbonato de potasio (526 mg, 3,81 mmol). La solución se agitó en irradiación de microondas a 180 °C durante 30 min. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y el solvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El producto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1:1) para obtener el Compuesto 6l del título (115 mg, rendimiento 56 %).

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 269 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,00 min (Condición del análisis: SMD-FA05-2).

[0307] El reactivo de 2-oxoimidazol (3-[(1S,2S)-1-[5- (2,2-dimetilmorfolin-4-il)-2-[2- (4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3- (2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, Compuesto 7c) utilizado en la síntesis del Compuesto de ejemplo 7 se sintetizó mediante el siguiente proceso.

[0308] [Fórmula química 22]



[0309] <Etapa 7-1>

Ácido 5-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)-1-[(1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil]indol-2-carboxílico (Compuesto 7b)

La suspensión en NMP (44 ml) de 2,2-dimetilmorfolina (Compuesto 7a, 1,98 g, 17,2 mmol), tris (dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,121 g, 0,132 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-i-propoxi-1,1'-bifenilo (0,123 g, 0,264 mmol), ter-butoxido de sodio (5,08 g, 529 mmol) se desairó a temperatura ambiente a presión reducida, luego, se introdujo nitrógeno en el recipiente. En una atmósfera de nitrógeno, el Compuesto 6f (5,0 g, 13,2 mmol) obtenido en la Etapa 6-4 se agregó a la suspensión, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 0,5 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó ácido fórmico a la mezcla, y el producto resultante se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa (acetonitrilo/agua, ácido fórmico al 0,1 %) para obtener el

Compuesto 7b del título (5,26 g, rendimiento 96 %).

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 413 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,00 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

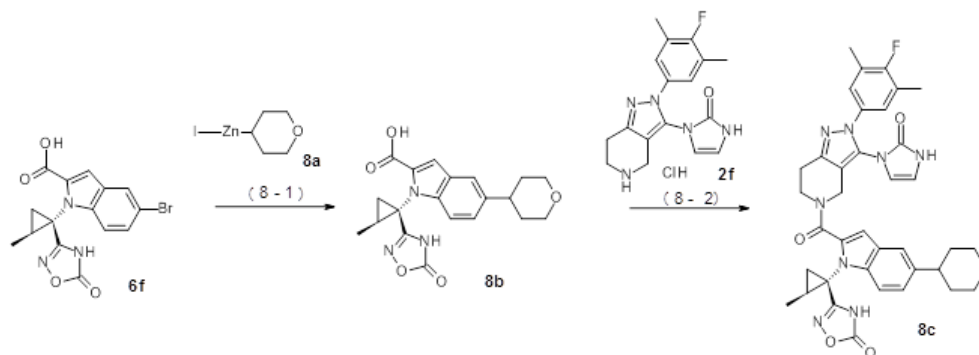
[0310] <Etapa 7-2>

3-[(1S,2S)-1-[5-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (Compuesto 7c)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 7b obtenido en la Etapa 7-1 al realizar una operación similar a la Etapa 1-10 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

[0311] El reactivo de 2-oxoimidazol (3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, Compuesto 8c) utilizado en la síntesis de los Compuestos de ejemplo 8 a 10 se sintetizó mediante el siguiente proceso.

[0312] [Fórmula química 23]



[0313] <Etapa 8-1>

Ácido 1-[(1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil]-5-(oxan-4-il)indol-2-carboxílico (Compuesto 8b)

La suspensión en N,N-dimetilacetamida (DMA) (2,64 ml) del Compuesto 6f (0,30 g, 0,793 mmol) obtenido en la Etapa 6-4, acetato de paladio(II) (35,6 mg, 0,159 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (0,148 g, 0,317 mmol) se desairó a presión reducida, luego, se introdujo nitrógeno en el recipiente y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. En una atmósfera de nitrógeno, se agregó una solución en DMA (7,9 ml, 7,93 mmol) de yoduro de (tetrahydro-2H-piran-4-il)zinc (II) 1 M (Compuesto 8a), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 15 min, y luego la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó ácido fórmico a la mezcla, y el producto resultante se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa

(metanol/agua) para obtener el Compuesto 8b del título (0,19 g, rendimiento 61 %).

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 382 ([M-H]).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,00 min (Condición del análisis: SMD-FA05-2).

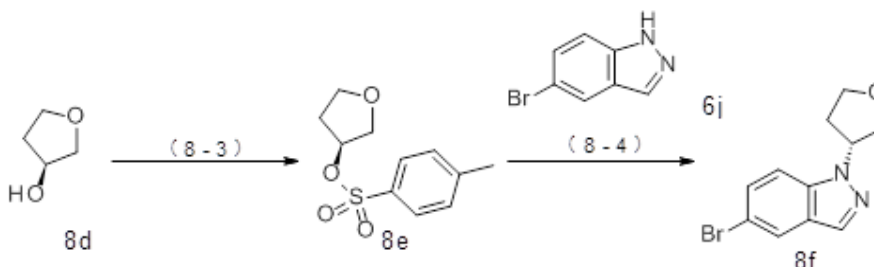
[0314] <Etapa 8-2>

3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (Compuesto 8c)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 8b obtenido en la Etapa 8-1 al realizar una operación similar a la Etapa 1-10 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

[0315] El compuesto de halógeno (5-bromo-1-[(3R)-oxolan-3-il]indazol, Compuesto 8f) utilizado en la síntesis de Compuesto de ejemplo 8 se sintetizó mediante el siguiente proceso.

[0316] [Fórmula química 24]



[0317] <Etapa 8-3>

Ácido 4-metilbencensulfónico [(3S)-oxolan-3-ilo] (Compuesto 8e)

A una solución en diclorometano (3,78 ml) de (3S)-oxolan-3-ol (Compuesto 8d, 500 mg, 5,68 mmol), se agregó piridina (1,28 ml, 15,9 mmol) y cloruro de 4-metilbencensulfonilo (1,51 g, 7,95 mmol) a 0 °C. La solución se agitó a temperatura ambiente, luego, 15 h después, se agregaron agua y ácido clorhídrico 1 N para separar la capa orgánica. La capa orgánica se lavó secuencialmente con solución de hidrógenocarbonato de sodio saturada, y salmuera. El solvente se eliminó por evaporación a presión reducida para obtener el Compuesto 8e del título (1,36 g, rendimiento 99 %).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,96 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,79 (2H, d, J=8 Hz), 7,35 (2H, d, J=8 Hz), 5,12 (1H, m), 3,93-3,76 (4H, m), 2,46 (3H, s), 2,13-2,05 (2H, m).

[0318] <Etapa 8-4>

5-bromo-1-[(3R)-oxolan-3-il]indazol (Compuesto 8f)

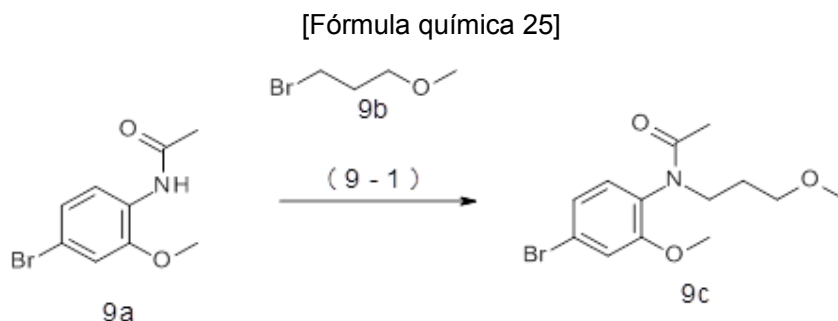
A una solución en DMF (3,8 ml) de 5-bromo-1H-indazol (Compuesto 6j, 300 mg, 1,52 mmol) se agregó carbonato de cesio (992 mg, 3,05 mmol) y Compuesto 8e (369 mg, 1,52 mmol) obtenido en la Etapa 8-3, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó agua a la solución de reacción, y la extracción se realizó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y el solvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El producto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1:1) para obtener el Compuesto 8f del título (198 mg, rendimiento 49 %) como un producto similar al aceite incoloro.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 267 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,07 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0319] El compuesto de halógeno (N-(4-bromo-2-metoxifenil)-N-(3-metoxipropil)acetamida, Compuesto 9c) utilizado en la síntesis de Compuesto de ejemplo 9 se sintetizó mediante el siguiente proceso.

[0320] <Etapa 9-1>



[0321] A una solución en DMF (0,8 ml) de N-(4-bromo-2-metoxifenil)acetamida (Compuesto 9a, 80 mg, 0,33 mmol) se agregó secuencialmente hidruro de sodio (dispersión al 50 % en peso en aceite) (18,9 mg, 0,39 mmol) y 1-bromo-3-metoxipropano (75 mg, 0,49 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se agregó ácido fórmico a la solución de reacción, y el producto resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de fase inversa (acetonitrilo/agua, ácido fórmico al 0,1 %) para obtener el Compuesto 9c del título (103 mg, rendimiento 99 %) como un producto similar a la goma incoloro.

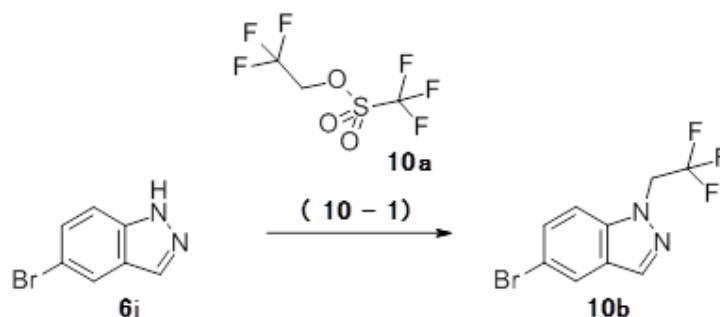
Espectrometría de masas LC/MS: m/z 316 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,02 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0322] El compuesto de halógeno (5-bromo-1-(2,2,2-trifluoroetil)indazol, Compuesto 10b) utilizado en la síntesis de Compuesto de ejemplo 10 se sintetizó mediante el siguiente proceso.

[0323] <Etapa 10-1>

[Fórmula química 26]



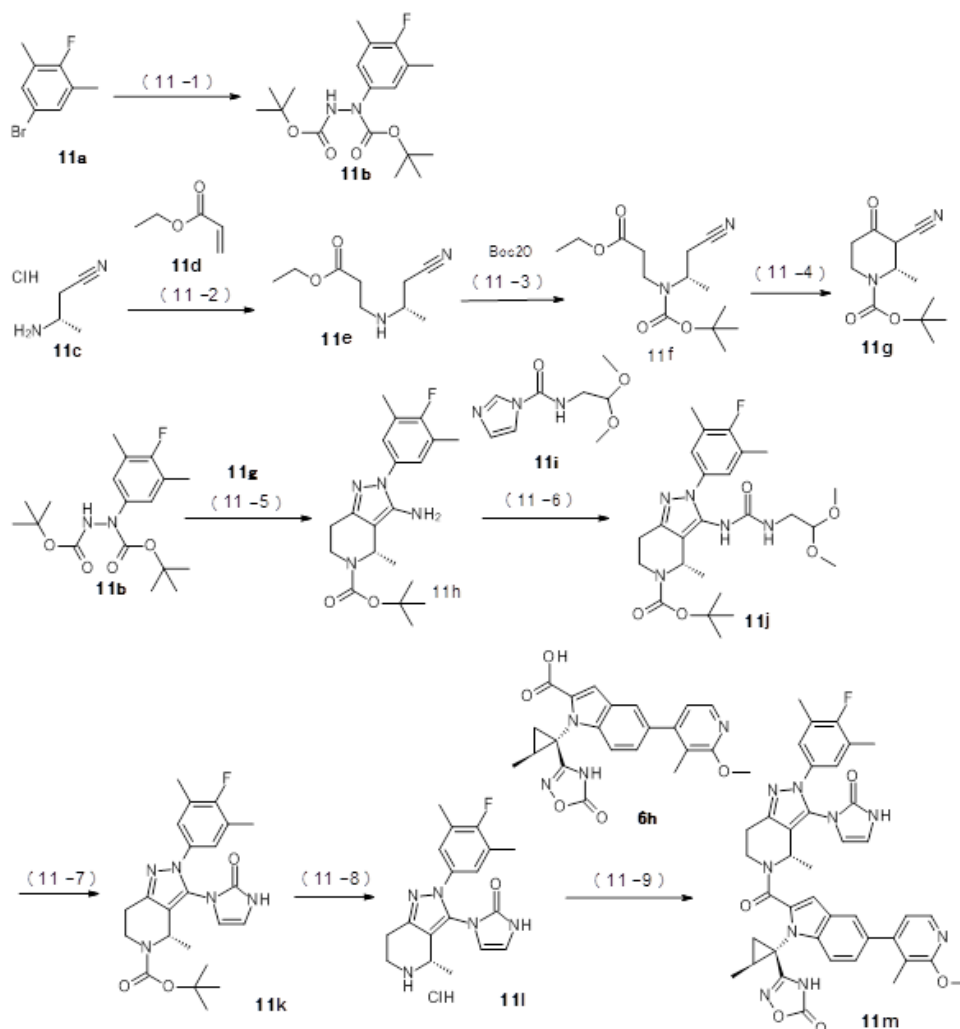
[0324] El compuesto del título se sintetizó a partir de 2,2,2-trifluoroetil trifluorometansulfonato (Compuesto 10a) y 5-bromo-1H-indazol (Compuesto 6j) al realizar una operación similar a la Etapa 8-4 del Ejemplo 8 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 279 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,17 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0325] El reactivo 2-oxoimidazol (3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-metoxi-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, Compuesto 11m) utilizado en la síntesis de los Compuestos de ejemplo 11 a 13 se sintetizó mediante el siguiente proceso.

[0326] [Fórmula química 27]



[0327] <Etapa 11-1>

ter-butil N-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-N-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]carbamato (Compuesto 11b)

Se disolvió 5-bromo-2-fluoro-1,3-dimetilbenceno (Compuesto 11a, 4,66 g, 22,6 mmol) en THF (47,6 ml) y se enfrió por debajo de una temperatura externa de -70 °C. Se agregó por goteo n-butil litio 1,55 M (13,1 ml, 20,4 mmol) a una temperatura de -70 °C o inferior, y se agitó durante 1 h. Una solución de tolueno (25,0 g, 21,7 mmol) de 20 % en peso di-ter-butil azodicarboxilato se agregó por goteo a una temperatura interna de -40 °C o inferior, y la mezcla se agitó durante 30 min. Luego, la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante un período de 1 h, y se agregaron heptano (23,8 ml) y una solución al 20 % de cloruro de amonio (47,6 ml) para realizar la extracción. La capa orgánica se concentró y se agregó heptano (7,14 ml) a la capa orgánica concentrada, y la mezcla se calentó a una temperatura externa de 70 °C para promover la disolución.

Luego, la solución se enfrió durante un período de 1 h para inducir la precipitación de cristales. Los cristales se recolectaron mediante filtración y se lavaron con heptano (2,38 ml). Los cristales se secaron para obtener un producto crudo (3,53 g, rendimiento 44 %) del Compuesto 11b del título.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 9,64-9,51 (0,8H, m), 9,24-9,07 (0,2H, m), 7,09-6,91 (2H, m), 2,29-2,09 (6H, m), 1,53-1,32 (18H, m).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,40 min (Condición del análisis: SMD-FA05-3).

[0328] <Etapas 11-2, 3 y 4>

ter-butil (2S)-3-ciano-2-metil-4-oxopiperidin-1-carboxilato (Compuesto 11g)

Se disolvió clorhidrato de (3S)-3-aminobutanonitrilo (Compuesto 11c, 10,0 g, 82,9 mmol) en etanol (50,0 ml), y trietilamina (13,9 ml, 99,5 mmol) y, a la mezcla, se agregó acrilato de etilo (10,8 ml, 99,5 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó a una temperatura externa de 70 °C durante 3 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente para obtener una mezcla que contiene etil 3-[[[(2S)-1-cianopropan-2-il]amino]propanoato (Compuesto 11e).

[0329] A la solución de reacción se agregó di-ter-butil dicarbonato (21,7 ml, 99,5 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 14 h, luego se agregó N-metilpiperazina (2,76 ml, 24,9 mmol), y la mezcla se agitó durante 4 h. Luego, se agregó ácido clorhídrico 1 N (50 ml), y la extracción se realizó con tolueno (50 ml). La capa orgánica se lavó con solución acuosa al 15 % de cloruro de sodio (50,0 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener una mezcla que contiene etil 3-[[[(2S)-1-cianopropan-2-il]-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]propanoato (Compuesto 11f).

[0330] A la mezcla se agregó THF (50,0 ml), luego se agregó ter-butoxido de potasio (10,2 g, 91,2 mmol) a una temperatura interna de 30 °C o inferior. Luego, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A una temperatura interna de 15 °C, se agregó ácido clorhídrico 2 N (82,9 ml, 99,5 mmol), y la extracción se realizó con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró después de que se lavó dos veces con solución acuosa al 15 % de cloruro de sodio (50,0 ml) para obtener el Compuesto 11g del título (15,8 g, rendimiento 80 %).

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 237 ([M-H]⁻).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,92 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0331] <Etapa 11-5>

ter-butil (4S)-3-amino-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (Compuesto 11h)

El Compuesto 11b (2,13 g, 6,01 mmol) obtenido en la Etapa 11-1 se disolvió en NMP (6,39 ml), a lo que se agregó ácido metansulfónico (1,30 g, 13,2 mmol), y la mezcla se agitó a una temperatura externa de 80 °C durante 7 h. Después de que la solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se agregaron tolueno (12,8 ml), carbonato de potasio (0,914 g) y agua (12,8 g), y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después de retirar la capa de agua, se agregaron una solución en tolueno (6,3 ml) de Compuesto 11g (1,43 g, 6,01 mmol) obtenido en la Etapa 11-4, clorhidrato de piridina (71,0 mg, 0,60 mmol) y tolueno (4,2 ml), y la solución de reacción se agitó a una temperatura externa de 90 °C durante 1 h. La solución de reacción se enfrió, luego se lavó con solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (12,6 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida para sintetizar el Compuesto 11h del título (1,68 g, rendimiento 75 %).

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 375 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,08 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0332] <Etapa 11-6>

ter-butil (4S)-3-(2,2-dimetoxietilcarbamoilamino)-2- (4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (Compuesto 11j)

A una solución en DMA (0,53 ml) de Compuesto 11h (106 mg, 0,283 mmol) obtenido en la Etapa 11-5, se agregó N-(2,2-dimetoxietil)imidazol-1-carboxamida (Compuesto 11i, 62,0 mg, 0,311 mol), luego se agregó ter-butóxido de potasio (95,0 mg, 0,849mol) en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a una temperatura externa de 25 °C durante 4 h. Se agregó agua a la solución de reacción, y la extracción se realizó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y el solvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El producto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 3:2) para obtener el Compuesto 11j del título (105 mg, rendimiento 73 %).

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 506 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,09 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0333] <Etapa 11-7>

ter-butil (4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3- (2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (Compuesto 11k)

El Compuesto 11j (4,45 g, 8,79 mmol) obtenido en la Etapa 11-6 se suspendió agregando THF (44,5 ml), luego se agregó ácido metilsulfónico (0,676 g, 7,03 mmol), y la mezcla resultante se agitó a una temperatura externa de 60 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó una solución de fosfato de tripotasio

(1,87 g, 8,79 mmol) en agua (17,8 ml), se agregó di-ter-butil dicarbonato (0,768 g, 3,52 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó agua a la solución de reacción, y la extracción se realizó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secó con sulfato de magnesio. Después de la filtración, la capa orgánica se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=3:7) para obtener el Compuesto 11k del título (3,43 g, rendimiento 88 %).

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 442 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,09 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0334] <Etapa 11-8>

Clorhidrato de 3-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-1H-imidazol-2-ona (Compuesto 11l)

A una solución en diclorometano (8,38 ml) de Compuesto 11k (1,85 g, 4,19 mmol) obtenido en la Etapa 11-7, se agregó una solución de cloruro de hidrógeno/dioxano 4 M (10,5 ml, 41,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h, y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto crudo (1,63 g) que contiene el Compuesto 11l del título como un sólido marrón.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 342 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,63 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

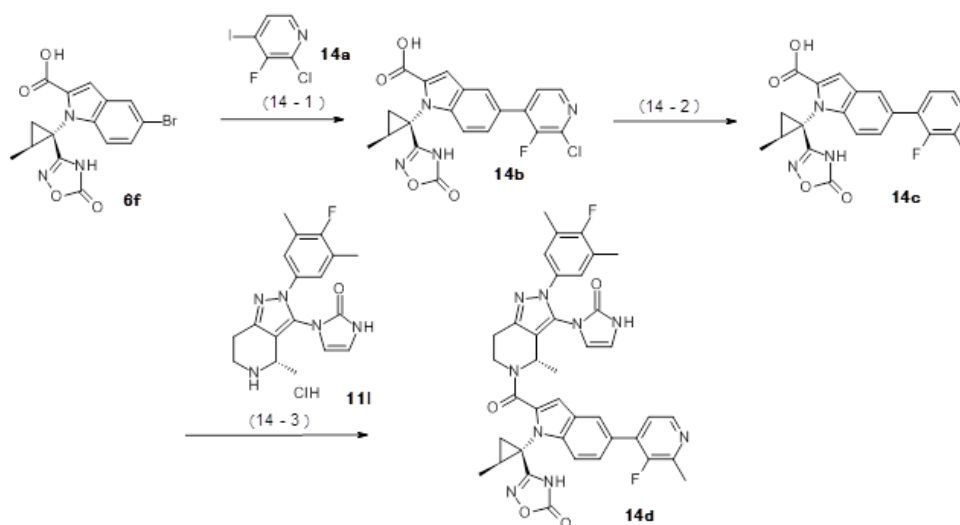
[0335] <Etapa 11-9>

3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-metoxi-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (Compuesto 11m)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 11l obtenido en la Etapa 11-8 y del Compuesto 6 h obtenido en la Etapa 6-5 al realizar una operación similar a la Etapa 1-10 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

[0336] El reactivo 2-oxoimidazol (3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, Compuesto 14d) utilizado en la síntesis de Compuesto de ejemplo 14 se sintetizó mediante el siguiente proceso.

[0337] [Fórmula química 28]



[0338] <Etapa 14-1>

Ácido 5-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-1-[(1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil]indol-2-carboxílico (Compuesto 14b)

El compuesto del título se sintetizó a partir de Compuesto 6f obtenido en la Etapa 6-4 y 2-cloro-3-fluoro-4-yodopiridina (Compuesto 14a) al realizar una operación similar a la Etapa 6-5 del Ejemplo 6 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 429 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,14 min (Condición del análisis: SMD-TFA05-3).

[0339] <Etapa 14-2>

Ácido 5-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-1-[(1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil]indol-2-carboxílico (Compuesto 14c)

A una suspensión mixta de DMSO/agua a 7:1 (13,2 ml) que contiene Compuesto 14b (810 mg, 1,32 mmol) obtenido en la Etapa 14-1, diclorhidrato de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen-paladio(II) (48 mg, 0,066 mmol), carbonato de potasio (2,74 g, 19,8 mmol), ácido metilborónico (792 mg, 13,2 mmol) se desairó a presión reducida a temperatura ambiente, luego se introdujo nitrógeno en el recipiente. En una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se agitó a 100 °C durante 0,5 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó ácido fórmico a la mezcla, que se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa (acetonitrilo/agua, ácido fórmico al 0,1 %) para obtener el Compuesto 14c del título (124 mg, rendimiento 23 %) como un sólido amarillo pálido.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 409 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,85 min (Condición del análisis: SMD-FA05-3).

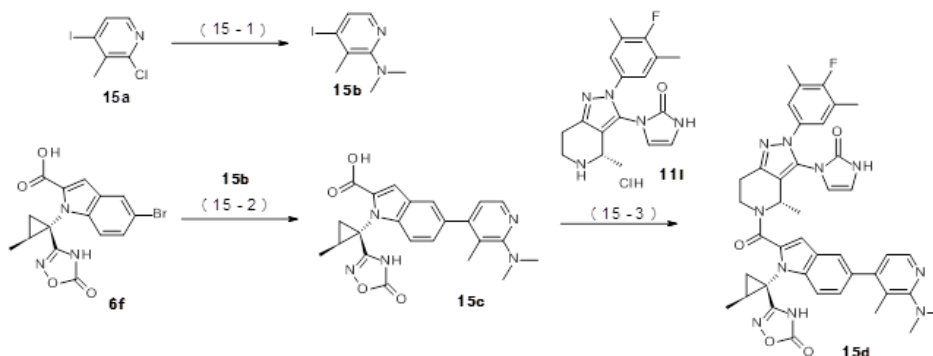
[0340] <Etapa 14-3>

3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (Compuesto 14d)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 11I obtenido en la Etapa 11-8 y del Compuesto 14c obtenido en la Etapa 14-2 al realizar una operación similar a la Etapa 1-10 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

[0341] El reactivo 2-oxoimidazol (3-[(1S,2S)-1-[5-[2-(dimetilamino)-3-metilpiridin-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, Compuesto 15d) utilizado en la síntesis de Compuesto de ejemplo 15 se sintetizó mediante el siguiente proceso.

[0342] [Fórmula química 29]



[0343] <Etapa 15-1>

4-yodo-N,N,3-trimetilpiridin-2-amina (Compuesto 15b)

Una solución en DMF (7,9 ml) de 2-cloro-4-yodo-3-metilpiridina (Compuesto 15a, 500 mg, 1,97 mmol), N-etil-N-propan-2-ilpropan-2-amina (0,515 ml, 2,96 mmol), y una solución en THF (2,96 ml, 5,92 mmol) de dimetilamina 2 M se agitó a 130 °C durante 17 h, luego la solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó ácido fórmico (0,4 ml). La solución se purificó mediante cromatografía de fase inversa (acetonitrilo/agua, ácido fórmico al 0,1 %) para obtener el Compuesto 15b del título (258 mg, rendimiento 50 %) como una solución de color marrón claro.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 263 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,52 min (Condición de análisis: SQD-FA05-1).

[0344] <Etapa 15-2>

Ácido 5-[2-(dimetilamino)-3-metilpiridin-4-il]-1-[(1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil]indol-2-carboxílico (Compuesto 15c)

El compuesto del título se obtuvo a partir del Compuesto 6f obtenido en la Etapa 6-4 y del Compuesto 15b obtenido en la Etapa 15-1 al realizar una operación similar a la Etapa 6-5 del Ejemplo 6 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 432 ([M-H]).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,51 min (Condición de análisis: SQD-FA05-1).

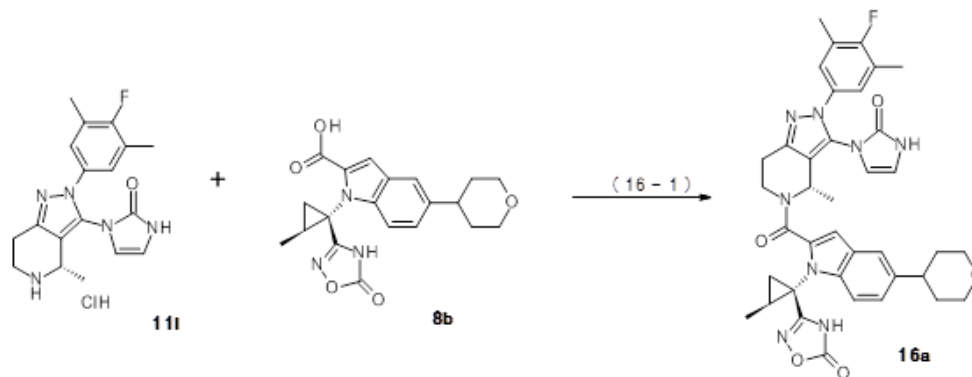
[0345] <Etapa 15-3>

3-[(1S,2S)-1-[5-[2-(dimetilamino)-3-metilpiridin-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (Compuesto 15d)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 15c obtenido en la Etapa 15-2 y del Compuesto 11l obtenido en la Etapa 11-8 al realizar una operación similar a la Etapa 1-10 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

[0346] El reactivo 2-oxoimidazol (3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, Compuesto 16a) utilizado en la síntesis de los Compuestos de ejemplo 16 a 30 se sintetizó mediante el siguiente proceso.

[0347] [Fórmula química 30]



[0348] <Etapa 16-1>

3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (Compuesto 16a)

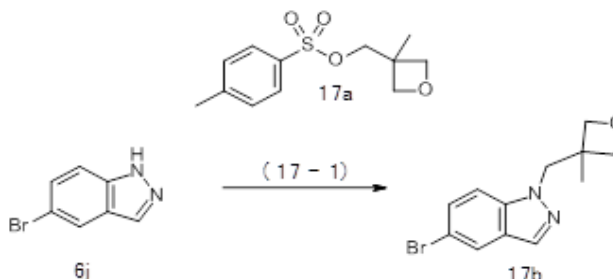
El compuesto del título se obtuvo a partir del Compuesto 11l obtenido en la Etapa 11-8 y del Compuesto 8b obtenido en la Etapa 8-1 al realizar una operación similar a la Etapa 1-10 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

[0349] El compuesto de halógeno (5-bromo-1-[(3-metiloxetan-3-il)metil]indazol, Compuesto 17b) utilizado en la síntesis de Compuesto de ejemplo 17 se sintetizó

mediante el siguiente proceso.

[0350] <Etapa 17-1>

[Fórmula química 31]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-metil-3-[(4-metilfenil)sulfonylometil]oxetano (Compuesto 17a) y 5-bromo-1H-indazol (Compuesto 6j) al realizar una operación similar a la Etapa 9-1 del Ejemplo 9 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 281 ([M+H]⁺).

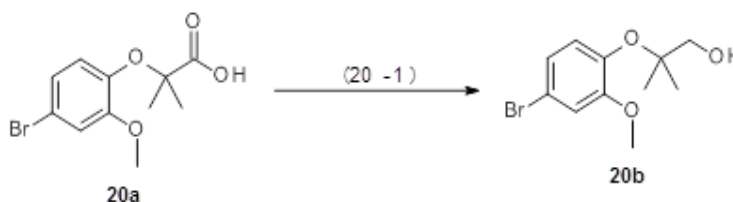
Tiempo de retención de LC/MS: 1,10 min (Condición del análisis: SMD-FA05-2).

[0351] El compuesto de halógeno (2-(4-bromo-2-metoxifenoxi)-2-metilpropan-1-ol, Compuesto 20b) utilizado en la síntesis de Compuesto de ejemplo 20 se sintetizó mediante el siguiente proceso.

[0352] <Etapa 20-1>

2-(4-bromo-2-metoxifenoxi)-2-metilpropan-1-ol (Compuesto 20b)

[0353] [Fórmula química 32]



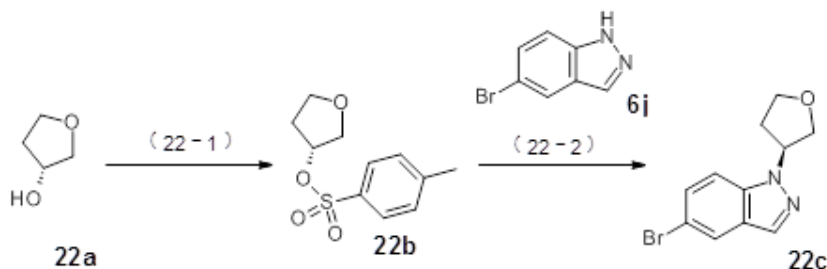
[0354] En una atmósfera de nitrógeno, una solución en THF (0,95M, 4,37 ml, 4,15 mmol) de borano se agregó por goteo a 0 °C a una solución en THF (1,38 ml) de ácido 2-(4-bromo-2-metoxifenoxi)-2-metilpropano carboxílico (Compuesto 20a, 400 mg, 1,38 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 24 h. Después de que se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M a la mezcla y que la mezcla se agitó, se agregó ácido clorhídrico 1 N para neutralizar. Luego, se agregó acetato de etilo para realizar la extracción. La capa orgánica se lavó con agua y el solvente se eliminó por evaporación a presión reducida para obtener el Compuesto 20b del título (339 mg, rendimiento 89 %).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,04 min (Condición del análisis: SMD-FA05-3).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,04-7,01 (2H, m), 6,90-6,86 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,44 (2H, m), 3,34 (1H, m), 1,28 (6H, s).

[0355] El compuesto de halógeno (5-bromo-1-[(3S)-oxolan-3-il]indazol, Compuesto 22c) utilizado en la síntesis de Compuesto de ejemplo 22 se sintetizó mediante el siguiente proceso.

[0356] [Fórmula química 33]



[0357] <Etapa 22-1>

(3R)-oxolan-3-il 4-metilbencensulfonato (Compuesto 22b)

El compuesto del título se sintetizó al realizar una operación similar a la Etapa 8-3 del Ejemplo 8 mediante (3R)-oxolan-3-ol y un reactivo adecuado.

Tiempo de retención de LC/MS: 0,95 min (Condición del análisis: SMD-FA05-3).

[0358] <Etapa 22-2>

5-bromo-1-[(3S)-oxolan-3-il]indazol (Compuesto 22c)

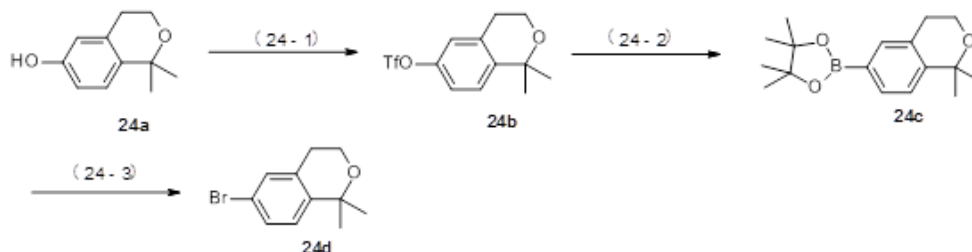
El compuesto del título se sintetizó a partir de Compuesto 22b obtenido en la Etapa 22-1 y 5-bromo-1H-indazol al realizar una operación similar a la Etapa 8-4 del Ejemplo 8 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 267 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,06 min (Condición del análisis: SMD-FA05-3).

[0359] El compuesto de halógeno (6-bromo-1,1-dimetil-3,4-dihidroisocromeno, Compuesto 24d) utilizado en la síntesis de Compuesto de ejemplo 24 se sintetizó mediante el siguiente proceso.

[0360] [Fórmula química 34]



[0361] <Etapa 24-1>

(1,1-dimetil-3,4-dihidroisocromen-6-il) trifluorometansulfonato (Compuesto 24b)

El compuesto del título se sintetizó a partir de 1,1-dimetil-3,4-dihidroisocromen-6-ol (Compuesto 24a) y trifluorometilsulfonil trifluorometansulfonato (anhídrido de triflato) al realizar una operación similar a la Etapa 8-3 del Ejemplo 8 mediante un reactivo adecuado.

Tiempo de retención de LC/MS: 0,96 min (Condición de análisis: SQD-FA05-01).

[0362] <Etapa 24-2>

2-(1,1-dimetil-3,4-dihidroisocromen-6-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Compuesto 24c)

Después de que la solución en 1,4-dioxano (2,58 ml) de Compuesto 24b (120 mg, 0,387 mmol) obtenido en la Etapa 24-1, 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (147 mg, 0,580 mmol), trietilamina (0,162 ml, 1,16 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) (14,2 mg, 0,019 mmol) se desairó a presión reducida, se introdujo nitrógeno en el recipiente y la solución se agitó a 100 °C durante 14 h. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se agregó ácido fórmico y el producto resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (acetonitrilo/agua, ácido fórmico al 0,1 %) para obtener una mezcla (134 mg) que contiene el Compuesto 24c del título como un líquido de color marrón claro.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 289 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,03 min (Condición de análisis: SQD-FA05-1).

[0363] <Etapa 24-3>

6-bromo-1,1-dimetil-3,4-dihidroisocromeno (Compuesto 24d)

A una solución en metanol (1,9 ml) de Compuesto 24c (111 mg, 0,385 mmol) obtenido en la Etapa 24-2, se agregó una solución acuosa (1,9 ml) de bromuro de cobre(II) (258 mg, 1,16 mmol), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 6 h. Después de que la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se agregó una solución saturada de cloruro de amonio, luego se realizó la extracción con diclorometano dos veces, y luego la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1:4) para obtener el Compuesto 24d del título (47,7 g, rendimiento del 51 %) como un líquido incoloro.

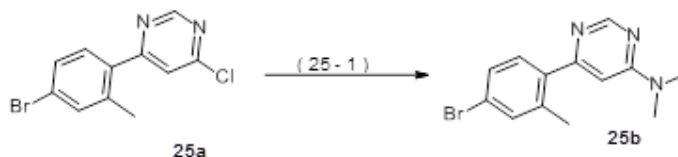
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,29 (1H, dd, J=2,0, 8,4 Hz), 7,24-7,22 (1H, m), 6,97 (1H, d, J=8,4 Hz), 3,92 (2H, t, J=5,6 Hz), 2,80 (2H, t, J=5,6 Hz), 1,50 (6H, s).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,96 min (Condición de análisis: SQD-FA05-1).

[0364] El compuesto de halógeno (6-(4-bromo-2-metilfenil)-N,N-dimetilpirimidin-4-

amina, Compuesto 25b) utilizado en la síntesis de Compuesto de ejemplo 25 se sintetizó mediante el siguiente proceso.

[0365] [Fórmula química 35]



[0366] <Etapa 25-1>

6-(4-bromo-2-metilfenil)-N,N-dimetilpirimidin-4-amina (Compuesto 25b)

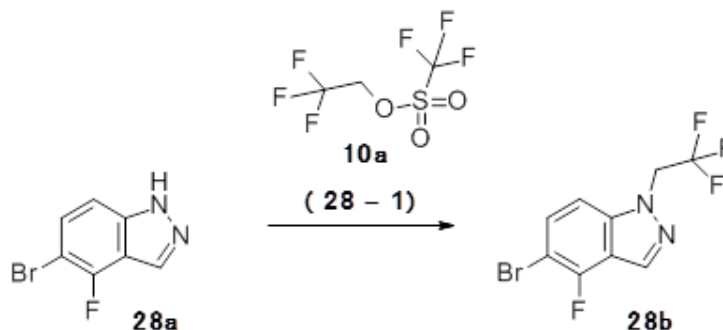
A una solución en metanol (0,2 ml) de 4-(4-bromo-2-metilfenil)-6-cloropirimidina (Compuesto 25a, 12,9 mg, 0,045 mmol) se agregó una solución en THF de dimetilamina 2 M (0,227 ml, 0,455 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice de fase inversa (acetonitrilo/agua, ácido fórmico al 0,1 %) para sintetizar el Compuesto 25b del título (9,2 mg, rendimiento 69 %) como un sólido blancuzco.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 292 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,67 min (Condición del análisis: SMD-FA05-3).

[0367] El compuesto de halógeno (5-bromo-4-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)indazol, Compuesto 28b) utilizado en la síntesis de Compuesto de ejemplo 28 se sintetizó mediante el siguiente proceso.

[0368] [Fórmula química 36]



[0369] <Etapa 28-1>

5-bromo-4-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)indazol (Compuesto 28b)

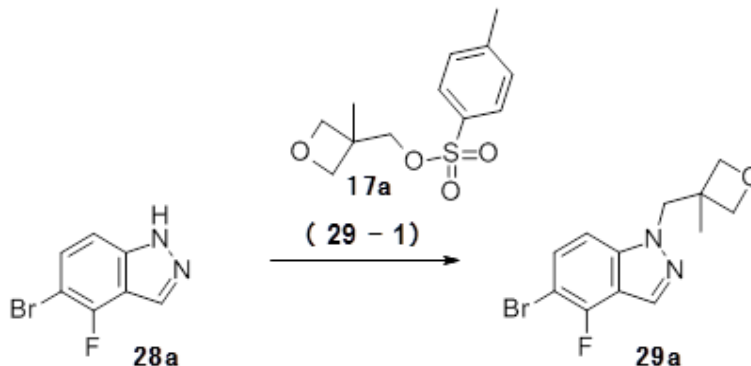
El compuesto del título se sintetizó a partir de 2,2,2-trifluoroetil trifluorometansulfonato (Compuesto 10a) y 5-bromo-4-fluoro-1H-indazol (Compuesto 28a) al realizar una operación similar a la Etapa 8-4 del Ejemplo 8 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 297 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,20 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0370] El compuesto de halógeno (5-bromo-4-fluoro-1-[(3-metiloxetan-3-il)metil]indazol, Compuesto 29a) utilizado en la síntesis de Compuesto de ejemplo 29 se sintetizó mediante el siguiente proceso.

[0371] [Fórmula química 37]



[0372] <Etapa 29-1>

5-bromo-4-fluoro-1-[(3-metiloxetan-3-il)metil]indazol (Compuesto 29a)

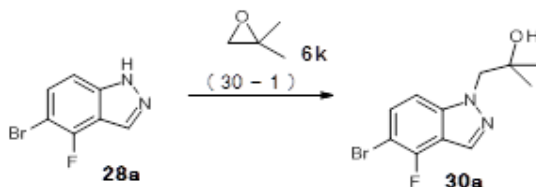
El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-metil-3-[(4-metilfenil)sulfonilometil]oxetano (Compuesto 17a) y 5-bromo-4-fluoro-1H-indazol (Compuesto 28a) al realizar una operación similar a la Etapa 8-4 del Ejemplo 8 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 299 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,11 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0373] El compuesto de halógeno (1-(5-bromo-4-fluoroindazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol, Compuesto 30a) utilizado en la síntesis de Compuesto de ejemplo 30 se sintetizó mediante el siguiente proceso.

[0374] [Fórmula química 38]



[0375] <Etapa 30-1>

1-(5-bromo-4-fluoroindazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Compuesto 30a)

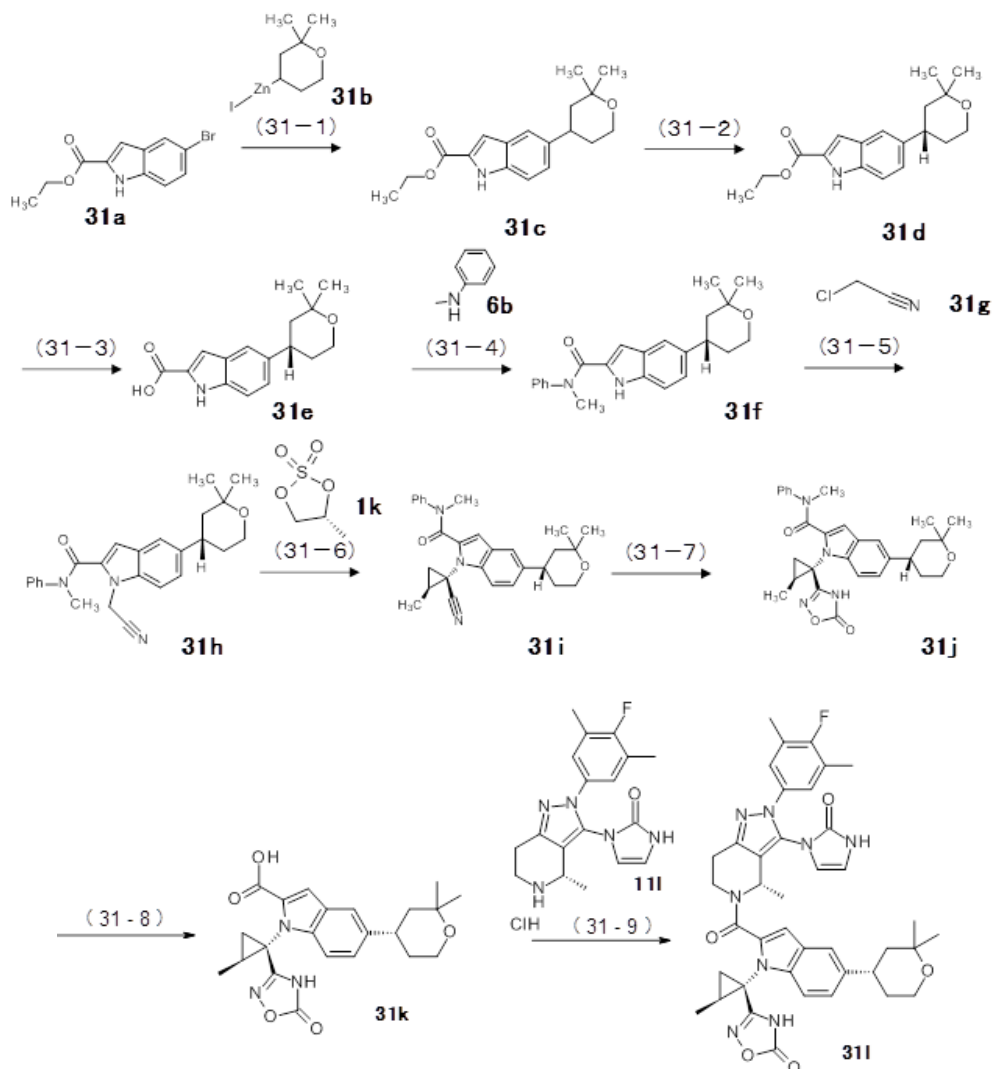
El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-bromo-4-fluoro-1H-indazol (Compuesto 28a) y 2,2-dimetiloxirano (Compuesto 6k) al realizar una operación similar a la Etapa 6-7 del Ejemplo 6 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 287 ($[M+H]^+$).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,01 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0376] El reactivo 2-oxoimidazol (3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, Compuesto 31l) utilizado en la síntesis de los Compuestos de ejemplo 31 a 40 se sintetizó mediante el siguiente proceso.

[0377] [Fórmula química 39]



[0378] <Etapa 31-1>

Etil 5-(2,2-dimetiloxan-4-il)-1H-indol-2-carboxilato (Compuesto 31c)

Se suspendió polvo de zinc (1,95 g, 29,8 mmol) en DMF (6 ml), y la suspensión se sometió a sustitución de nitrógeno. Se agregaron clorotrimetilsilano (0,417 ml, 3,28

mmol) y 1,2-dibromoetano (0,284 ml, 3,28 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Una solución en DMF (9 ml) de 4-yodo-2,2-dimetiltetrahidropiran (5,37 g, 22,4 mmol) se agregó por goteo a la mezcla, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. A esta solución se agregaron acetato de paladio(II) (0,084 g, 0,373 mmol) y 4-(N,N-dimetilamino)fenil]di-ter-butilfosfina (0,198 g, 0,746mmol), etil 5-bromoindol-2-carboxilato (2,0 g, 7,46 mmol), y se introdujo nitrógeno en el recipiente. La mezcla se agitó a una temperatura externa de 50 °C durante 1 h, luego la temperatura externa se enfrió hasta 0 °C, y se agregó ácido clorhídrico 5 N (6 ml) durante la neutralización. Se agregaron una solución acuosa al 30 % de cloruro de sodio (50 ml) y acetato de etilo (100 ml), y las materias no disueltas se retiraron con cerita. El filtrado se sometió a extracción mediante acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con solución acuosa al 30 % de cloruro de sodio. Luego, se secó con sulfato de magnesio y se hizo pasar por un filtro, y el solvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para sintetizar el Compuesto 31c del título (1,86 g, rendimiento 83 %) como un sólido de color rosa pálido.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 302 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,90 min (Condición de análisis: SQD-FA05-4).

[0379] <Etapa 31-2>

Etil 5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-1H-indol-2-carboxilato (Compuesto 31d)

Los estereoisómeros incluidos en el Compuesto 31c (900 mg) obtenido en la Etapa 31-1 se separaron mediante cromatografía de fluidos supercríticos para obtener el Compuesto 31d del título (423 mg, rendimiento 47 %).

[0380] Condición de separación

Dispositivo: SFC15 (Waters)

Columna: CHIRALPAK-IE/SFC, 10×250 mm, 5 µm (Daicel)

Temperatura de la columna: 40 °C

Solvente: Dióxido de carbono/metanol supercríticos: acetato de etilo (1:1)=60/40

(Sistema homogéneo)

Velocidad de flujo: 15 ml/min, 140 bar

Condición de análisis

Dispositivo: Nexera (Shimadzu)

Columna: CHIRALPAK-IE, 4,6×250 mm, 5 µm (Daicel)

Temperatura de la columna: 25 °C

Solvente: hexano/etanol=30/70 (sistema homogéneo)

Velocidad de flujo: 1 ml/min, temperatura ambiente

Tiempo de retención del Compuesto del título: 9,98 min., tiempo de retención del isómero: 6,86 min.

[0381] Debe observarse que se determinó que el compuesto del título era el S-isómero mediante cristalografía por rayos X del Compuesto 31j.

[0382] <Etapa 31-3>

Ácido 5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-1H-indol-2-carboxílico (Compuesto 31e)

El Compuesto 31d (993 mg, 3,29 mmol) obtenido en la Etapa 31-2 se disolvió en metanol (14,9 ml), y se agregó por goteo una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (3,62 ml, 7,25 mmol) a la mezcla, y la mezcla se agitó a una temperatura externa de 65 °C durante 1 h. La solución de reacción se enfrió a una temperatura externa de 15 °C, y se agregó por goteo ácido clorhídrico 5 N (1,52 ml, 7,58 mmol) a la solución de reacción. Se agregó por goteo agua (7,45 ml), y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración. El sólido obtenido se lavó con agua (5,0 ml) y se secó a presión reducida para obtener el Compuesto 31e del título (827 mg, rendimiento 96 %).

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 274 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,65 min (Condición de análisis: SQD-FA05-4).

[0383] <Etapa 31-4>

5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-N-metil-N-fenil-1H-indol-2-carboxamida (Compuesto 31f)

El Compuesto 31e (805 mg, 2,95 mmol) obtenido en la Etapa 31-3 se disolvió en DMA (8,0 ml), y se agregó por goteo cloruro de tionilo (0,256 ml, 3,53 mmol) a la solución a una temperatura interna de 10 °C o inferior. Después de que la solución se agitó durante una hora, se agregaron por goteo N-metilanilina (0,384 ml, 3,53 mmol) y trietilamina (0,985 ml, 7,07 mmol) a 10 °C o menos, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó por goteo agua (4,0 ml) a la solución, y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración. El sólido obtenido se lavó con agua (8,0 ml) y se secó a presión reducida para obtener el Compuesto 31f del título (995 mg, rendimiento 93 %).

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 363 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,20 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0384] <Etapa 31-5>

1-(cianometil)-5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-N-metil-N-fenilindol-2-carboxamida (Compuesto 31h)

El Compuesto 31f (101 mg, 0,276 mmol) obtenido en la Etapa 31-4 se disolvió

en 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI) (1,0 ml) a temperatura ambiente, y se agregaron una solución acuosa de hidróxido de potasio 8 M (0,103 ml, 0,828 mmol) y agua (0,10 ml) a la solución. A la solución obtenida, se agregó 2-cloroacetoniitrilo (0,026 ml, 0,414 mmol) a una temperatura externa de 10 °C, y la solución se agitó durante 2,5 h. Se agregaron ácido clorhídrico 5 N (0,193 ml), agua (0,10 ml) y ciclopentilmetil éter (1,0 ml) a la solución de reacción para realizar la extracción, y la capa acuosa se sometió a una segunda extracción mediante ciclopentilmetil éter (1,0 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución al 15 % de cloruro de sodio (1,0 ml), luego, el Compuesto 31h del título se obtuvo como un producto similar al aceite de color marrón claro mediante concentración a presión reducida a una temperatura externa de 40 °C y se puso en uso en la siguiente Etapa 31-6 sin purificación.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 402 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,93 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0385] <Etapa 31-6>

1-[(1S,2S)-1-ciano-2-metilciclopropil]-5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-N-metil-N-fenilindol-2-carboxamida (Compuesto 31i)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 31 h obtenido en la Etapa 31-5 al realizar una operación similar a la Etapa 1-6 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 442 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,95 min (Condición de análisis: SQD-FA05-1).

[0386] <Etapa 31-7>

5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-N-metil-1-[(1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil]-N-fenilindol-2-carboxamida (Compuesto 31j)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 31i obtenido en la Etapa 31-6 al realizar una operación similar a la Etapa 1-6 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 501 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,99 min (Condición de análisis: SQD-FA05-1).

[0387] <Etapa 31-8>

Ácido 5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-1-[(1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil]indol-2-carboxílico (Compuesto 31k)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 31j obtenido en la Etapa 31-7 al realizar una operación similar a la Etapa 6-4 del Ejemplo 6 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 401 ([M-H]⁻).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,05 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0388] <Etapa 31-9>

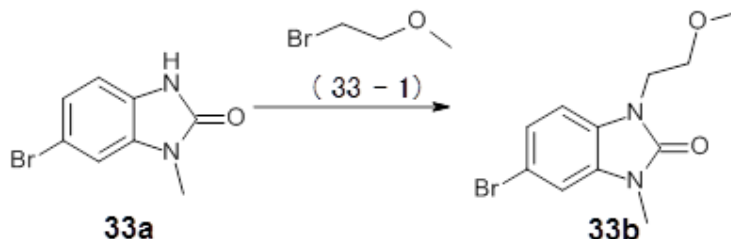
3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (Compuesto 31l)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 11l obtenido en la Etapa 11-8 y del Compuesto 31k obtenido en la Etapa 31-8 al realizar una operación similar a la Etapa 1-10 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

[0389] El compuesto de halógeno 5-bromo-1-(2-metoxietil)-3-metilbenzoimidazol-2-ona (Compuesto 33b) utilizado en la síntesis de Compuesto de ejemplo 33 se sintetizó mediante el siguiente proceso.

[0390] <Etapa 33-1>

[Fórmula química 40]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-bromo-3-metil-1H-benzoimidazol-2-ona (Compuesto 33a) al realizar una operación similar a la Etapa 8-4 del Ejemplo 8 mediante un reactivo adecuado.

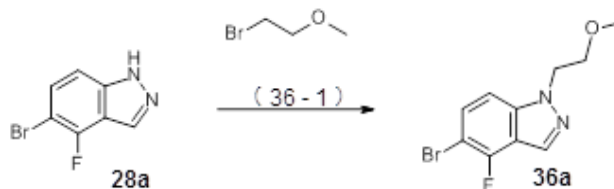
Espectrometría de masas LC/MS: m/z 285 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,95 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0391] El compuesto de halógeno (5-bromo-4-fluoro-1-(2-metoxietil)indazol, Compuesto 36a) utilizado en la síntesis de Compuesto de ejemplo 36 se sintetizó mediante el siguiente proceso.

[0392] <Etapa 36-1>

[Fórmula química 41]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-bromo-4-fluoro-1H-indazol

(Compuesto 28a) al realizar una operación similar a la Etapa 8-4 del Ejemplo 8 mediante un reactivo adecuado.

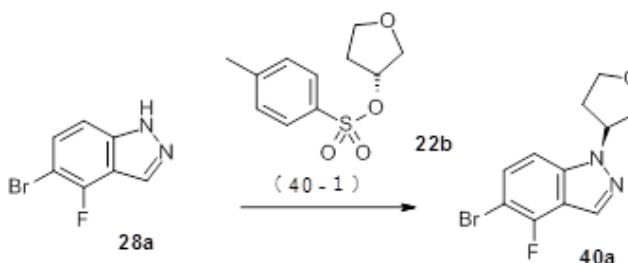
Espectrometría de masas LC/MS: m/z 273 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,10 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0393] El compuesto de halógeno (5-bromo-4-fluoro-1-[(3S)-oxolan-3-il]indazol, Compuesto 40a) utilizado en la síntesis de Compuesto de ejemplo 40 se sintetizó mediante el siguiente proceso.

[0394] <Etapa 40-1>

[Fórmula química 42]



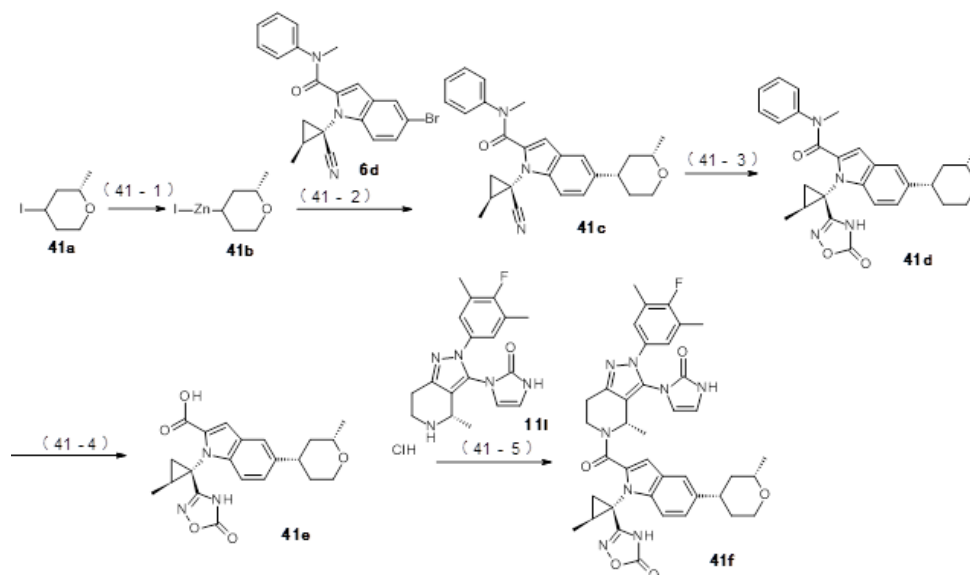
[0395] El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-bromo-4-fluoro-1H-indazol (Compuesto 28a) y (3R)-oxolan-3-il 4-metilbencensulfonato (Compuesto 22b) al realizar una operación similar a la Etapa 8-4 del Ejemplo 8 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 285 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,10 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0396] El reactivo 2-oxoimidazol (3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-[(2S,4S)-2-metiloxan-4-il]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, Compuesto 41f) utilizado en la síntesis de Compuesto de ejemplo 41 se sintetizó mediante el siguiente proceso.

[0397] [Fórmula química 43]



[0398] <Etapas 41-1 y 2>

1-[(1S,2S)-1-ciano-2-metilciclopropil]-N-metil-5-[(2S,4S)-2-metiloxan-4-il]-N-fenilindol-2-carboxamida (Compuesto 41c)

Después de que una suspensión en DMA (0,12 ml) de zinc (29 mg, 0,44 mmol) se desairó a temperatura ambiente, se introdujo nitrógeno en el recipiente. En una atmósfera de nitrógeno, se agregó una solución mixta 7:5 de clorotrimetilsilano/1,2-dibromoetano (0,0083 ml, 0,039 mmol de clorotrimetilsilano), y la mezcla se agitó durante 15 min, luego se agregó por goteo (2S)-4-yodo-2-metiltetrahidro-2H-pirano (80 mg, 0,35 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min para obtener una mezcla que contiene yodo-[(2S)-2-metiloxan-4-il]zinc (Compuesto 41b). Se agregaron acetato de paladio(II) (6,4 mg, 0,028 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenil (26 mg, 0,057 mmol), 5-bromo-1-[(1S,2S)-1-ciano-2-metilciclopropil]-N-metil-N-fenilindol-2-carboxamida (58 mg, 0,14 mmol) y DMA (0,123 ml), y la mezcla se desairó a presión reducida, luego se introdujo nitrógeno en el recipiente y la mezcla se agitó durante una hora a 80 °C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se agregaron acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se filtró. Luego, el filtrado se sometió a extracción mediante acetato de etilo. La capa orgánica se lavó una vez con salmuera y se concentró a presión reducida, luego, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=1:1) para obtener el Compuesto 41c del título (31 mg, rendimiento 51 %).

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 428 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,01 min (Condición de análisis: SQD-AA05-1).

[0399] <Etapa 41-3>

N-metil-5-[(2S,4S)-2-metiloxan-4-il]-1-[(1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil]-N-fenilindol-2-carboxamida (Compuesto 41d)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 41c obtenido en la Etapa 41-2 al realizar una operación similar a la Etapa 1-8 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 487 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,30 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0400] <Etapa 41-4>

Ácido 5-[(2S,4S)-2-metiloxan-4-il]-1-[(1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil]indol-2-carboxílico (Compuesto 41e)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 41d obtenido en la Etapa 41-3 al realizar una operación similar a la Etapa 6-4 del Ejemplo 6 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 396 ([M-H]⁻).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,02 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

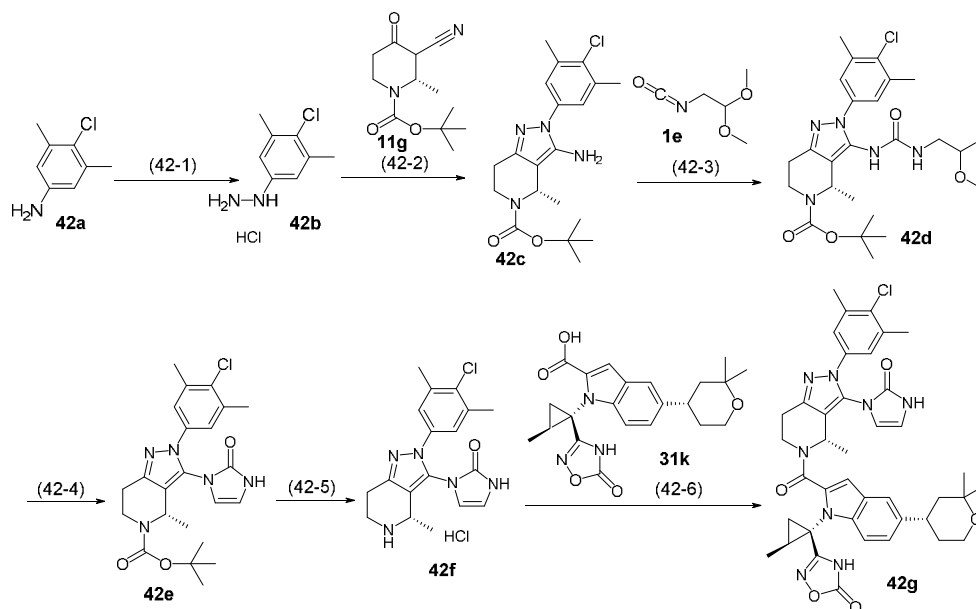
[0401] <Etapa 41-5>

3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-[(2S,4S)-2-metiloxan-4-il]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (Compuesto 41f)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 41e obtenido en la Etapa 41-4 al realizar una operación similar a la Etapa 1-10 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

[0402] El reactivo 2-oxoimidazol (3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, Compuesto 42g) utilizado en la síntesis de los Compuestos de ejemplo 42 y 43 se sintetizaron mediante el siguiente proceso.

[0403] [Fórmula química 44]



[0404] <Etapas 42-1, 2>

ter-butil (4S)-3-amino-2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (Compuesto 42c)

Después de que se obtuvo clorhidrato de (4-cloro-3,5-dimetilfenil)hidrazina (Compuesto 42b) a partir de 4-cloro-3,5-dimetilanilina (Compuesto 42a) al realizar una operación similar a la Etapa 2-2 del Ejemplo 2 mediante un reactivo adecuado, el Compuesto 11g obtenido en la Etapa 11-4 y un reactivo adecuado se utilizaron para sintetizar Compuesto 42c mediante una operación similar a la Etapa 1-2 del Ejemplo 1.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 391 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,22 min (Condición de análisis: SMD-FA10-4).

[0405] <Etapa 42-3>

ter-butil (4S)-2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-3-(2,2-dimetoxietilcarbamoilamino)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (Compuesto 42d)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 42c obtenido en la Etapa 42-2 al realizar una operación similar a la Etapa 1-3 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 522 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,55 min (Condición de análisis: SMD-TFA05-5).

[0406] <Etapa 42-4>

ter-butil (4S)-2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (Compuesto 42e)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 42d obtenido en la Etapa 42-3 al realizar una operación similar a la Etapa 11-8 del Ejemplo 11 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 458 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,16 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0407] <Etapa 42-5>

Clorhidrato de 3-[(4S)-2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-1H-imidazol-2-ona (Compuesto 42f)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 42e obtenido en la Etapa 42-4 al realizar una operación similar a la Etapa 11-8 del Ejemplo 11 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 358 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,69 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

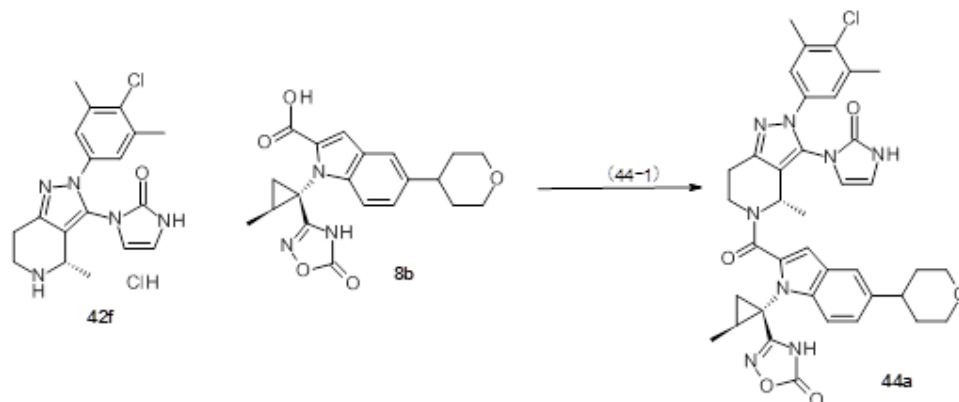
[0408] <Etapa 42-6>

3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (Compuesto 42g)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 42f obtenido en la Etapa 42-5 y del Compuesto 31k obtenido en la Etapa 31-8 al realizar una operación similar a la Etapa 1-10 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

[0409] El reactivo 2-oxoimidazol (3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, Compuesto 44a) utilizado en la síntesis de los Compuestos de ejemplo 44 y 45 se sintetizaron mediante el siguiente proceso.

[0410] [Fórmula química 45]



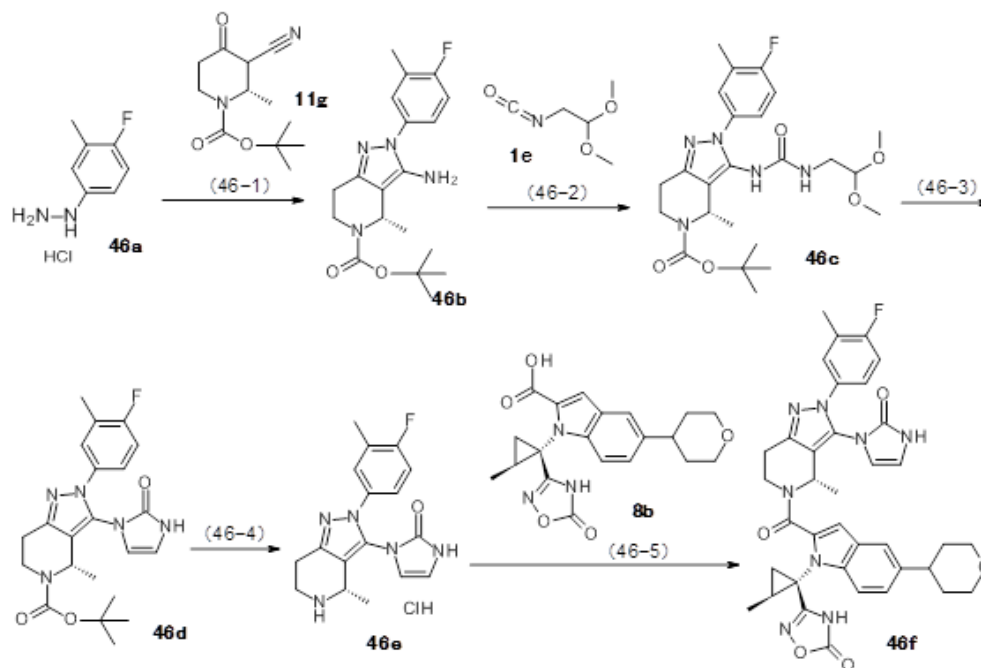
[0411] <Etapa 44-1>

3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (Compuesto 44a)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 42f obtenido en la Etapa 42-5 y del Compuesto 8b obtenido en la Etapa 8-1 al realizar una operación similar a la Etapa 1-10 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

[0412] El reactivo 2-oxoimidazol 3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, Compuesto 46f) utilizado en la síntesis de los Compuestos de ejemplo 46 y 47 se sintetizó mediante el siguiente proceso.

[0413] [Fórmula química 46]



[0414] <Etapa 46-1>

ter-butil (4S)-3-amino-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (Compuesto 46b)

El compuesto del título se sintetizó a partir de clorhidrato de (4-fluoro-3-metilfenil)hidrazina (Compuesto 46a) y Compuesto 11g obtenido en la Etapa 11-4 al realizar una operación similar a la Etapa 1-2 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 361 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,02 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0415] <Etapa 46-2>

ter-butil (4S)-3-(2,2-dimetoxietilcarbamoilamino)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (Compuesto 46c)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 46b obtenido en la Etapa 46-1 al realizar una operación similar a la Etapa 1-3 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 492 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,03 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0416] <Etapa 46-3>

ter-butil (4S)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (Compuesto 46d)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 46c obtenido en la Etapa 46-2 al realizar una operación similar a la Etapa 11-7 del Ejemplo 11 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 428 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 2,11 min (Condición de análisis: SMD-FA05-long).

[0417] <Etapa 46-4>

Clorhidrato de 3-[(4S)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-1H-imidazol-2-ona (Compuesto 46e)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 46d obtenido en la Etapa 46-3 al realizar una operación similar a la Etapa 11-8 del Ejemplo 11 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 328 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,59 min (Condición del análisis: SMD-FA05-3).

[0418] <Etapa 46-5>

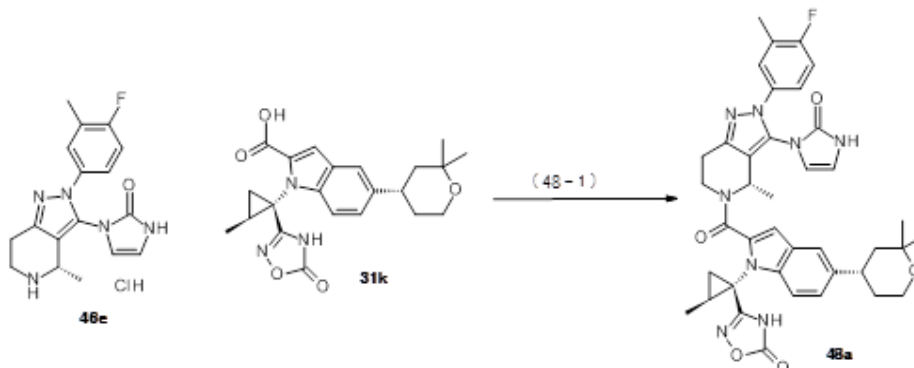
3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (Compuesto 46f)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 46e obtenido en la Etapa 46-4 y del Compuesto 8b obtenido en la Etapa 8-1 al realizar una operación similar a la Etapa 1-10 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

[0419] El reactivo 2-oxoimidazol (3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-

c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, Compuesto 48a) utilizado en la síntesis de los Compuestos de ejemplo 48 to 50 se sintetizó mediante el siguiente proceso.

[0420] [Fórmula química 47]



[0421] <Etapa 48-1>

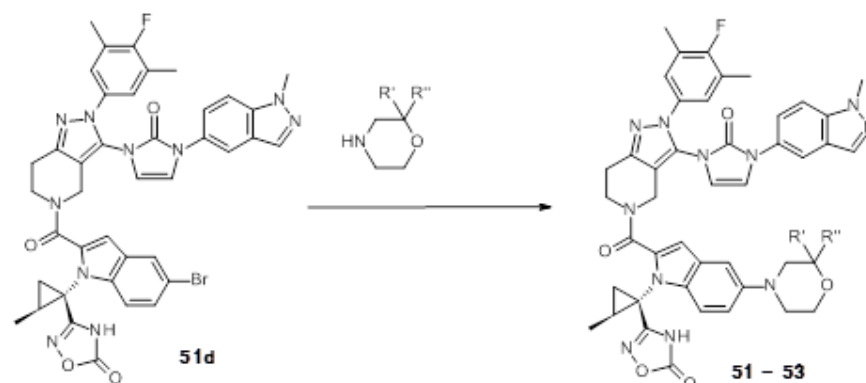
3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-metil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (Compuesto 48a)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 46e obtenido en la Etapa 46-5 y del Compuesto 31k obtenido en la Etapa 31-8 al realizar una operación similar a la Etapa 1-10 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

[0422] <Ejemplos 51 a 53>

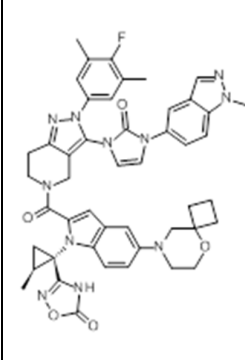
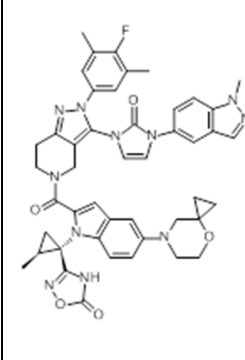
Se realizó una operación similar a la Etapa 7-1 del Ejemplo 7 al usar 3-[(1S,2S)-1-[5-bromo-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (Compuesto 51d), morfolina sustituida y un reactivo adecuado para obtener los Compuestos de ejemplo 51 a 53 que se muestran en la Tabla 2-4 mediante la siguiente reacción.

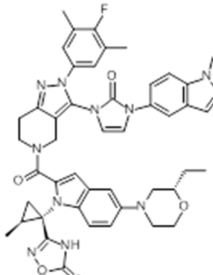
[0423] [Fórmula química 48]



[0424] [Tabla 2-4]

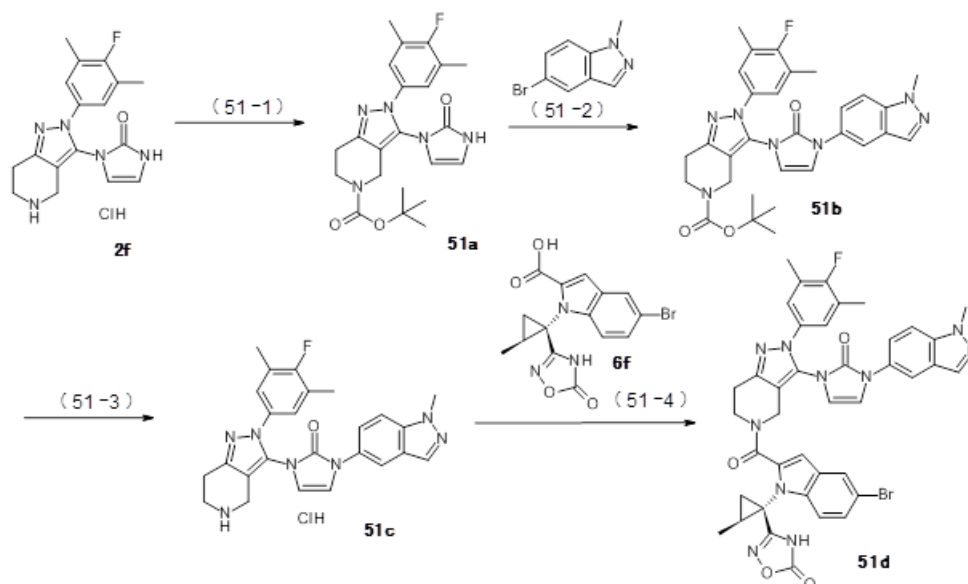
Tabla 2-4. Los Compuestos de ejemplo 51 to 53 obtenidos

N.º de	Estructura	Compuesto	Condicio n de análisis	Tiempo de retencio n LC/MS (min)	Espectrometrí a de masas LC/MS (m/z)
51		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(5-oxa-8-azaspiro[3,5]nonan-8-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-3	1,31	864 ([M+H] ⁺)
52		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(4-oxa-7-azaspiro[2,5]octan-7-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-3	1,16	850 ([M+H] ⁺)

53		3-[(1S,2S)-1-[5-[(2S)-2-etilmorfolin-4-il]-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-3	1,21	852 ([M+H] ⁺)
----	---	--	-------------	------	---------------------------

[0425] El Compuesto 51d se sintetizó de la siguiente manera.

[Fórmula química 49]



[0426] <Etapa 51-1>

ter-butil 2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (Compuesto 51a)

A una suspensión en diclorometano (16,8 ml) de Compuesto 2f (0,611 g, 1,68 mmol) obtenido en la Etapa 2-5, se agregó trietilamina (0,936 ml, 6,72 mmol), di-ter-butil dicarbonato (0,425 ml, 1,85 mmol), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregaron agua (20,0 ml) y solución acuosa al 5 % de hidrogenosulfato de potasio (20,0 ml) a la solución de reacción, luego la extracción se realizó con diclorometano, y el producto resultante se secó mediante sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó

mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=0:1 to 1:0) para obtener el Compuesto 51a del título (0,360 g, rendimiento 50 %).

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 428 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,06 min (Condición del análisis: SMD-FA05-3).

[0427] <Etapa 51-2>

ter-butil 2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (Compuesto 51b)

El compuesto del título se sintetizó a partir de Compuesto 51a obtenido en la Etapa 51-1 y 5-bromo-1-metilindazol al realizar una operación similar a la Etapa 1-11 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 558 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,25 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0428] <Etapa 51-3>

Clorhidrato de 1-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-3- (1-metilindazol-5-il)imidazol-2-ona (Compuesto 51c)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 51b obtenido en la Etapa 51-2 al realizar una operación similar a la Etapa 11-9 del Ejemplo 11 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 458 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,78 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0429] <Etapa 51-4>

3-[(1S,2S)-1-[5-bromo-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (Compuesto 51d)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 51c obtenido en la Etapa 51-3 y del Compuesto 6f obtenido en la Etapa 6-4 al realizar una operación similar a la Etapa 1-10 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

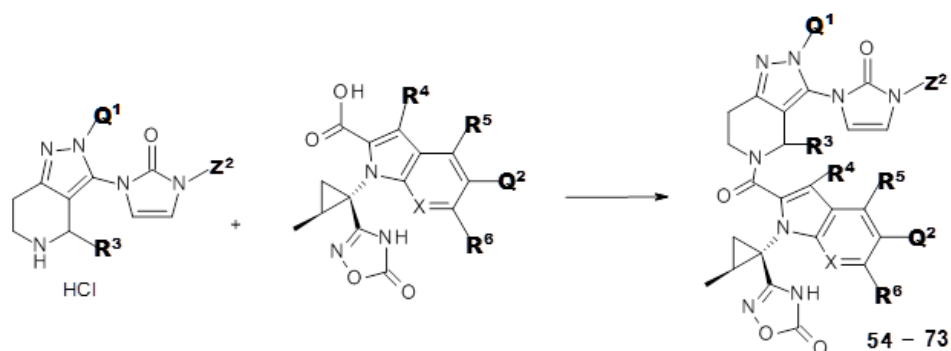
Espectrometría de masas LC/MS: m/z 817 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,41 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0430] <Ejemplos 54 a 73>

Se realizó una operación similar a la Etapa 1-10 del Ejemplo 1 al usar un derivado de amina y un derivado de ácido carboxílico para obtener los Compuestos de ejemplo 54 a 72 que se muestran en la Tabla 2-5 y el Compuesto de ejemplo 73 mediante la siguiente reacción.

[0431] [Fórmula química 50]

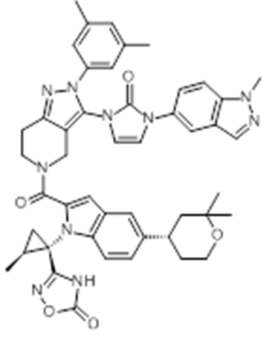
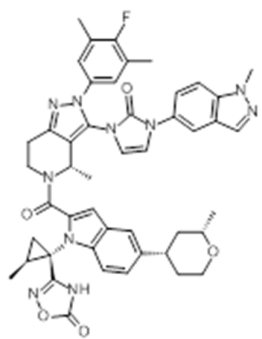
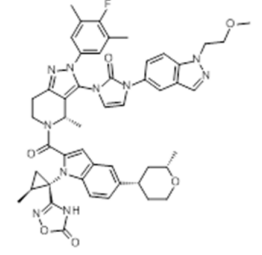
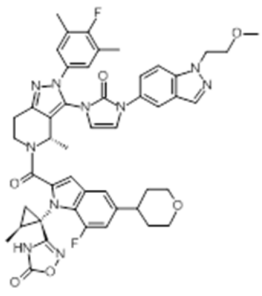


[0432] [Tabla 2-5]

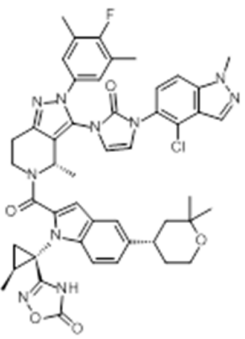
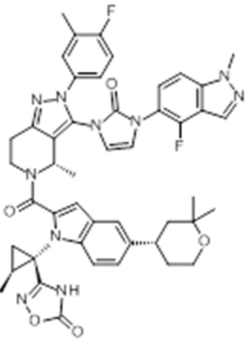
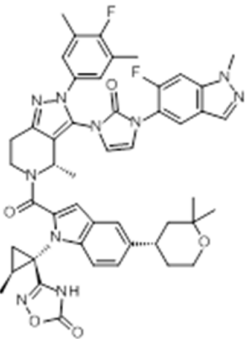
Tabla 2-5. Los Compuestos de ejemplo 54 a 72 obtenidos

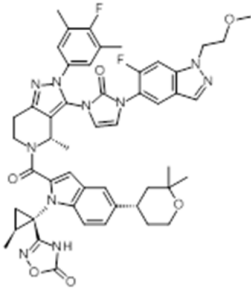
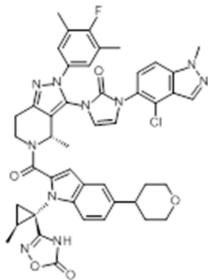
N.º de ejemplo	Estructura	Compuesto	Condición de análisis	Tiempo de retención LC/MS (min)	Espectrometría de masas LC/MS (m/z)
54		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-3	1,41	823
55		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-2	1,43	839

56		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[1-(2-metoxietil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-2	1,23	868
57		N-[4-[3-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-5-[1-[(1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil]-5-(oxan-4-il)indol-2-carbonil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-2-oxoimidazol-1-il]cuban-1-il]-N-(2-metoxietil)acetamida	SMD-TFA05-1	1,34	924
58		3-[(1S,2S)-1-[5-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)-2-[2-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-[3-[1-(2-metoxietil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-3	1,29	883
59		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-2	1,44	851

60		3-[(1S,2S)-1-[5- [(4S)-2,2- dimetiloxan-4-il]-2- [2-(3,5-dimetilfenil)- 3-[3-(1-metilindazol- 5-il)-2-oxoimidazol- 1-il]-6,7-dihidro-4H- pirazolo[4,3- c]piridin-5- carbonil]indol-1-il]-2- metilciclopropil]-4H- 1,2,4-oxadiazol-5- ona	SMD- TFA05-1	1,41	833
61		3-[(1S,2S)-1-[2- [(4S)-2-(4-fluoro-3,5- dimetilfenil)-4-metil- 3-[3-(1-metilindazol- 5-il)-2-oxoimidazol- 1-il]-6,7-dihidro-4H- pirazolo[4,3- c]piridin-5-carbonil]- 5-[(2S,4S)-2- metiloxan-4-il]indol- 1-il]-2- metilciclopropil]-4H- 1,2,4-oxadiazol-5- ona	SMD- TFA05-1	1,45	851
62		3-[(1S,2S)-1-[2- [(4S)-2-(4-fluoro-3,5- dimetilfenil)-3-[3-[1- (2- metoxietil)indazol-5- il]-2-oxoimidazol-1- il]-4-metil-6,7- dihidro-4H- pirazolo[4,3- c]piridin-5-carbonil]- 5-[(2S,4S)-2- metiloxan-4-il]indol- 1-il]-2- metilciclopropil]-4H- 1,2,4-oxadiazol-5- ona	SMD- TFA05-1	1,45	895
63		3-[(1S,2S)-1-[7- fluoro-2-[(4S)-2-(4- fluoro-3,5- dimetilfenil)-3-[3-[1- (2- metoxietil)indazol-5- il]-2-oxoimidazol-1- il]-4-metil-6,7- dihidro-4H- pirazolo[4,3- c]piridin-5-carbonil]- 5-(oxan-4-il)indol-1- il]-2-metilciclopropil]- 4H-1,2,4-oxadiazol- 5-ona	SMD- TFA05-1	1,38	899

64		3-[(1S,2S)-1-[7-fluoro-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[2-oxo-3-[1-[(3R)-oxolan-3-il]indazol-5-il]imidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,38	911
65		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,53	899
66		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-2	1,47	866
67		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,46	883

68		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-(4-cloro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,47	899
69		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,40	869
70		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(6-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,43	883

71		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[6-fluoro-1-(2-metoxietil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,44	927
72		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-(4-cloro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,40	871

[0433] Debe observarse que los compuestos de la Tabla 2-5 tienen isómeros rotacionales, y, a modo de ejemplo, se muestran los ¹H-NMR de los Compuestos de ejemplo 66 y 67 a continuación.

[0434] <Compuesto de ejemplo 66>

Isómero rotacional principal

¹H-NMR (600MHz, CDCl₃) δ: 11,32 (1H, s), 8,04 (1H, d, J=0,4 Hz), 7,86 (1H, d, J=1,4 Hz), 7,61 (1H, m), 7,59 (1H, m), 7,52 (1H, s), 7,50 (H, d, J=9,0 Hz), 7,27 (1H, m), 7,15 (2H, d, J_{HF}=6,0 Hz), 6,74 (1H, d, J=3,1 Hz), 6,70 (1H, s), 6,32 (1H, d, J=3,1 Hz), 5,79 (1H, q, J=6,6 Hz), 4,47 (1H, dd, J=13,6, 5,0 Hz), 4,12 (3H, s), 3,89-3,81 (2H, m), 3,60 (1H, ddd, J=13,6, 13,1, 3,6 Hz), 3,15 (1H, ddd, J=16,0, 13,1, 5,0 Hz), 3,09-2,98 (2H, m), 2,27 (6H, d, J_{HF}=1,4 Hz), 1,91 (1H, dd, J=6,0 Hz), 1,82-1,60 (4H, m), 1,60-1,50 (2H, m), 1,55 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,34 (3H, s), 1,28 (3H, s), 1,19 (3H, d, J=5,9 Hz).

[0435] Isómero rotacional secundario

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 11,26 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,57 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,49 (1H, m), 7,34 (2H, s), 7,25 (1H, m), 7,05 (2H, d, J_{HF}=6,0 Hz), 6,69 (1H, s), 6,59 (1H, d, J=3,1 Hz), 6,09 (1H, d, J=3,1 Hz), 5,26 (1H, q, J=6,6 Hz), 4,87 (1H, dd, J=12,8, 5,1 Hz), 4,07 (3H, s), 3,90-3,78 (2H, m), 3,40 (1H, ddd, J=12,8, 12,6, 4,5 Hz), 3,10-2,98 (3H, m), 2,23 (6H, s), 1,82-1,37 (10H, m), 1,33 (3H, s), 1,25 (3H, s), 1,06 (3H,

d, J=6,2 Hz).

[0436] <Compuesto de ejemplo 67>

Isómero rotacional principal

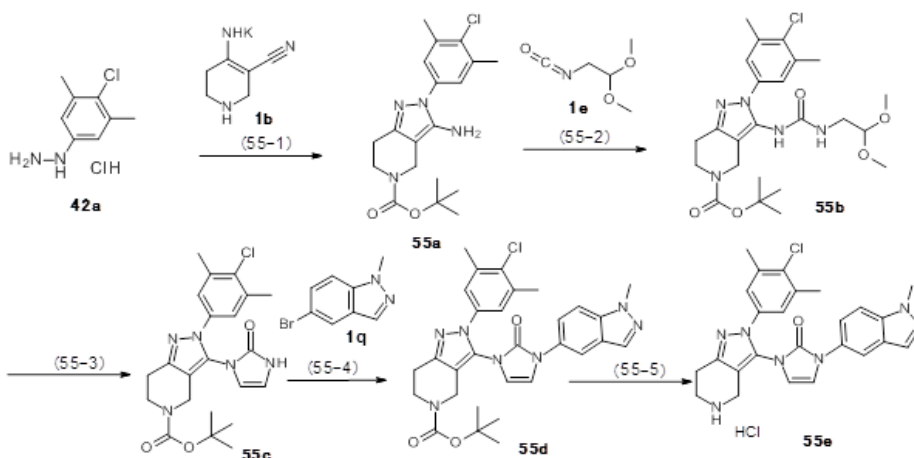
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 11,32 (1H, s), 8,13 (1H, d, J_{HF}=0,7 Hz), 7,59 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,52 (1H, s), 7,48 (1H, dd, J=8,9 Hz, J_{HF}=6,9 Hz), 7,28 (1H, d, J=8,9 Hz), 7,26 (1H, dd, J=8,6, 1,7 Hz), 7,16 (2H, d, J_{HF}=6,1 Hz), 6,70 (1H, s), 6,61 (1H, dd, J=3,0 Hz, J_{HF}=1,1 Hz), 6,31 (1H, d, J=3,0 Hz), 5,79 (1H, q, J=6,7 Hz), 4,47 (1H, dd, J=13,5, 5,2 Hz), 4,12 (3H, s), 3,88 (1H, m), 3,83 (1H, m), 3,60 (1H, ddd, J=13,5, 12,9, 3,6 Hz), 3,15 (1H, ddd, J=15,8, 12,9, 5,2 Hz), 3,04 (1H, m), 3,00 (1H, m), 2,29 (6H, d, J_{HF}=1,1 Hz), 1,91 (1H, dd, J=6,1, 5,8 Hz), 1,79-1,76 (2H, m), 1,74 (1H, m), 1,65 (1H, m), 1,57 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,60-1,55 (1H, m), 1,52 (1H, dd, J=9,5, 5,8 Hz), 1,34 (3H, s), 1,28 (3H, s), 1,20 (3H, d, J=6,0 Hz).

[0437] Isómero rotacional secundario

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 11,27 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,55 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,52 (1H, s), 7,25-7,22 (2H, m), 7,12 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,06 (2H, d, J_{HF}=6,0 Hz), 6,71 (1H, s), 6,47 (1H, m), 6,08 (1H, d, J=3,0 Hz), 5,26 (1H, q, J=6,6 Hz), 4,87 (1H, dd, J=13,1, 4,8 Hz), 4,07 (3H, s), 3,90-3,80 (2H, m), 3,39 (1H, ddd, J=13,1, 12,2, 4,6 Hz), 3,08-2,97 (3H, m), 2,25 (6H, s), 1,79-1,73 (3H, m), 1,67 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,64 (1H, m), 1,45-1,37 (2H, m), 1,34 (3H, s), 1,28 (3H, s), 1,06 (3H, d, J=6,0 Hz).

[0438] El Compuesto 55e utilizado en la síntesis de Compuesto de ejemplo 55 se sintetizó de la siguiente manera.

[0439] [Fórmula química 51]



[0440] <Etapa 55-1>

ter-butil 3-amino-2- (4-cloro-3,5-dimetilfenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (Compuesto 55a)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 42a obtenido en la Etapa 42-1 y del Compuesto 1b obtenido en la Etapa 1-1 al realizar una operación similar a la Etapa 1-2 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 377 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,87 min (Condición de análisis: SQD-FA05-1).

[0441] <Etapa 55-2>

ter-butil 2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-3- (2,2-dimetoxietilcarbamoilamino)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (Compuesto 55b)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 55a obtenido en la Etapa 55-1 al realizar una operación similar a la Etapa 1-3 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 508 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,83 min (Condición de análisis: SQD-FA05-1).

[0442] <Etapa 55-3>

ter-butil 2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (Compuesto 55c)

La suspensión en DMF (7,11 ml) de Compuesto 55b (903 mg, 1,78 mmol) obtenido en la Etapa 55-2 y ácido p-toluensulfónico monohidrato (338 mg, 1,78 mmol) se agitó a 80 °C durante 1 h. Después de que la suspensión se enfrió a temperatura ambiente, se agregaron fosfato de potasio (377 mg, 1,78 mmol), agua (3,5 ml) y di-ter-butil dicarbonato (388 mg, 1,78 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y se realizó la extracción mediante acetato de etilo, luego la capa orgánica se lavó con salmuera y el producto resultante se secó con anhídrido de sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1:4 a 1:0) para obtener el Compuesto 55c del título (799 g, rendimiento del 100 %) como una espuma de color amarillo pálido.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 444 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,82 min (Condición de análisis: SQD-FA05-1).

[0443] <Etapa 55-4>

ter-butil 2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-3-[3- (1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (Compuesto 55d)

El compuesto del título se sintetizó a partir de Compuesto 55c obtenido en la Etapa 55-3 y 5-bromo-1-metilindazol (Compuesto 1q) al realizar una operación similar a

la Etapa 1-11 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 574 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,34 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0444] <Etapa 55-5>

Clorhidrato de 1-[2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-3- (1-metilindazol-5-il)imidazol-2-ona (Compuesto 55e)

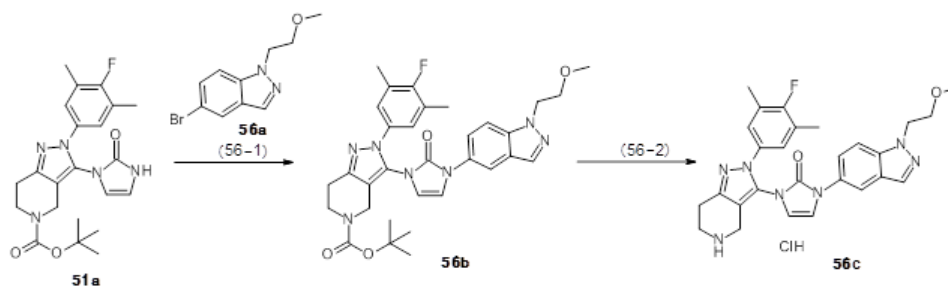
El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 55d obtenido en la Etapa 55-4 al realizar una operación similar a la Etapa 11-8 del Ejemplo 11 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 474 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,81 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0445] El Compuesto 56c utilizado en la síntesis de Compuesto de ejemplo 56 se sintetizó de la siguiente manera.

[0446] [Fórmula química 52]



[0447] <Etapa 56-1>

ter-butil 2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[1- (2-metoxietil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (Compuesto 56b)

El compuesto del título se sintetizó a partir de Compuesto 51a obtenido en la Etapa 51-1 y 5-bromo-1-(2-metoxietil)indazol (Compuesto 56a) al realizar una operación similar a la Etapa 1-11 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 602 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,30 min (Condición del análisis: SMD-FA05-2).

[0448] <Etapa 56-2>

Clorhidrato de 1-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-3-[1-(2-metoxietil)indazol-5-il]imidazol-2-ona (Compuesto 56c)

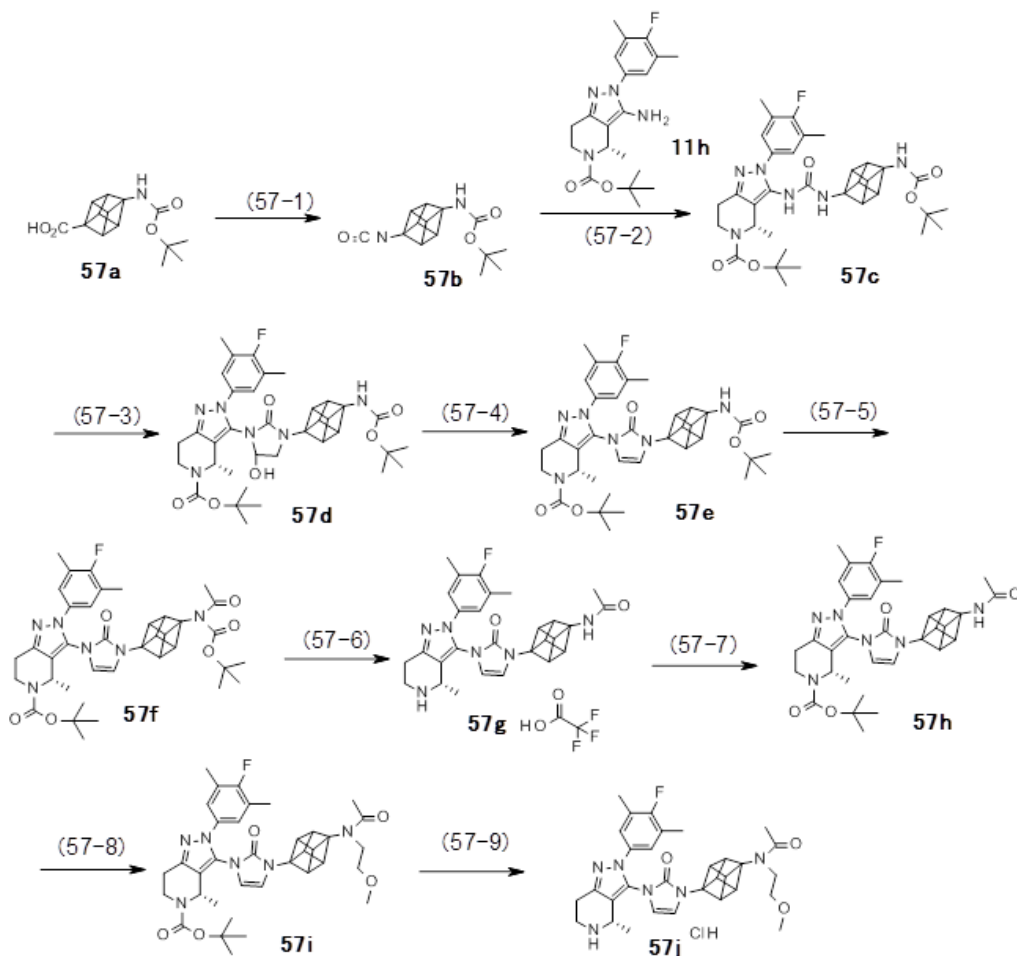
El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 56b obtenido en la Etapa 56-1 al realizar una operación similar a la Etapa 11-8 del Ejemplo 11 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 502 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,54 min (Condición de análisis: SQD-FA05-1).

[0449] El derivado de amina (Compuesto 57j) utilizado en la síntesis de Compuesto de ejemplo 57 se sintetizó de la siguiente manera.

[0450] [Fórmula química 53]



[0451] <Etapa 57-1>

ter-butil N-(4-isocyanatocuban-1-il) carbamato (Compuesto 57b)

A una solución en tolueno (2,1 ml) de ácido 4-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]cuban-1-carboxílico (Compuesto 57a, 111 mg, 0,423 mmol), se agregó a temperatura ambiente trietilamina (0,0676 ml, 0,487 mmol) y difenilfosforil azida (0,10 ml, 0,465 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 100 min, luego a 85 °C durante 3,5 h. El solvente en la mezcla de reacción se eliminó por evaporación a presión reducida, y el Compuesto 57b del título se obtuvo como un producto crudo.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 12,3 (1H, brs), 3,95 (6H, brs), 1,45 (9H, s).

[0452] <Etapa 57-2>

ter-butil (4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[[4-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]cuban-1-il]carbamoilamino]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (Compuesto 57c)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 57b obtenido en la Etapa 57-1 y del Compuesto 11h obtenido en la Etapa 11-5 al realizar una operación similar a la Etapa 1-3 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 636 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,93 min (Condición de análisis: SQD-FA05-1).

[0453] <Etapa 57-3>

ter-butil (4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[5-hidroxi-3-[4-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]cuban-1-il]-2-oxoimidazolidin-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (Compuesto 57d)

A una suspensión en DMA (0,25 ml) de Compuesto 57c (31,6 mg, 0,050 mmol) obtenido en la Etapa 57-2 y carbonato de cesio (82,8 mg, 0,254 mmol), se agregaron a temperatura ambiente 1,2-dicloro-1-etoxietano (0,0155 ml, 0,127 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 170 min. Se agregó carbonato de cesio (104 mg, 0,32 mmol) seguido de 1,2-dicloro-1-etoxietano (0,0184 ml, 0,162 mmol) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, luego se agregó ácido clorhídrico 1 N (0,54 ml) para ajustar el pH a 7, y luego la extracción se realizó con acetato de etilo. La capa orgánica se secó mediante sulfato de magnesio, luego el solvente se eliminó por evaporación a presión reducida, y luego se agregó tolueno y el solvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener el Compuesto 57d del título como un producto crudo.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 678 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,98 min (Condición de análisis: SQD-FA05-1).

[0454] <Etapa 57-4>

ter-butil (4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3-[4-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]cuban-1-il]-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (Compuesto 57e)

A una solución en THF (1,1 ml) de Compuesto 57d (115 mg, 0,17 mmol) obtenido en la Etapa 57-3, se agregó a temperatura ambiente ácido metilsulfónico (0,011 ml, 0,17 mmol), luego la mezcla se agitó a 60 °C durante 90 min. Se agregaron fosfato de potasio (36,5 mg, 0,172 mmol), agua (0,45 ml) y (2-metilpropan-2-il)oxicarbonil ter-butil carbonato (0,012 ml, 0,052 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se

agitó durante 1 h. Luego, después de que la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua. La capa orgánica se secó mediante sulfato de magnesio, y el solvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=1:2 a 1:1) para obtener el Compuesto 57e del título (48,5 mg, rendimiento 43 %).

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 660 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,04 min (Condición de análisis: SQD-FA05-1).

[0455] <Etapa 57-5>

ter-butil (4S)-3-[3-[4-[acetil-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]cuban-1-il]-2-oxoimidazol-1-il]-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (Compuesto 57f)

A una solución en THF (0,22 ml) de Compuesto 57e (16,1 mg, 0,024 mmol) obtenido en la Etapa 57-4, se agregó a -26 °C, una solución en tolueno de pentóxido de potasio 1,7 M (0,024 ml, 0,041 mmol), y la mezcla se agitó a -30 °C durante 3 min. Se agregó anhídrido acético (8 µL, 0,085 mmol) a la mezcla de reacción a -30 °C, y la mezcla se agitó a una temperatura de -30 °C a -25 °C durante 5 min y a una temperatura de -25 °C a temperatura ambiente durante 3 min. Luego se agregó agua (0,5 ml) a la mezcla de reacción, la mezcla se diluyó mediante acetato de etilo, y se agregó más agua y la extracción se realizó con acetato de etilo. La capa orgánica se secó mediante sulfato de magnesio, y el solvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, luego el producto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=1:3 a 2:3) para obtener el Compuesto 57f del título (9,2 mg, rendimiento 54 %).

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 701 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,12 min (Condición de análisis: SQD-FA05-1).

[0456] <Etapa 57-6>

N-[4-[3-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-2-oxoimidazol-1-il]cuban-1-il]acetamida 2,2,2-trifluoroacetato (Compuesto 57g)

A una solución en diclorometano (0,097 ml) de Compuesto 57f (8,5 mg, 0,012 mmol) obtenido en la Etapa 57-5, se agregó TFA (0,019 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de que el solvente en la mezcla de reacción se eliminó por evaporación a presión reducida, se agregó tolueno y el solvente se eliminó por evaporación, y se agregó hexano-diclorometano y el solvente se eliminó por evaporación para obtener el Compuesto 57g

del título (9,4 mg) como un producto crudo.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 501 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,49 min (Condición de análisis: SQD-FA05-1).

[0457] <Etapa 57-7>

ter-butil (4S)-3-[3-(4-acetamidacuban-1-il)-2-oxoimidazol-1-il]-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (Compuesto 57h)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 57g obtenido en la Etapa 57-6 al realizar una operación similar a la Etapa 51-1 del Ejemplo 51 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 602 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,85 min (Condición de análisis: SQD-FA05-1).

[0458] <Etapa 57-8>

ter-butil (4S)-3-[3-[4-[acetil(2-metoxietil)amino]cuban-1-il]-2-oxoimidazol-1-il]-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (Compuesto 57i)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 57 h obtenido en la Etapa 57-7 al realizar una operación similar a la Etapa 57-5 del Ejemplo 57 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 660 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,93 min (Condición de análisis: SQD-FA05-1).

[0459] <Etapa 57-9>

Clorhidrato de N-[4-[3-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-2-oxoimidazol-1-il]cuban-1-il]-N-(2-metoxietil)acetamida (Compuesto 57j)

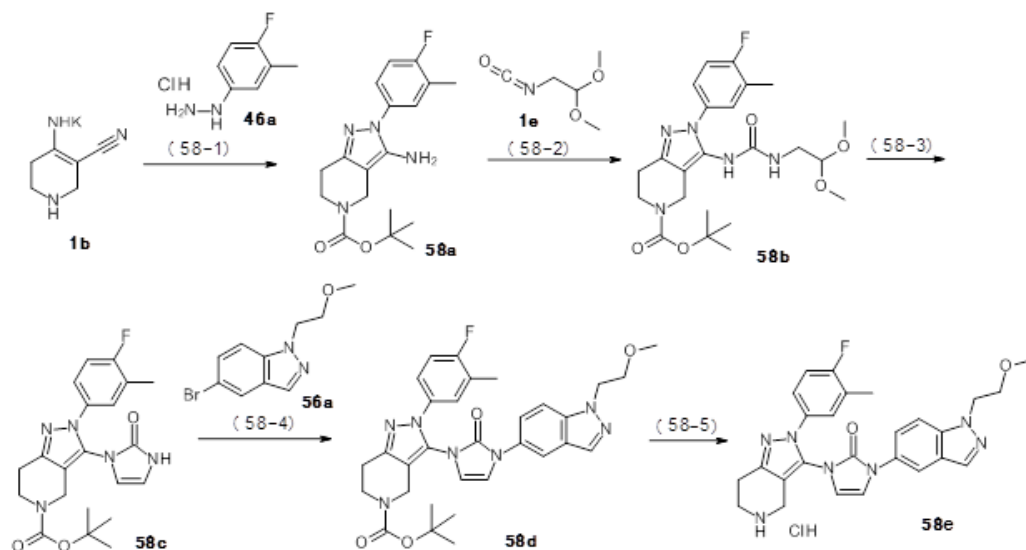
El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 57i obtenido en la Etapa 57-8 al realizar una operación similar a la Etapa 11-8 del Ejemplo 11 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 560 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,53 min (Condición de análisis: SQD-FA05-1).

[0460] El Compuesto 58e utilizado en la síntesis de Compuesto de ejemplo 58 se sintetizó de la siguiente manera.

[0461] [Fórmula química 54]



[0462] <Etapa 58-1>

ter-butil 3-amino-2- (4-fluoro-3-metilfenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (Compuesto 58a)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 1b obtenido en la Etapa 1-1 y del Compuesto 46a obtenido en la Etapa 46-1 al realizar una operación similar a la Etapa 1-2 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 347 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,98 min (Condición del análisis: SMD-FA05-3).

[0463] <Etapa 58-2>

ter-butil 3-(2,2-dimetoxietilcarbamoilamino)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (Compuesto 58b)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 58a obtenido en la Etapa 58-1 al realizar una operación similar a la Etapa 1-3 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 478 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,03 min (Condición del análisis: SMD-FA05-3).

[0464] <Etapa 58-3>

ter-butil 2-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (Compuesto 58c)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 58b obtenido en la Etapa 58-2 al realizar una operación similar a la Etapa 11-7 del Ejemplo 11 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 414 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,72 min (Condición de análisis: SQD-FA05-1).

[0465] <Etapa 58-4>

ter-butil 2-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-[3-[1-(2-metoxietil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (Compuesto 58d)

El compuesto del título se sintetizó a partir de Compuesto 58c obtenido en la Etapa 58-3 y 5-bromo-1-(2-metoxietil)indazol (Compuesto 56a) al realizar una operación similar a la Etapa 1-11 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 588 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,88 min (Condición de análisis: SQD-FA05-1).

[0466] <Etapa 58-5>

Clorhidrato de 1-[2-(4-fluoro-3-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-3-[1-(2-metoxietil)indazol-5-il]imidazol-2-ona (Compuesto 58e)

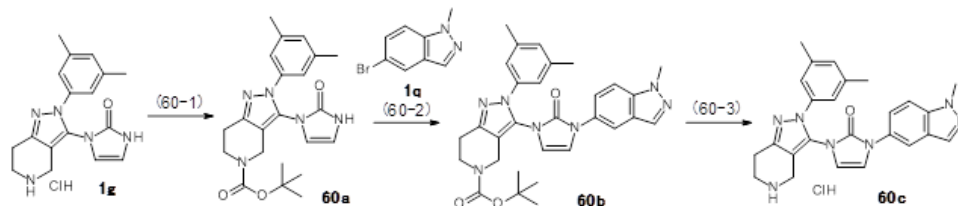
El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 58d obtenido en la Etapa 58-4 al realizar una operación similar a la Etapa 11-9 del Ejemplo 11 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 488 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,50 min (Condición de análisis: SQD-FA05-1).

[0467] El Compuesto 60c utilizado en la síntesis de Compuesto de ejemplo 60 se sintetizó mediante el siguiente proceso.

[0468] [Fórmula química 55]



[0469] <Etapa 60-1>

ter-butil 2-(3,5-dimetilfenil)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (Compuesto 60a)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 1g obtenido en la Etapa 1-4 al realizar una operación similar a la Etapa 51-1 del Ejemplo 51 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 410 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,77 min (Condición de análisis: SQD-FA05-1).

[0470] <Etapa 60-2>

ter-butil 2-(3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-

dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (Compuesto 60b)

El compuesto del título se sintetizó a partir de Compuesto 60a obtenido en la Etapa 60-1 y 5-bromo-1-metilindazol (Compuesto 1q) al realizar una operación similar a la Etapa 1-11 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 540 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,24 min (Condición del análisis: SMD-FA05-3).

[0471] <Etapa 60-3>

Clorhidrato de 1-[2-(3,5-dimetilfenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-3-(1-metilindazol-5-il)imidazol-2-ona (Compuesto 60c)

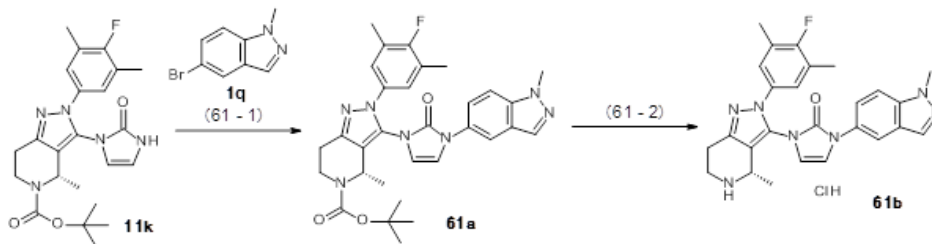
El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 60b obtenido en la Etapa 60-2 al realizar una operación similar a la Etapa 11-8 del Ejemplo 11 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 440 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,74 min (Condición del análisis: SMD-FA05-2).

[0472] El Compuesto 61b utilizado en la síntesis de Compuesto de ejemplo 61 se sintetizó mediante el siguiente proceso.

[0473] [Fórmula química 56]



[0474] <Etapa 61-1>

ter-butil (4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (Compuesto 61a)

El compuesto del título se sintetizó a partir de Compuesto 11k obtenido en la Etapa 11-7 y 5-bromo-1-metilindazol (Compuesto 1q) al realizar una operación similar a la Etapa 1-11 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 572 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,30 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0475] <Etapa 61-2>

Clorhidrato de 1-[4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-3-(1-metilindazol-5-il)imidazol-2-ona (Compuesto 61b)

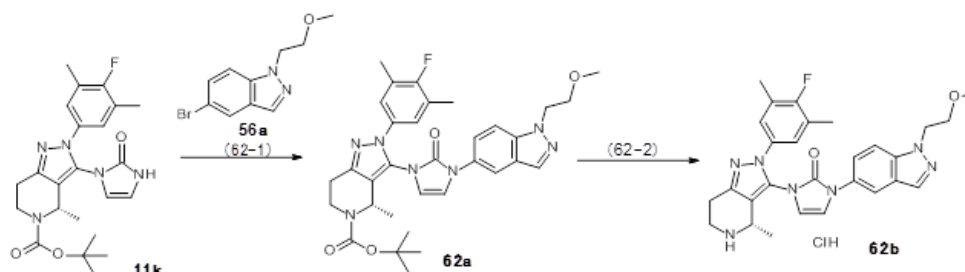
El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 61a obtenido en la Etapa 61-1 al realizar una operación similar a la Etapa 11-8 del Ejemplo 11 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 472 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,79 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0476] El Compuesto 62b utilizado en la síntesis de Compuesto de ejemplo 62 se sintetizó mediante el siguiente proceso.

[0477] [Fórmula química 57]



[0478] <Etapa 62-1>

ter-butil (4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[1-(2-metoxietil)indazol-5-il]-2-oximidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (Compuesto 62a)

El compuesto del título se sintetizó a partir de Compuesto 11k obtenido en la Etapa 11-7 y 5-bromo-1-(2-metoxietil)indazol (Compuesto 56a) al realizar una operación similar a la Etapa 1-11 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 616 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,29 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0479] <Etapa 62-2>

Clorhidrato de 1-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-3-[1-(2-metoxietil)indazol-5-il]imidazol-2-ona (Compuesto 62b)

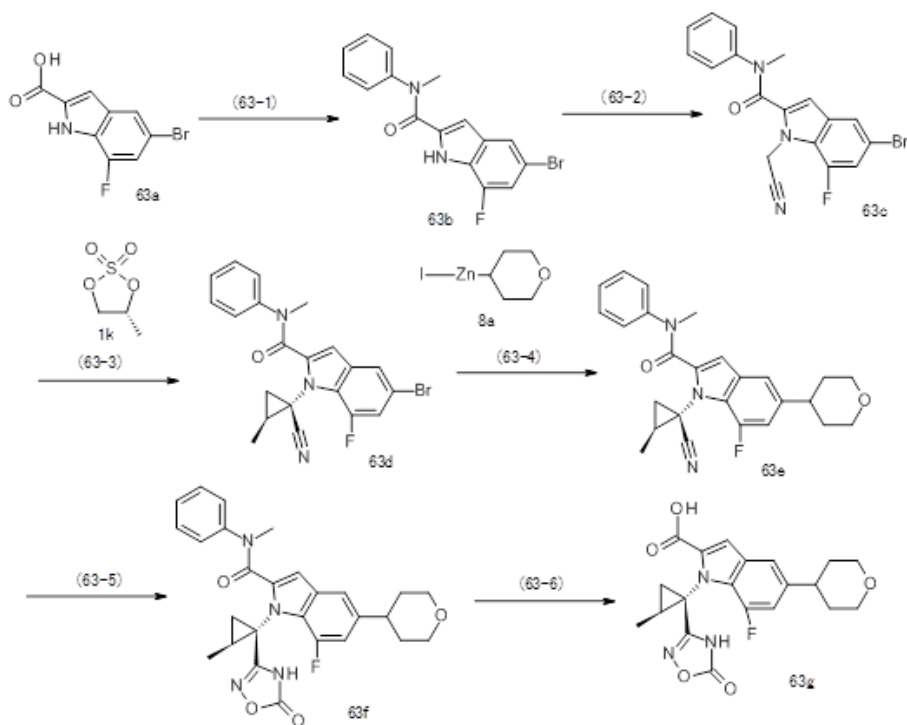
El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 62a obtenido en la Etapa 62-1 al realizar una operación similar a la Etapa 11-8 del Ejemplo 11 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 516 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,76 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0480] El Compuesto 63g utilizado en la síntesis de Compuesto de ejemplo 63 se sintetizó mediante el siguiente proceso.

[0481] [Fórmula química 58]



[0482] <Etapa 63-1>

5-bromo-7-fluoro-N-metil-N-fenil-1H-indol-2-carboxamida (Compuesto 63b)

El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 5-bromo-7-fluoro-1H-indol-2-carboxílico (Compuesto 63a) al realizar una operación similar a la Etapa 1-10 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

[0483] <Etapa 63-2>

5-bromo-1-(cianometil)-7-fluoro-N-metil-N-fenilindol-2-carboxamida (Compuesto 63c)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 63b obtenido en la Etapa 63-1 al realizar una operación similar a la Etapa 9-1 del Ejemplo 9 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 386 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 3,17 min (Condición de análisis: SMD-FA10-long).

[0484] <Etapa 63-3>

5-bromo-1-[(1S,2S)-1-ciano-2-metilciclopropil]-7-fluoro-N-metil-N-fenilindol-2-carboxamida (Compuesto 63d)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 63c obtenido en la Etapa 63-2 al realizar una operación similar a la Etapa 1-6 del Ejemplo 1 mediante un

reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 426 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,36 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,75 (1H, s), 7,43-7,30 (6H, m), 6,08 (1H, brs), 3,44 (3H, s), 2,11-1,69 (3H, m), 1,40-1,35 (3H, m).

[0485] <Etapa 63-4>

1-[(1S,2S)-1-ciano-2-metilciclopropil]-7-fluoro-N-metil-5- (oxan-4-il)-N-fenilindol-2-carboxamida (Compuesto 63e)

El compuesto del título se sintetizó a partir de Compuesto 63d obtenido en la Etapa 63-3 y yoduro de (tetrahidro-2H- piran-4-il)zinc(II) (Compuesto 8a) al realizar una operación similar a la Etapa 8-1 del Ejemplo 8 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 432 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,22 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0486] <Etapa 63-5>

7-fluoro-N-metil-1-[(1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil]-5- (oxan-4-il)-N-fenilindol-2-carboxamida (Compuesto 63f)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 63e obtenido en la Etapa 63-4 al realizar una operación similar a la Etapa 1-8 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 491 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,21 min (Condición de análisis: SQD-FA05-01).

[0487] <Etapa 63-6>

Ácido 7-fluoro-1-[(1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil]-5- (oxan-4-il)indol-2-carboxílico (Compuesto 63g)

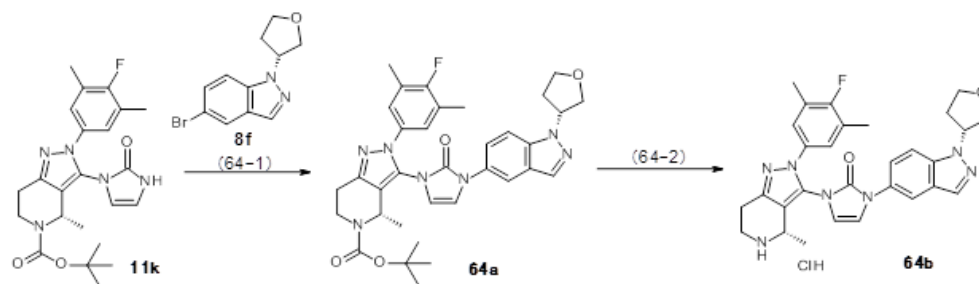
El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 63f obtenido en la Etapa 63-5 al realizar una operación similar a la Etapa 6-4 del Ejemplo 6 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 402 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,97 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0488] El Compuesto 64b utilizado en la síntesis de Compuesto de ejemplo 64 se sintetizó mediante el siguiente proceso.

[0489] [Fórmula química 59]



[0490] <Etapa 64-1>

ter-butil (4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[2-oxo-3-[1-[(3R)-oxolan-3-il]indazol-5-il]imidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato
(Compuesto 64a)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 11k obtenido en la Etapa 11-7 y del Compuesto 8f obtenido en la Etapa 8-4 al realizar una operación similar a la Etapa 1-11 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 628 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,32 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0491] <Etapa 64-2>

Clorhidrato de 1-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-3-[1-[(3R)-oxolan-3-il]indazol-5-il]imidazol-2-ona
(Compuesto 64b)

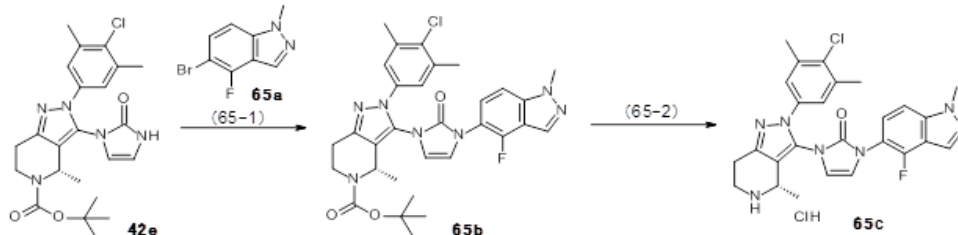
El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 64a obtenido en la Etapa 64-1 al realizar una operación similar a la Etapa 11-8 del Ejemplo 11 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 528 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,78 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0492] El Compuesto 65c utilizado en la síntesis de Compuesto de ejemplo 65 se sintetizó mediante el siguiente proceso.

[0493] [Fórmula química 60]



[0494] <Etapa 65-1>

ter-butil (4S)-2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-

oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (Compuesto 65b)

El compuesto del título se sintetizó a partir de Compuesto 42e obtenido en la Etapa 42-4 y 5-bromo-4-fluoro-1-metilindazol (Compuesto 65a) al realizar una operación similar a la Etapa 1-11 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 606 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,38 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0495] <Etapa 65-2>

Clorhidrato de 1-[(4S)-2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)imidazol-2-ona (Compuesto 65c)

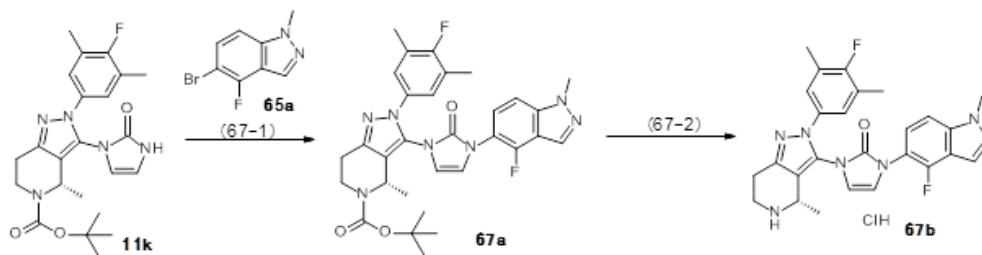
El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 65b obtenido en la Etapa 65-1 al realizar una operación similar a la Etapa 11-8 del Ejemplo 11 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 506 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,86 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0496] El Compuesto 67b utilizado en la síntesis de Compuesto de ejemplo 67 se sintetizó mediante el siguiente proceso.

[0497] [Fórmula química 61]



[0498] <Etapa 67-1>

ter-butil (4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (Compuesto 67a)

El compuesto del título se sintetizó a partir de Compuesto 11k obtenido en la Etapa 11-7 y 5-bromo-4-fluoro-1-metilindazol (Compuesto 65a) al realizar una operación similar a la Etapa 1-11 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 590 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,31 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0499] <Etapa 67-2>

Clorhidrato de 1-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)imidazol-2-ona (Compuesto 67b)

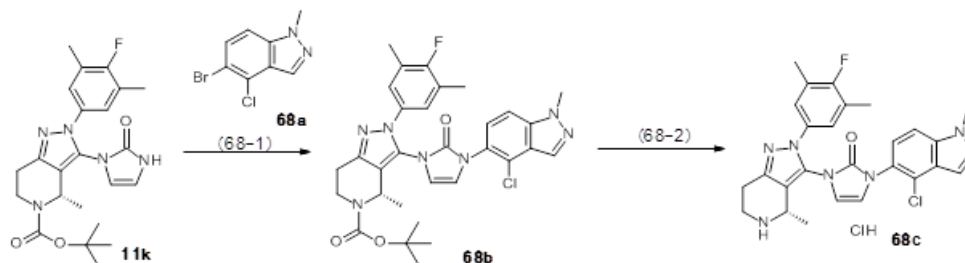
El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 67a obtenido en la Etapa 67-1 al realizar una operación similar a la Etapa 11-8 del Ejemplo 11 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 490 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,80 min (Condición de análisis: SQD-FA05-1).

[0500] El Compuesto 68c utilizado en la síntesis de Compuesto de ejemplo 68 se sintetizó mediante el siguiente proceso.

[0501] [Fórmula química 62]



[0502] <Etapa 68-1>

ter-butil [(4S)-3-[3-(4-cloro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (Compuesto 68b)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 11k obtenido en la Etapa 11-7 y 5-bromo-4-cloro-1-metilindazol (Compuesto 68a) al realizar una operación similar a la Etapa 1-11 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 606 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,34 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0503] <Etapa 68-2>

Clorhidrato de 1-(4-cloro-1-metilindazol-5-il)-3-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-il]imidazol-2-ona (Compuesto 68c)

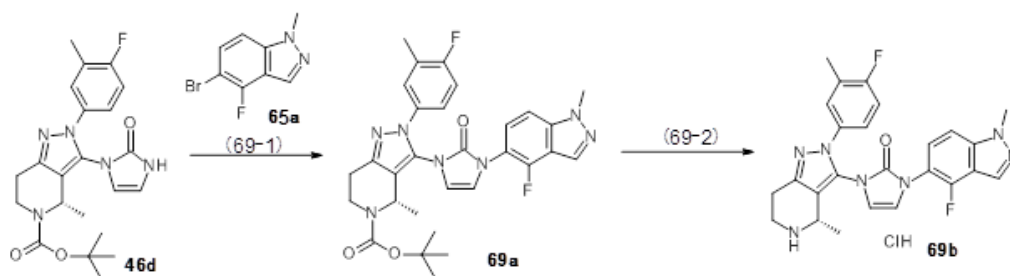
El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 68b obtenido en la Etapa 68-1 al realizar una operación similar a la Etapa 11-8 del Ejemplo 11 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 506 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,83 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0504] El Compuesto 69b utilizado en la síntesis de Compuesto de ejemplo 69 se sintetizó mediante el siguiente proceso.

[0505] [Fórmula química 63]



[0506] <Etapa 69-1>

ter-butil (4S)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (Compuesto 69a)

El compuesto del título se sintetizó a partir de Compuesto 46d obtenido en la Etapa 46-3 y 5-bromo-4-fluoro-1-metilindazol (Compuesto 65a) al realizar una operación similar a la Etapa 1-11 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 576 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,25 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0507] <Etapa 69-2>

Clorhidrato de 1-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-3-[(4S)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-il]imidazol-2-ona (Compuesto 69b)

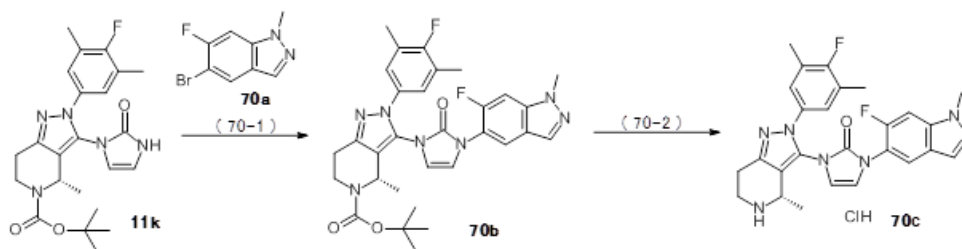
El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 69a obtenido en la Etapa 69-1 al realizar una operación similar a la Etapa 11-8 del Ejemplo 11 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 476 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,77 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0508] El Compuesto 70c utilizado en la síntesis de Compuesto de ejemplo 70 se sintetizó mediante el siguiente proceso.

[0509] [Fórmula química 64]



[0510] <Etapa 70-1>

ter-butil (4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(6-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (Compuesto

70b)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 11k obtenido en la Etapa 11-7 y 5-bromo-6-fluoro-1-metilindazol (Compuesto 70a) al realizar una operación similar a la Etapa 1-11 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 590 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,28 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0511] <Etapa 70-2>

Clorhidrato de 1-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-3-(6-fluoro-1-metilindazol-5-il)imidazol-2-ona (Compuesto 70c)

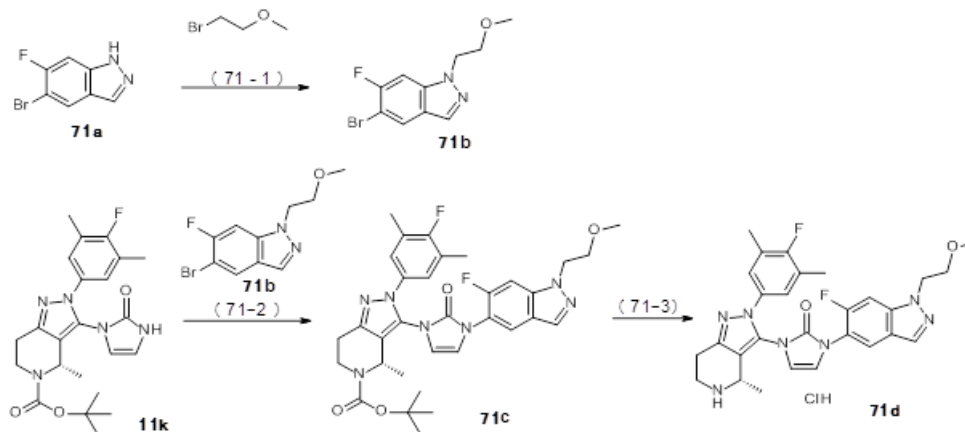
El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 70b obtenido en la Etapa 70-1 al realizar una operación similar a la Etapa 11-8 del Ejemplo 11 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 490 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,81 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0512] El Compuesto 71b utilizado en la síntesis de Compuesto de ejemplo 71 se sintetizó mediante el siguiente proceso.

[0513] [Fórmula química 65]



[0514] <Etapa 71-1>

5-bromo-6-fluoro-1-(2-metoxietil)indazol (Compuesto 71b)

El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-bromo-6-fluoro-1H-indazol (Compuesto 71a) al realizar una operación similar a la Etapa 8-4 del Ejemplo 8 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 273 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,06 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0515] <Etapa 71-2>

ter-butil (4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[6-fluoro-1-(2-metoxietil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato
(Compuesto 71c)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 11k obtenido en la Etapa 11-7 y del Compuesto 71b obtenido en la Etapa 71-1 al realizar una operación similar a la Etapa 1-11 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 634 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,30 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0516] <Etapa 71-3>

Clorhidrato de 1-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-3-[6-fluoro-1-(2-metoxietil)indazol-5-il]imidazol-2-ona (Compuesto 71d)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 71c obtenido en la Etapa 71-2 al realizar una operación similar a la Etapa 11-8 del Ejemplo 11 mediante un reactivo adecuado.

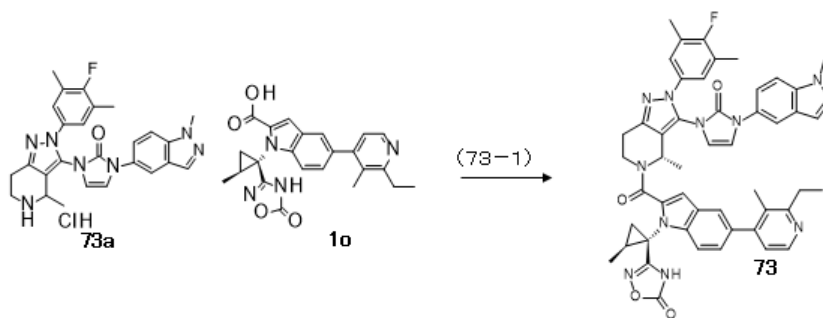
Espectrometría de masas LC/MS: m/z 534 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,83 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0517] <Ejemplo 73> Síntesis de 3-[(1S,2S)-1-[5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (Compuesto 73)

[0518] <Etapa 73-1>

[Fórmula química 66]



[0519] A una solución en DMF (1,5 ml) de una forma racémica (Compuesto 73a, 29,6 mg, 0,058 mmol) sintetizada mediante un método similar al usado en el compuesto obtenido en la Etapa 61-2 y Compuesto 1o (26,8 mg, 0,064 mmol) obtenido en la Etapa 1-9, se agregaron HATU (26,6 mg, 0,070 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (18,1 mg, 0,14 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución

de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua destilada. La capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener un residuo que es una mezcla de estereoisómeros. Los estereoisómeros se separaron mediante HPLC de fase inversa para obtener la Entidad A (14,5 mg, rendimiento 29 %) y la Entidad B (15,5 mg, rendimiento 31 %), que es un Compuesto 73 blanco y sólido del título.

[0520] Condición de separación

Columna: YMC Actus ODS-A, 20×100 mm, 5 µm

Solvente: solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución al 0,1 % de ácido fórmico y acetonitrilo=40/60 (sistema homogéneo)

Velocidad de flujo: 20 ml/min, temperatura ambiente

Entidad A

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 872 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,99 min (Condición del análisis: SMD-FA05-3).

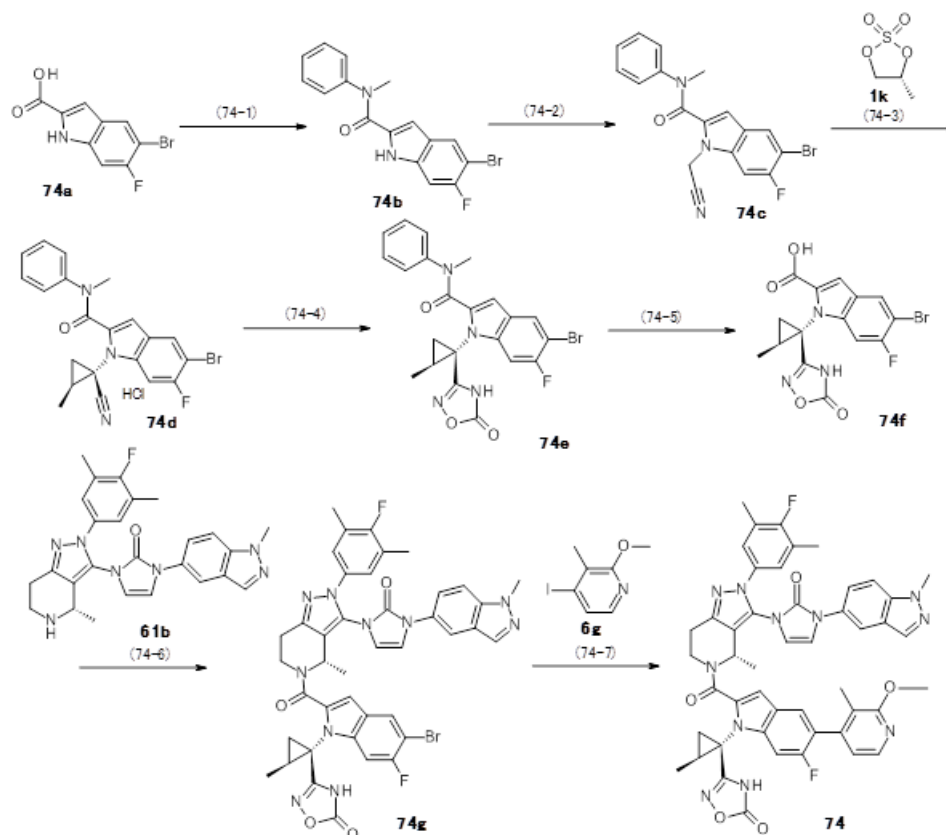
Entidad B (Compuesto 73)

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 872 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,01 min (Condición del análisis: SMD-FA05-3).

[0521] <Ejemplo 74> Síntesis de 3-[(1S,2S)-1-[6-fluoro-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-metoxi-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (Compuesto 74)

[0522] [Fórmula química 67]



[0523] <Etapa 74-1>

5-bromo-6-fluoro-N-metil-N-fenil-1H-indol-2-carboxamida (Compuesto 74b)

El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 5-bromo-6-fluoro-1H-indol-2-carboxílico (Compuesto 74a) al realizar una operación similar a la Etapa 1-10 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 347 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,06 min (Condición de análisis: SMD-TFA05-4).

[0524] <Etapa 74-2>

5-bromo-1-(cianometil)-6-fluoro-N-metil-N-fenilindol-2-carboxamida (Compuesto 74c)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 74b obtenido en la Etapa 74-1 al realizar una operación similar a la Etapa 9-1 del Ejemplo 9 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 386 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,06 min (Condición de análisis: SMD-TFA50-4).

[0525] <Etapa 74-3>

5-bromo-1-[(1S,2S)-1-ciano-2-metilciclopropil]-6-fluoro-N-metil-N-fenilindol-2-carboxamida (Compuesto 74d)

El compuesto del título se sintetizó a partir de Compuesto 74c obtenido en la Etapa 74-2 y 2,2-dióxido de (4R)-4-metil-1,3,2-dioxatolano (Compuesto 1k) al realizar una operación similar a la Etapa 1-6 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 426 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,04 min (Condición de análisis: SMD-FA10-5).

[0526] <Etapa 74-4>

5-bromo-6-fluoro-N-metil-1-[(1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil]-N-fenilindol-2-carboxamida (Compuesto 74e)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 74d obtenido en la Etapa 74-3 al realizar una operación similar a la Etapa 1-8 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 485 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,33 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0527] <Etapa 74-5>

Ácido 5-bromo-6-fluoro-1-[(1S,2S)-2-metil-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil]indol-2-carboxílico (Compuesto 74f)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 74e obtenido en la Etapa 74-4 al realizar una operación similar a la Etapa 6-4 del Ejemplo 6 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 396 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,80 min (Condición de análisis: SQD-FA05-1).

[0528] <Etapa 74-6>

3-[(1S,2S)-1-[5-bromo-6-fluoro-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (Compuesto 74g)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 74f obtenido en la Etapa 74-5 y del Compuesto 61b obtenido en la Etapa 61-2 al realizar una operación similar a la Etapa 1-10 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 849 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,42 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0529] <Etapa 74-7>

3-[(1S,2S)-1-[6-fluoro-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3-(1-

metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-metoxi-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
(Compuesto 74)

El compuesto del título se sintetizó al realizar una operación similar a la Etapa 6-5 del Ejemplo 6 mediante el Compuesto 74g obtenido en la Etapa 74-6 y 4-yodo-2-metoxi-3-metilpiridina (Compuesto 6g), y un reactivo adecuado.

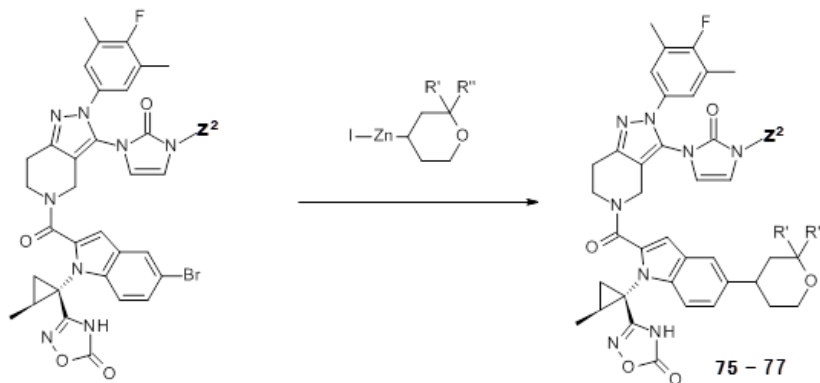
Espectrometría de masas LC/MS: m/z 892 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,48 min (Condición de análisis: SMD-TFA05-1).

[0530] <Ejemplos 75-77>

Se realizó una operación similar a la Etapa 8-1 del Ejemplo 8 mediante un compuesto de bromuro de indol y un derivado de yodo (oxan-4-il) zinc, y un reactivo adecuado para obtener los Compuestos de ejemplo 75 a 77 que se muestran en la Tabla 2-6 mediante la siguiente reacción.

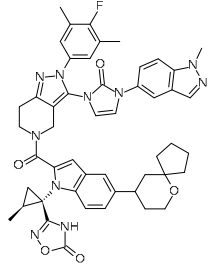
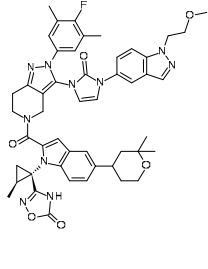
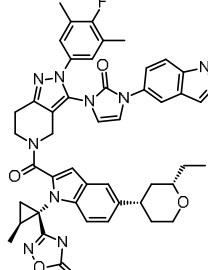
[0531] [Fórmula química 68]



[0532] [Tabla 2-6]

Tabla 2-6. Los Compuestos de ejemplo 75 a 77 obtenidos

N.º de ejemplo	Estructura	Compuesto	Condición de análisis	Tiempo de retención LC/MS (min)	Espectrometría de masas LC/MS (m/z)

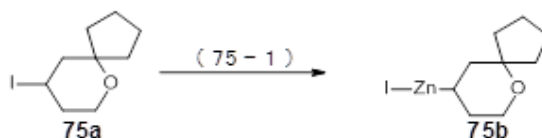
75		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(6-oxaspiro[4,5]decan-9-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-2	1,57	878 ([M+H] ⁺)
76		3-[(1S,2S)-1-[5-(2,2-dimetiloxan-4-il)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[1-(2-metoxietil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-2	1,44	895 ([M+H] ⁺)
77		3-[(1S,2S)-1-[5-[(2S,4S)-(2-etiloxan-4-il)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-2	1,51	851 ([M+H] ⁺)

[0533] El Compuesto 75b utilizado en la síntesis de Compuesto de ejemplo 75 se sintetizó mediante el siguiente proceso.

[0534] <Etapa 75-1>

Yodo(6-oxaspiro[4,5]decan-9-il) zinc (Compuesto 75b)

[0535] [Fórmula química 69]



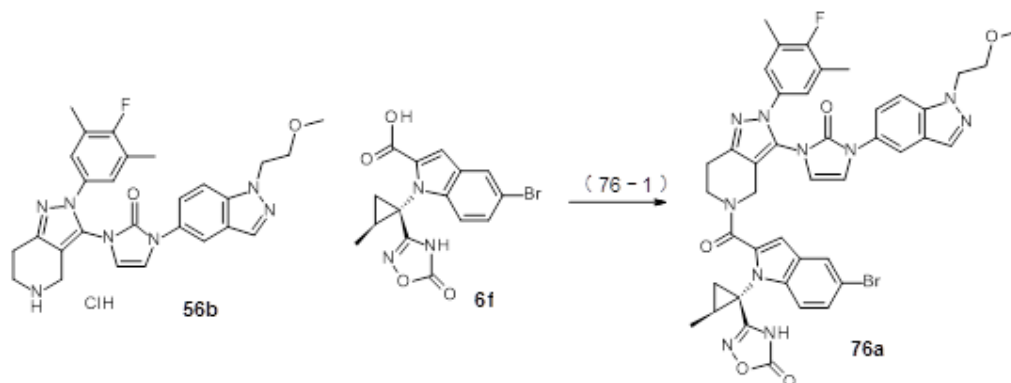
[0536] El compuesto del título se sintetizó a partir de 9-yodo-6-oxaspiro[4,5]decano

(Compuesto 75a) al realizar una operación similar a la Etapa 41-1 del Ejemplo 41 mediante un reactivo adecuado.

[0537] El compuesto se puso directamente en uso en la siguiente etapa.

[0538] El Compuesto 76a utilizado en la síntesis de Compuesto de ejemplo 76 se sintetizó mediante el siguiente proceso.

[0539] [Fórmula química 70]



[0540] <Etapa 76-1>

3-[(1S,2S)-1-[5-bromo-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[1-(2-metoxietil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (Compuesto 76a)

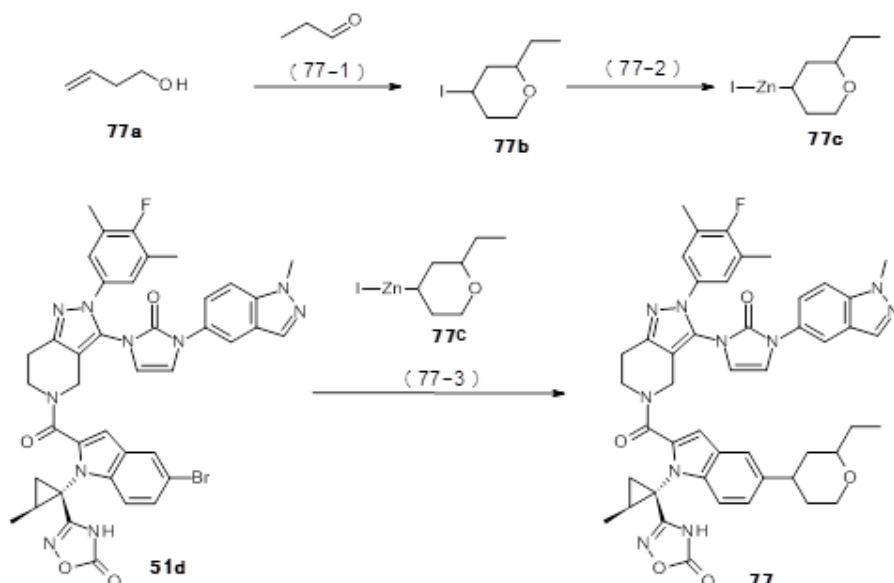
El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 56b obtenido en la Etapa 56-1 y del Compuesto 6f obtenido en la Etapa 6-4 al realizar una operación similar a la Etapa 1-10 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 861 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,45 min (Condición del análisis: SMD-FA05-2).

[0541] <Ejemplo 77>

[Fórmula química 71]



[0542] <Etapa 77-1>

2-etil-4-yodooxano (Compuesto 77b)

A una solución en ácido acético (2,48 ml) de but-3-en-1-ol (0,588 ml, 6,93 mmol), se agregó secuencialmente propionaldehído (0,650 ml, 9,01 mmol) y yoduro de litio (2,78 g, 20,8 mmol), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la extracción se realizó con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa al 10 % de tiosulfato de sodio y solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, luego se secó con sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida (límite inferior: 150 hpa), y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=0:1 a 1:9) para obtener el Compuesto 77b del título como una mezcla diastereomérica similar a un aceite de color amarillo pálido (1,12 g, rendimiento 67 %, sin:anti=1,00:0,45).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

sin δ: 4,31-4,23 (1H, m), 3,90-3,82 (1H, m), 3,44-3,37 (1H, m), 3,21-3,15 (1H, m), 2,37-1,38 (6H, m), 0,92 (3H, t, J=7,4 Hz).

anti δ: 4,87-4,84 (1H, m), 3,90-3,82 (2H, m), 3,70-3,64 (1H, m), 2,37-1,38 (6H, m), 0,94 (3H, t, J=7,6 Hz).

[0543] <Etapa 77-2>

(2-etiloxan-4-il)-yodozinc (Compuesto 77c)

A una solución en DMA (0,25 ml) de zinc (102 mg, 1,56 mmol), se agregó por goteo lentamente una mezcla de cloro(trimetil)silano (0,017 ml, 0,137 mmol) y 1,2-dibromoetano (0,012 ml, 0,137 mmol) en una atmósfera de nitrógeno mientras se

mantenía una temperatura de 65 °C o inferior, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Luego, la solución en DMA (0,625 ml) de Compuesto 77b (300 mg, 1,25 mmol) obtenido en la Etapa 77-1 se agregó por goteo lentamente a la mezcla mientras se mantenía una temperatura de 65 °C o inferior, y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 min para obtener una solución en DMA (0,86M) de una mezcla diastereomérica del Compuesto 77c del título.

[0544] <Etapa 77-3>

3-[(1S,2S)-1-[5-(2-etiloxan-4-il)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (Compuesto 77)

A una solución en DMA (0,163 ml) del Compuesto 51d (40,0 mg, 0,049 mmol) obtenido en la Etapa 51-4, se agregaron acetato de paladio(II) (2,20 mg, 0,00978mmol), y 2- (2-diciclohexilfosfanilfenil)-1-N,1-N,3-N,3-N-tetrametilbencen-1,3-diamina (8,54 mg, 0,020 mmol), y la mezcla se desairó a presión reducida, luego se introdujo nitrógeno en el recipiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Luego, se agregó una solución en DMA (0,86 M, 0,398 ml, 0,342 mmol) de Compuesto 77c obtenida en la Etapa 77-2, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se agregó ácido fórmico a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de fase inversa (acetonitrilo/agua, ácido fórmico al 0,1 %) para obtener la mezcla diastereomérica de tipo sin. La mezcla diastereomérica de tipo sin se separó en estereoisómeros mediante HPLC de fase inversa para obtener una Entidad A amorfa de color blanco (17,4 mg, rendimiento 41 %) y una Entidad B amorfa de color blanco (14,9 mg, rendimiento 37 %), que es el Compuesto 77 del título.

[0545] Condición de separación

Columna: CHIRALCEL OD-RH 5 µm, 4,6 mm×150 mm (Daicel)

Solvente: solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución al 0,1 % de ácido fórmico y acetonitrilo=20/80 (sistema homogéneo)

Velocidad de flujo: 1,0 ml/min, temperatura ambiente

Entidad A

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 851 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de HPLC: 4,99 min. (Condición de separación).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,46 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

Entidad B (Compuesto 77)

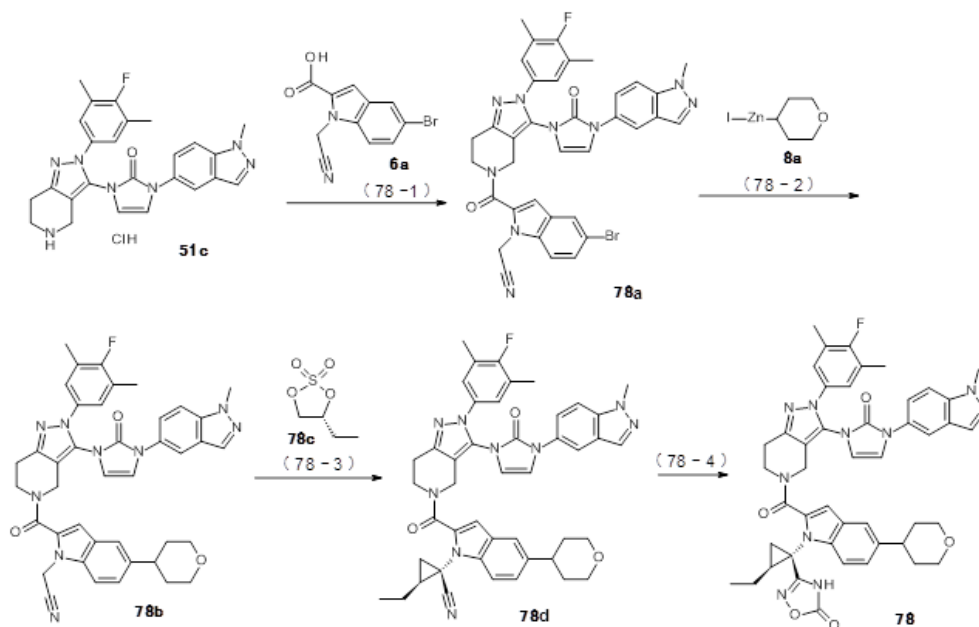
Espectrometría de masas LC/MS: m/z 851 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de HPLC: 6,64 min. (Condición de separación).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,46 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0546] <Ejemplo 78> Síntesis de 3-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]ciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (Compuesto 78)

[0547] [Fórmula química 72]



[0548] <Etapa 78-1>

2-[5-bromo-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]acetonitrilo (Compuesto 78a)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 51c obtenido en la Etapa 51-3 y ácido 5-bromo-1-(cianometil)indol-2-carboxílico (Compuesto 6a) al realizar una operación similar a la Etapa 1-10 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 718 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,30 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0549] <Etapa 78-2>

2-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]acetonitrilo (Compuesto 78b)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 78a obtenido en la Etapa 78-1 y yoduro de (tetrahidro-2H-piran-4-il)zinc (II) (Compuesto 8a) al realizar una operación similar a la Etapa 8-1 del Ejemplo 8 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 724 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,21 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0550] <Etapa 78-3>

(1S,2S)-2-etil-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]ciclopropano-1-carbonitrilo (Compuesto 78d)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 78b obtenido en la Etapa 78-2 al realizar una operación similar a la Etapa 1-6 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 778 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,27 min (Condición de análisis: SMD-FA05-RP).

[0551] <Etapa 78-4>

3-[(1S,2S)-2-etil-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]ciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (Compuesto 78)

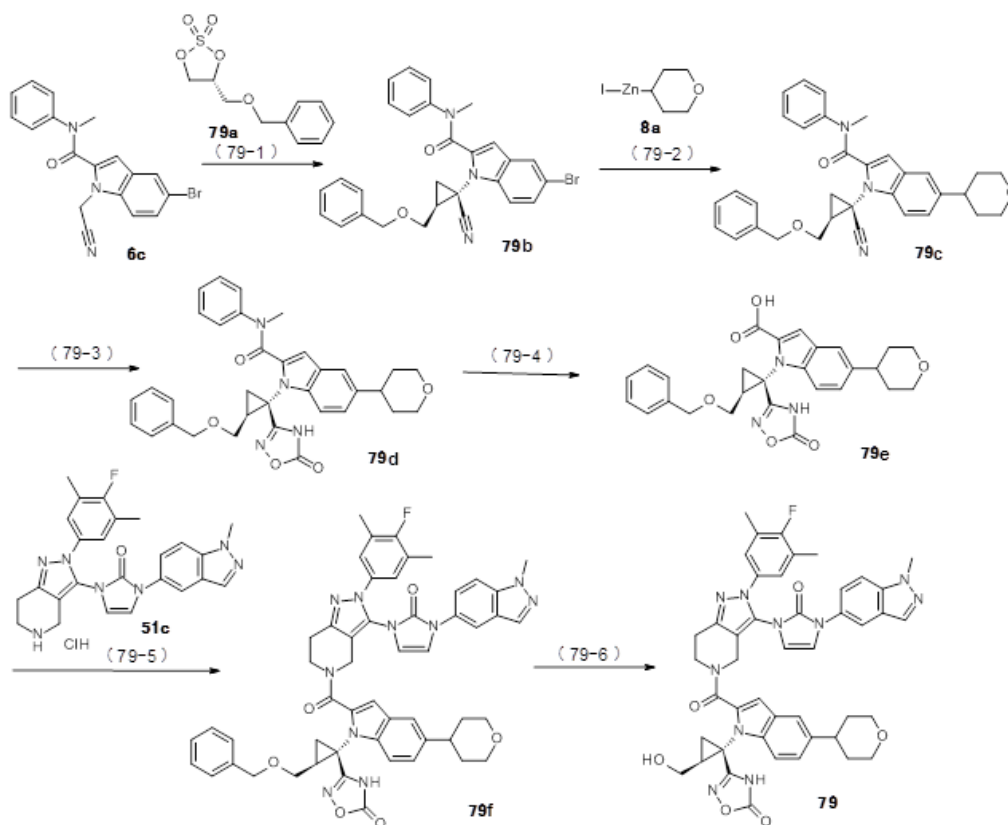
El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 78d obtenido en la Etapa 78-2 al realizar una operación similar a la Etapa 1-8 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 837 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,39 min (Condición de análisis: SMD-TFA05-2).

[0552] <Ejemplo 79> Síntesis de 3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-(hidroximetil)ciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (Compuesto 79)

[0553] [Fórmula química 73]



[0554] <Etapa 79-1>

5-bromo-1-[(1S,2S)-1-ciano-2-(fenilmetoximetil)ciclopropil]-N-metil-N-fenilindol-2-carboxamida (Compuesto 79b)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 6c obtenido en la Etapa 6-1 y 2,2-dióxido de (4R)-4-(fenilmetoximetil)-1,3,2-dioxatolano (Compuesto 79a) al realizar una operación similar a la Etapa 1-6 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 514 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,48 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0555] <Etapa 79-2>

1-[(1S,2S)-1-ciano-2-(fenilmetoximetil)ciclopropil]-N-metil-5-(oxan-4-il)-N-fenilindol-2-carboxamida (Compuesto 79c)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 79b obtenido en la Etapa 79-1 y yoduro de (tetrahidro-2H-piran-4-il)zinc (II) (Compuesto 8a) al realizar una operación similar a la Etapa 8-1 del Ejemplo 8 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 520 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,37 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0556] <Etapa 79-3>

N-metil-5-(oxan-4-il)-1-[(1S,2S)-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(fenilmetoximetil)ciclopropil]-N-fenilindol-2-carboxamida (Compuesto 79d)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 79c obtenido en la Etapa 79-2 al realizar una operación similar a la Etapa 1-8 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 579 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,37 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0557] <Etapa 79-4>

Ácido 5-(oxan-4-il)-1-[(1S,2S)-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(fenilmetoximetil)ciclopropil]indol-2-carboxílico (Compuesto 79e)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 79d obtenido en la Etapa 79-3 al realizar una operación similar a la Etapa 6-4 del Ejemplo 6 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 490 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,12 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0558] <Etapa 79-5>

3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-(fenilmetoximetil)ciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (Compuesto 79f)

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 79e obtenido en la Etapa 79-4 y del Compuesto 51c obtenido en la Etapa 51-3 al realizar una operación similar a la Etapa 1-10 del Ejemplo 1 mediante un reactivo adecuado.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 929 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,41 min (Condición del análisis: SMD-FA05-1).

[0559] <Etapa 79-6>

3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-(hidroximetil)ciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (Compuesto 79g)

La solución en diclorometano (0,762 ml) del Compuesto 79f (35,4 mg, 0,0381mmol) obtenido en la Etapa 79-5 se enfrió hasta 0 °C, y se agregó lentamente una solución en hexano (0,191 ml, 0,191 mmol) de tricloruro de boro 1M. La solución de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 105 min., y luego se agregó una solución saturada de carbonato ácido de sodio a la solución de reacción, y la capa de agua se sometió a extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó

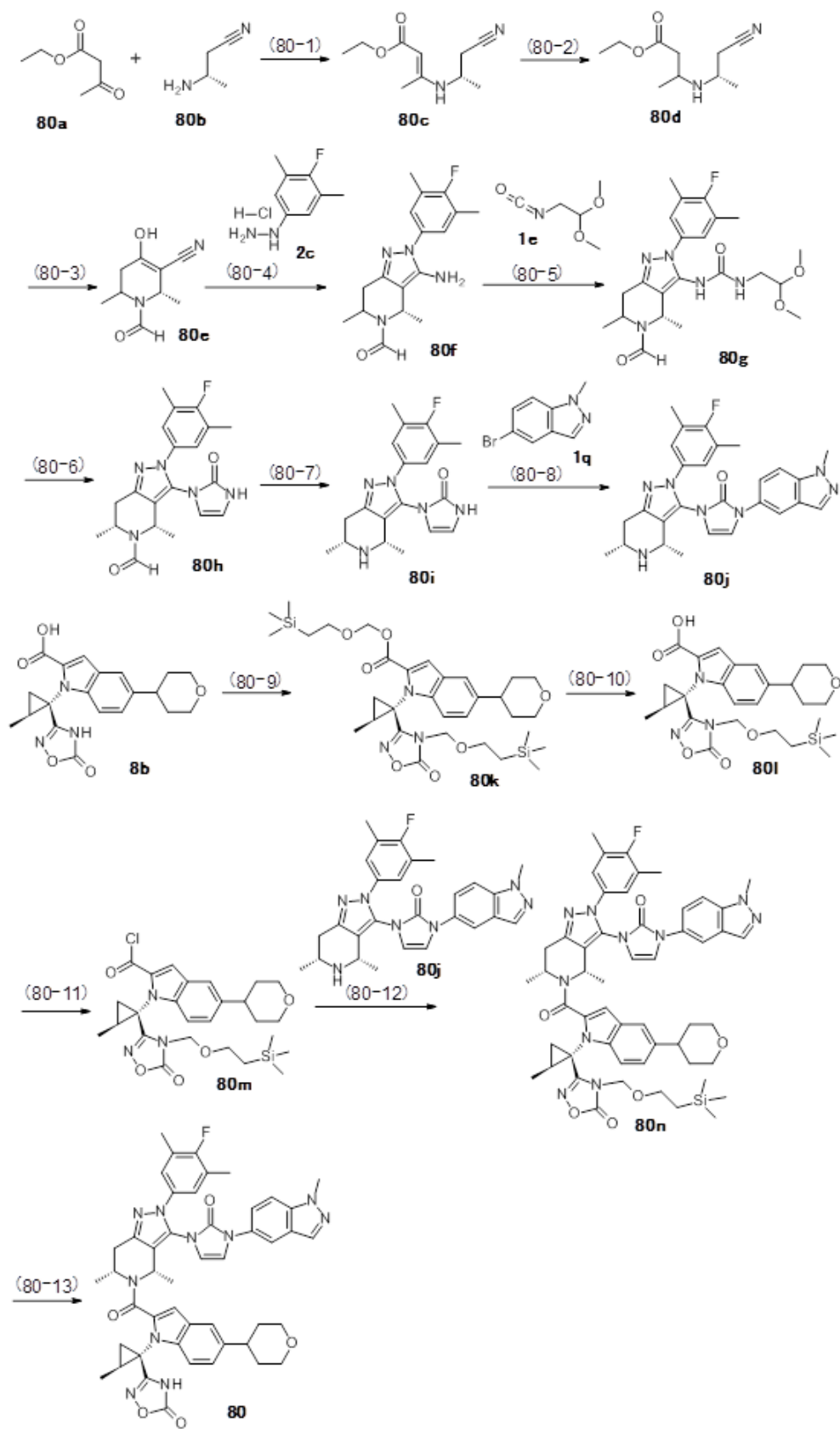
con salmuera y se secó con sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo/agua, ácido fórmico al 0,1 %) para obtener el compuesto del título (18,5 mg, rendimiento del 50 %).

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 839 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,20 min (Condición de análisis: SMD-TFA05-1).

[0560] <Ejemplo 80> Síntesis de 3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S,6R)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4,6-dimetil-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
(Compuesto 80)

[0561] [Fórmula química 74]



[0562] <Etapa 80-1>

Etil (E)-3-[[[(2S)-1-cianopropan-2-il]amino]but-2-enoato (Compuesto 80c)

A una solución en acetonitrilo (50 ml) de (3S)-3-aminobutanonitrilo (Compuesto 80b, 7,0 g, 83,2 mmol) y yodo (2,12 g, 8,35 mmol), se agregó etil 3-oxobutanoato (Compuesto 80a, 13 g, 99,9 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el solvente se eliminó por evaporación, y luego el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=1:0 a 3:2) para obtener el Compuesto 80c del título (9,5 g, rendimiento del 58 %) como un material similar al aceite amarillo.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 197 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,86 min (Condición de análisis: SMD-FA10-1).

[0563] <Etapa 80-2>

Etil 3-[[[(2S)-1-cianopropan-2-il]amino]butanoato (Compuesto 80d)

A una solución en diclorometano (200 ml) del Compuesto 80c (10g, 51,0 mmol) obtenido en la Etapa 80-1 y triacetoxiborohidruro de sodio (43,3 g, 204 mmol), se agregó ácido acético (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregaron agua y ácido acético a la solución de reacción, y el pH se ajustó a 5, y luego la capa de agua se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=1:0 a 1:4) para obtener el Compuesto 80d del título (5,5 g, rendimiento del 54 %) como un material similar al aceite amarillo.

Tiempo de retención de LC/MS: 0,83 min (Condición de análisis: SMD-FA10-4).

[0564] <Etapa 80-3>

(6S)-1-formil-4-hidroxi-2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 80e)

Una solución en tolueno (5 ml) del Compuesto 80d (1,0 g, 5,04 mmol) obtenido en la Etapa 80-2, se agregó por goteo lentamente a 80 °C a una solución en tolueno (10 ml) de ter-butóxido de potasio (680 mg, 6,06 mmol). Después de que la solución se agitó a 80 °C durante 1 h, la solución se enfrió a temperatura ambiente para obtener a solución en tolueno de (6S)-4-hidroxi-2,6-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-5-carbonitrilo.

[0565] Una solución en tolueno (5 ml) de anhídrido acético (12,1 g, 118 mmol) se agregó por goteo lentamente a ácido fórmico (7,26 g) a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego la solución en tolueno de (6S)-4-hidroxi-2,6-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-5-

carbonitrilo que se había preparado se agregó por goteo lentamente. Después de que la solución de reacción se agitó a 110 °C durante 16 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para eliminar el solvente por evaporación, y una mezcla (1,3 g) que contenía el Compuesto 80e del título se obtuvo como un material similar al aceite.

[0566] <Etapa 80-4>

(4S)-3-amino-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbaldehído (Compuesto 80f)

La solución en etanol (30 ml) del Compuesto 80e (1,30 g, 7,21 mmol) obtenido en la Etapa 80-3 y clorhidrato de (4-fluoro-3,5-dimetilfenil)hidrazina (Compuesto 2c, 690 mg, 3,62 mmol) se calentó hasta 75 °C y se agitó durante 16 h. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano /metanol=1:0 a 9:1), y el Compuesto 80f del título (2 etapas a partir de la Etapa 80-3, 800 mg, rendimiento del 35 %) se obtuvo como un sólido amarillo.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 317 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,79 min (Condición de análisis: SMD-FA10-3).

[0567] <Etapa 80-5>

1-(2,2-dimetoxietil)-3-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-5-formil-4,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]urea (Compuesto 80g)

2,2-dimetoxietan-1-amina (1,14 g, 10,8 mmol) se agregó a 0 °C a una solución en DMA (50 ml) de N,N'-carbodiimidazol (1,63 g, 10,1 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 min. A la solución se agregó secuencialmente ter-butóxido de potasio (5,62 g, 50,1 mmol) y Compuesto 80f (2,64 g, 8,34 mmol) obtenido en la Etapa 80-4. Después de que la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h., se agregó agua, y la capa de agua se sometió a extracción con acetato de etilo. Después de que la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el Compuesto 80g del título (2,80 g, rendimiento del 75 %) como un material similar al aceite marrón.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 448 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,84 min (Condición de análisis: SMD-FA10-2).

[0568] <Etapa 80-6>

(4S,6R)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4,6-dimetil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbaldehído (Compuesto 80h)

Una solución en DMF (30 ml) del Compuesto 80g (2,50 g, 5,59 mmol) obtenido

en la Etapa 80-5 y ácido 4-metilbencensulfónico (1,06 g, 6,16 mmol) se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 2 h. Después de que la solución se enfrió a temperatura ambiente, se agregó agua, y la capa de agua se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=1:0 a 3:1), para obtener la mezcla diastereomérica (480 mg) que contenía el compuesto del título (Compuesto 80h) como un sólido blanco.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 384 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,64 min (Condición de análisis: SMD-TFA05-6).

[0569] La mezcla diastereomérica (480 mg, 5,59 mmol) que contenía el compuesto del título (Compuesto 80h: (4S,6R)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4,6-dimetil-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbaldehído) se separó en estereoisómeros mediante SFC para obtener la Entidad A (155 mg, rendimiento del 7,0 %) que es el Compuesto 80h del título y la Entidad B (270 mg, rendimiento del 12 %).

[0570] Condición de separación mediante SFC

Columna: CHIRALPAK AD-H, 50×500 mm, 3 µm (Daicel)

Solvente: dióxido de carbono supercrítico/etanol=70:30 (sistema homogéneo)

Velocidad de flujo: 150 ml/min., 35 °C

Longitud de onda detectada: 254 nm

Entidad A (Compuesto 80h)

Tiempo de retención de SFC: 4,07 min.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 384 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 2,15 min (Condición de análisis: SMD-FA1060-1).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ: 10,35 (1H, s), 8,24 (1H, s), 7,11 (2H, d, J=6,3 Hz), 6,60-6,58 (2H, m), 5,21-5,14 (1H, m), 4,46-4,21 (1H, m), 2,96-2,89 (1H, m), 2,74-2,68 (1H, m), 2,20 (6H, s), 1,27-1,13 (6H, m).

[0571] Nótese que se determinó que el Compuesto 80h era el isómero R del resultado obtenido mediante 2D-NOESY y que la configuración estérica de este es una configuración cis.

Entidad B

Tiempo de retención de SFC: 5,60 min.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 384 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 2,16 min (Condición de análisis: SMD-FA1060-1).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ: 10,35 (1H, s), 8,31 (1H, s), 7,08 (2H, d, J=6,3 Hz), 6,61-6,54 (2H, m), 5,39 (1H, q, J=6,9 Hz), 3,89-3,84 (1H, m), 2,90 (1H, dd, J=3,3, 15,6 Hz), 2,59-2,51 (1H, m), 2,20 (6H, d, J=2,1 Hz), 1,55 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,18 (3H, d, J=6,6 Hz).

[0572] <Etapa 80-7>

3-[(4S,6R)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-1H-imidazol-2-ona (Compuesto 80i)

Una solución de hidróxido de sodio 5M (0,261 ml) se agregó a una solución en etanol (1,0 ml) del Compuesto 80h (100 mg, 0,261 mmol) obtenido en la Etapa 80-6, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 h. Después de que la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 60 h, se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo para sintetizar el Compuesto 80i del título (79 %, 73 mg) como un sólido blanco.

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 356 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,44 min (Condición de análisis: SQD-FA05-2).

[0573] <Etapa 80-8>

1-[(4S,6R)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-3-(1-metilindazol-5-il)imidazol-2-ona (Compuesto 80j)

Se agregó yoduro de cobre (I) (4,02 mg, 0,021 mmol) a temperatura ambiente a una suspensión en N-metilpiperazina (0,188 ml) de Compuesto 80i (15 mg, 0,042 mmol) obtenido en la Etapa 80-7, 5-bromo-1-metilindazol (Compuesto 1q, 10,7 mg, 0,051 mmol), (1S,2S)-1-N,2-N-dimetilciclohexano-1,2-diamina (6,00 mg, 0,042 mmol), y carbonato de potasio (17,5 mg, 0,127 mmol), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 130 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de fase inversa (acetonitrilo/agua, ácido fórmico al 0,1 %) y se concentró a presión reducida. Se agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio al residuo, y la extracción se realizó con acetato de etilo, y luego la capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener el Compuesto 80j del título (17,4 mg, rendimiento 85 %).

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 486 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 0,51 min (Condición de análisis: SQD-FA05-2).

[0574] <Etapa 80-9>

2-trimetilsililetoximetil 5-(oxan-4-il)-1-[(1S,2S)-2-[5-oxo-4- (2-

trimetilsililetoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilciclopropil]indol-2-carboxilato
(Compuesto 80k)

A una solución en DMF (2,6 ml) de Compuesto 8b (100 mg, 0,261 mmol) obtenido en la Etapa 8-1, se agregó 55 % en peso de hidruro de sodio (34,1 mg, 0,782 mmol) y 2- (trimetilsilil)etoximetilcloruro (0,116 ml, 0,652 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó una solución saturada de cloruro de amonio, y la extracción se realizó con acetato de etilo. Luego, el residuo obtenido después de la concentración se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (acetato de etilo/hexano) para obtener el Compuesto 80k del título (147 mg, rendimiento 88 %) como un material similar a una goma de color amarillo.

Tiempo de retención de LC/MS: 1,21 min (Condición de análisis: SQD-FA05-2).

[0575] <Etapa 80-10>

Ácido 5-(oxan-4-il)-1-[(1S,2S)-1-[5-oxo-4-(2-trimetilsililetoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilciclopropil]indol-2-carboxílico (80l)

A una solución en diclorometano (2,3 ml) del Compuesto 80k (147 mg, 0,228 mmol) obtenido en la Etapa 80-9, se agregó un complejo de bromuro de magnesio/dietiléter (295 mg, 1,14 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 6,5 h. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min, y luego se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Luego, la extracción se realizó con acetato de etilo, y el producto resultante se concentró, y luego el residuo se diluyó con DMSO y agua, y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (acetonitrilo/agua, ácido fórmico al 0,1 %) para sintetizar el Compuesto 80l del título (60 mg, rendimiento 51 %).

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 512 ([M-H]).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,03 min (Condición de análisis: SQD-FA05-2).

[0576] <Etapa 80-11>

5-(oxan-4-il)-1-[(1S,2S)-2-[5-oxo-4-(2-trimetilsililetoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metilciclopropil]indol-2-carbonilcloruro (Compuesto 80m)

A una solución en acetonitrilo (0,36 ml) del Compuesto 80l (18 mg, 0,036 mmol) obtenido en la Etapa 80-10, se agregó 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (0,0057 mg, 0,043 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y luego se concentró para obtener un producto crudo del Compuesto 80m del título. Este compuesto se puso directamente en uso en la siguiente etapa.

[0577] <Etapa 80-12>

3-[(1S,2S)-2-[2-[(4S,6R)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4,6-dimetil-3-[3-(1-

metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4-(2-trimetilsililetoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-ona (Compuesto 80n)

El Compuesto 80m obtenido en la Etapa 80-11 se disolvió en THF (0,717 ml), y se agregaron el Compuesto 80j (19,1 mg, 0,036 mmol) obtenido en la Etapa 80-8 y N,N-diisopropiletilamina (0,0188 ml, 0,108 mmol) a la solución, luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 h, y luego se agregaron metanol y ácido fórmico. La mezcla se concentró, y el residuo se diluyó con DMSO y agua, y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo/agua, ácido fórmico al 0,1 %) para sintetizar el Compuesto 80n del título (32 mg, rendimiento 91 %).

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 982 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,12 min (Condición de análisis: SQD-FA50-1).
[0578] <Etapa 80-13>

3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S,6R)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4,6-dimetil-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (Compuesto 80)

A una solución en THF (0,326 ml) del Compuesto 80n (32 mg, 0,033 mmol) obtenido en la Etapa 80-12, se agregaron ácido acético (0,0019 ml, 0,033 mmol) y una solución en THF (0,065 ml, 0,065 mmol) de fluoruro de tetrabutilamonio 1M, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 66 h. Se agregaron ácido acético (0,0019 ml, 0,033 mmol) y una solución en THF (0,065 ml, 0,065 mmol) de fluoruro de tetrabutilamonio 1M, y la mezcla se agitó durante 23,5 h. Además, se agregó una solución en THF (0,065 ml, 0,065 mmol) de fluoruro de tetrabutilamonio 1M, luego la mezcla se agitó durante 7 h, y luego se agregó ácido fórmico. Después de la concentración, la mezcla se diluyó con DMSO y agua, y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo/agua, ácido fórmico al 0,1 %) para sintetizar el Compuesto 80 del título (18 mg, rendimiento del 65 %).

Espectrometría de masas LC/MS: m/z 851 ([M+H]⁺).

Tiempo de retención de LC/MS: 1,42 min (Condición de análisis: SMD-TFA05-1).

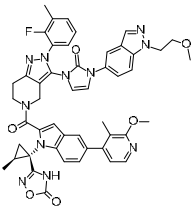
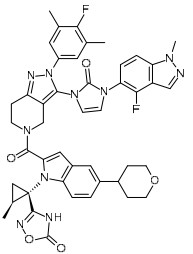
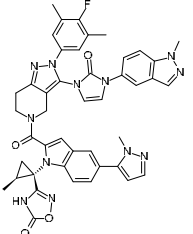
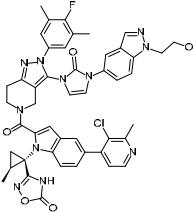
[0579] Los Compuestos de ejemplo 101 a 159 que se muestran en la Tabla 2-7 a continuación se obtuvieron de manera similar a los Ejemplos 1 a 80.

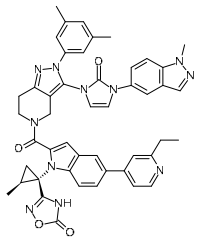
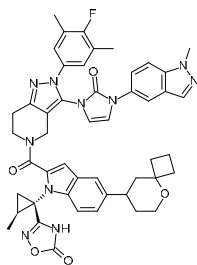
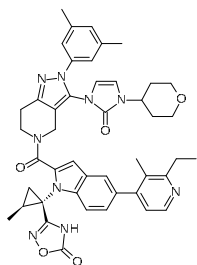
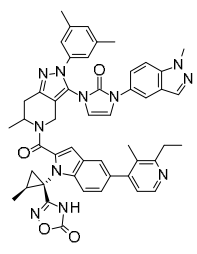
[0580] [Tabla 2-7]

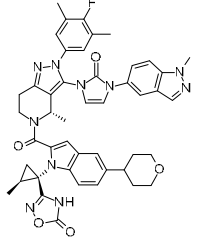
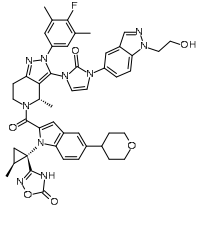
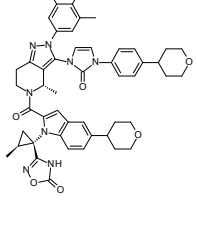
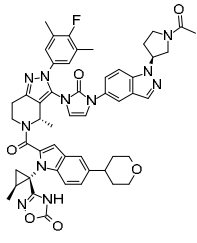
Tabla 2-7. Los Compuestos de ejemplo 101 a 159 obtenidos

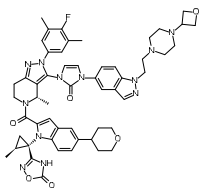
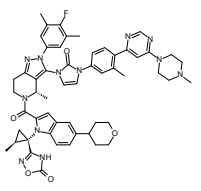
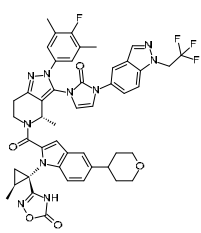
N.º de ejemplo	Estructura	Compuesto	Condición de análisis	Tiempo de retención LC/MS (min)	Espectrometría de masas LC/MS (m/z)
101		3-[(1S,2S)-1-[5-(2- etil-3-metilpiridin-4- il)-2-[2-(4-fluoro-3,5- dimetilfenil)-3-[3-[1- (2- metoxietil)indazol-5- il]-2-oxoimidazol-1- il]-6,7-dihidro-4H- pirazolo[4,3- c]piridin-5- carbonil]indol-1-il]- 2-metilciclopropil]- 4H-1,2,4-oxadiazol- 5-ona	SMD- TFA05-3	1,16	902 ([M+H] ⁺)
102		3-[(1S,2S)-1-[5-(2- etil-3-metilpiridin-4- il)-2-[2-(4-fluoro-3,5- dimetilfenil)-3-[3-[4- (1-hidroxi-2- metilpropan-2-il)oxi- 3-metoxifenil]-2- oxoimidazol-1-il]- 6,7-dihidro-4H- pirazolo[4,3- c]piridin-5- carbonil]indol-1-il]- 2-metilciclopropil]- 4H-1,2,4-oxadiazol- 5-ona	SMD- TFA05-3	1,17	922 ([M+H] ⁺)
103		3-[(1S,2S)-1-[5-(2- etil-3-metilpiridin-4- il)-2-[2-(3-fluoro-5- metilfenil)-3-(3- isoquinolin-6-il-2- oxoimidazol-1-il)- 6,7-dihidro-4H- pirazolo[4,3- c]piridin-5- carbonil]indol-1-il]- 2-metilciclopropil]- 4H-1,2,4-oxadiazol- 5-ona	SMD- TFA05-3	0,96	841 ([M+H] ⁺)

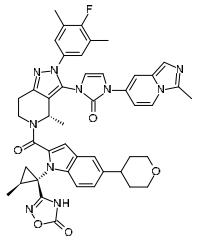
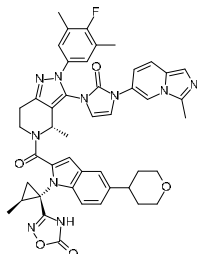
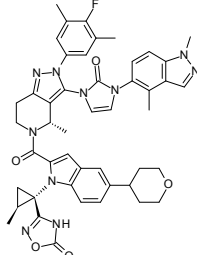
104		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-3	1,20	875 ([M+H] ⁺)
105		3-[(1S,2S)-1-[2-[3-[3-(1,3-dimetil-2-oxoquinolin-6-il)-2-oxoimidazol-1-il]-2-(3-metilfenil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-3	1,16	867 ([M+H] ⁺)
106		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-3	0,86	841 ([M+H] ⁺)
107		3-[(1S,2S)-1-[5-(2,3-dimetilpiridin-4-il)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metil-2-oxoquinolin-6-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-3	1,09	871 ([M+H] ⁺)

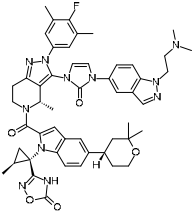
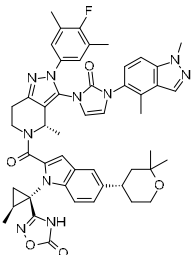
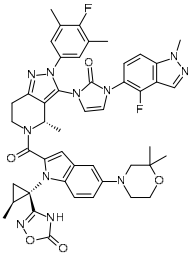
108		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(2-fluoro-3-metilfenil)-3-[3-[1-(2-metoxietil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-metoxi-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-3	1,38	890 ([M+H] ⁺)
109		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,34	841 ([M+H] ⁺)
110		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-metilpirazol-3-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-3	1,30	820 ([M+H] ⁺)
111		3-[(1S,2S)-1-[5-(3-cloro-2-metilpiridin-4-il)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[1-(2-metoxietil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-3	1,24	908 ([M+H] ⁺)

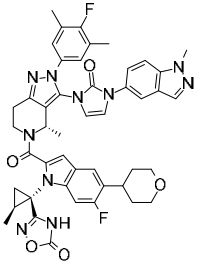
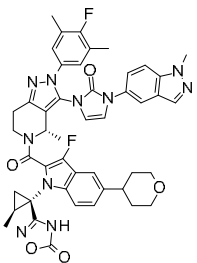
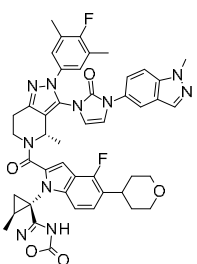
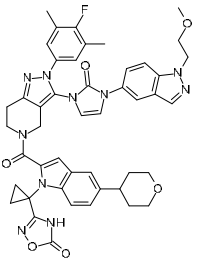
112		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-etilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-FA05-3	0,95	826 ([M+H] ⁺)
113		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(5-oxaespiro[3,5]nonan-8-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-2	1,47	863 ([M+H] ⁺)
114		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-dimetilfenil)-3-[3-(oxan-4-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-3	1,07	795 ([M+H] ⁺)
115		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-dimetilfenil)-6-metil-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-3	1,17	854 ([M+H] ⁺)

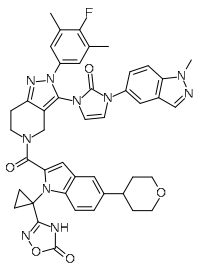
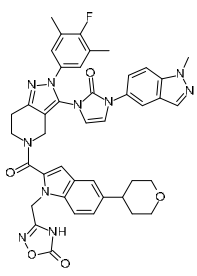
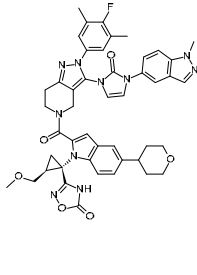
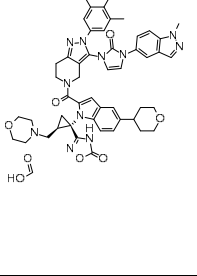
116		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-2	1,39	837 ([M+H] ⁺)
117		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[1-(2-hidroxi-etil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,27	867 ([M+H] ⁺)
118		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[4-(oxan-4-il)fenil]-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,49	867 ([M+H] ⁺)
119		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-[1-[(3S)-1-acetilpirrolidin-3-il]indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,29	934 ([M+H] ⁺)

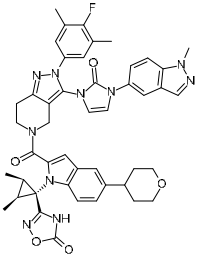
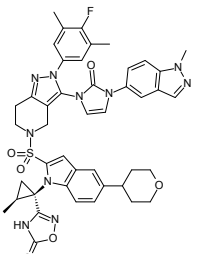
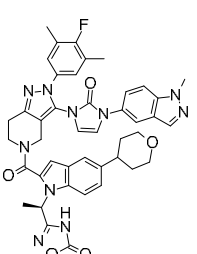
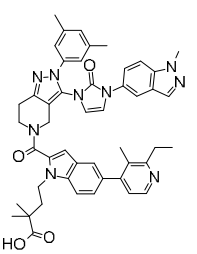
120		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3-[1-[2-[4-(oxetan-3-il)]piperazin-1-il]etil]indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,08	992 ([M+H] ⁺)
121		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3-metil-4-[6-(4-metilpiperazin-1-il)]pirimidin-4-il]fenil]-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	0,96	973 ([M+H] ⁺)
122		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[2-oxo-3-[1-(2,2,2-trifluoroetil)indazol-5-il]imidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,45	905 ([M+H] ⁺)

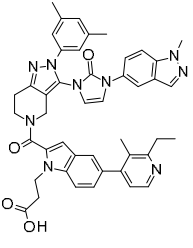
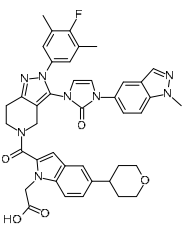
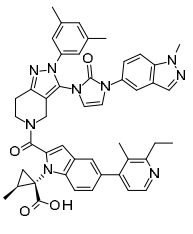
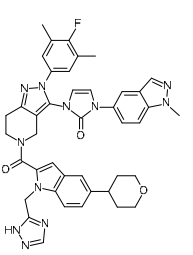
123		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3-(3-metilimidazo[1,5-a]piridin-7-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,07	837 ([M+H] ⁺)
124		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3-(3-metilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,07	837 ([M+H] ⁺)
125		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-(1,4-dimetilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,37	851 ([M+H] ⁺)

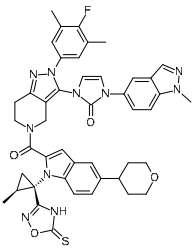
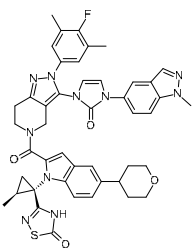
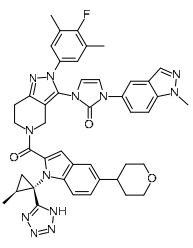
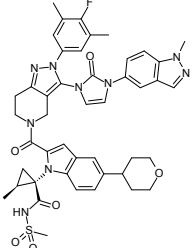
126		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-[1-[2-(dimetilamino)etil]indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,15	922 ([M+H] ⁺)
127		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-(1,4-dimetilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,44	879 ([M+H] ⁺)
128		3-[(1S,2S)-1-[5-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,30	884 ([M+H] ⁺)

129		3-[(1S,2S)-1-[6-fluoro-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,38	855 ([M+H] ⁺)
130		3-[(1S,2S)-1-[3-fluoro-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,40	855 ([M+H] ⁺)
131		3-[(1S,2S)-1-[4-fluoro-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,38	855 ([M+H] ⁺)
132		3-[1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-[1-(2-metoxietil)indazol-5-il]-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]ciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-2	1,28	853 ([M+H] ⁺)

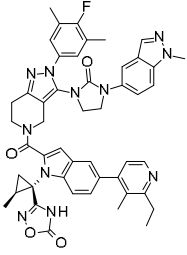
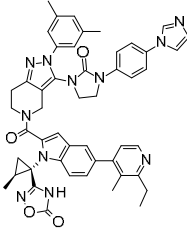
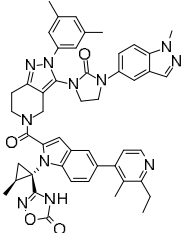
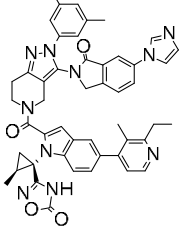
133		3-[1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]ciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-2	1,26	809 ([M+H] ⁺)
134		3-[[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]metil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-2	1,18	783 ([M+H] ⁺)
135		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-(metoximetil)ciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-2	1,30	853 ([M+H] ⁺)
136		3-[(1S,2R)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-(morfolin-4-ilmetil)ciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona; ácido fórmico	SMD-TFA05-1	1,04	908 ([M+H] ⁺)

137		3-[(2S,3R)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2,3-dimetilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-2	1,39	837 ([M+H] ⁺)
138		3-[(1R,2S)-1-[2-[[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]sulfonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	1,28	859 ([M+H] ⁺)
139		3-[(1R)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]etil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-2	1,28	797 ([M+H] ⁺)
140		Ácido 4-[2-[2-(3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2,2-dimetilbutanoico	SMD-FA05-3	0,90	816 ([M+H] ⁺)

141		Ácido 3-[2-[2-(3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]propanoico	SMD-TFA05-3	1,02	774 ([M+H] ⁺)
142		Ácido 2-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]acético	SMD-TFA05-2	1,21	743 ([M+H] ⁺)
143		Ácido (1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropan-1-carboxílico	SMD-TFA05-3	1,08	800 ([M+H] ⁺)
144		1-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-5-[5-(oxan-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-5-ilmetil)indol-2-carbonil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-3-(1-metilindazol-5-il)imidazol-2-ona	SMD-TFA05-1	1,10	766 ([M+H] ⁺)

145		1-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-5-[1-[(1S,2S)-2-metil-1-(5-sulfaniliden-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropil]-5-(oxan-4-il)indol-2-carbonil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-3-(1-metilindazol-5-il)imidazol-2-ona	SMD-TFA05-2	1,45	839 ([M+H] ⁺)
146		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-tiadiazol-5-ona	SMD-TFA05-2	1,46	839 ([M+H] ⁺)
147		1-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-5-[1-[(1S,2S)-2-metil-1-(1H-tetrazol-5-il)ciclopropil]-5-(oxan-4-il)indol-2-carbonil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-3-(1-metilindazol-5-il)imidazol-2-ona	SMD-TFA05-2	1,26	807 ([M+H] ⁺)
148		(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metil-N-metilsulfonilciclopropan-1-carboxamida	SMD-TFA05-1	1,31	860 ([M+H] ⁺)

149		3-[(1S,2S)-1-[2-[[[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]metil]-5-(oxan-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-2	1,17	823 ([M+H] ⁺)
150		Ácido 2-[2-[3-[3-(ciclohexilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-2-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2,3-dimetilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilpropanoico	SMD-TFA05-3	1,13	714 ([M+H] ⁺)
151		3-[2-[2-[3-[3-(ciclohexilmetil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-2-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2,3-dimetilpiridin-4-il)indol-1-il]propan-2-il]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-3	1,10	755 ([M+H] ⁺)
152		3-[(1S,2S)-1-[2-[3-[3-(2,2-dimetilpropil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-2-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-3	1,11	754 ([M+H] ⁺)

153		3-[(1S,2S)-1-[5-(2-ethyl-3-metilpiridin-4-il)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-3	1,15	860 ([M+H] ⁺)
154		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-imidazol-1-ilfenil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-1	0,86	854 ([M+H] ⁺)
155		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-dimetilfenil)-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazolidin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-3	1,14	842 ([M+H] ⁺)
156		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-dimetilfenil)-3-(5-imidazol-1-il-3-oxo-1H-isindol-2-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-FA05-3	0,79	825 ([M+H] ⁺)

157		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-dimetilfenil)-3-[N,3-dimetil-4-(3-propan-2-il-1,2,4-triazol-4-il)anilino]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]-5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-3	1,10	856 ([M+H] ⁺)
158		3-[(1S,2S)-1-[5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[N-metil-4-(2-propan-2-ilimidazol-1-il)anilino]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-TFA05-3	1,05	859 ([M+H] ⁺)
159		3-[(1S,2S)-1-[5-(2-etil-3-metilpiridin-4-il)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[4-(3-propan-2-il-1,2,4-triazol-4-il)anilino]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona	SMD-FA05-3	0,91	846 ([M+H] ⁺)

[0581] <Ejemplo 160> Preparación de cristal de sal de monosodio hidrato del Compuesto 1

Se agregó acetonitrilo (3,02 ml) a 3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (Compuesto 1, 1005,5 mg) obtenido en el Ejemplo 1 para disolver el compuesto a temperatura ambiente. Se agregaron una solución acuosa de hidróxido de sodio 5M (0,495 ml) y cristales de siembra de sal de sodio hidrato del Compuesto 1 a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. También se agregó ter-butilmetiléter (3,02 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante

1 h, y luego se agregó ter-butilmetiléter (9,05 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h para obtener cristales de sal de sodio hidrato del compuesto del título (1007,0 mg) como cristales en polvo (Muestra 160a). Nótese que los cristales de siembra se obtuvieron mediante el siguiente método.

[0582] Se agregaron DMSO (0,244 ml) y solución acuosa de hidróxido de sodio 2M (0,032 ml) al Compuesto 1 (26,9 mg). Esta solución (0,030 ml) se liofilizó a -20 °C durante 2 días. Se agregó acetonitrilo (0,015 ml) al producto liofilizado obtenido, y la mezcla se agitó mediante agitación a temperatura ambiente durante 2 días, y luego se agregó ter-butilmetiléter (0,015 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 días para obtener cristales de sal de sodio hidrato del Compuesto 1 como cristales en polvo (Muestra 160b).

[0583] <Ejemplo 161> Preparación de cristal del Compuesto de ejemplo 66

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-4-metil-3-[3-(1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (Compuesto de ejemplo 66, 400,3 mg) se suspendió en etanol (8,00 ml), al que se agregaron cristales de siembra del Compuesto de ejemplo 66, y la mezcla se agitó a 70 °C durante 5 min. Después de que la suspensión se agitó a 50 °C durante 1 h., se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. para obtener cristales (381,1 mg) del Compuesto de ejemplo 66 como cristales en polvo (Muestra 161a). Nótese que los cristales de siembra se obtuvieron mediante el siguiente método.

[0584] El Compuesto de ejemplo 66 (31,8 mg) se suspendió en etanol (0,636 ml) y se agitó a 80 °C. Después de la suspensión se agitó a 40 °C durante 1 h., se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. para obtener cristales (24,2 mg) del Compuesto de ejemplo 66 como cristales en polvo (Muestra 161b).

[0585] <Ejemplo 162> Preparación de cristal del sal de hemicalcio hidrato del Compuesto de ejemplo 67

Se agregaron etanol (5,60 ml) y solución acuosa de hidróxido de sodio 2M (0,75 ml) a 3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetiloxan-4-il]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-3-[3-(4-fluoro-1-metilindazol-5-il)-2-oxoimidazol-1-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil]indol-1-il]-2-metilciclopropil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (Compuesto de ejemplo 67, 1120 mg), y el compuesto se disolvió a temperatura ambiente. Se agregaron solución acuosa de acetato de calcio 1,26 M (0,68 ml), cristales de siembra de la sal de calcio hidrato del Compuesto de ejemplo 67 y agua (0,68 ml) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Además, se agregó agua (1,2

ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y luego se agregó agua (2,3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h para obtener cristales de sal de calcio hidrato (973,0 mg) del Compuesto de ejemplo 67 como cristales en polvo (Muestra 162a). Nótese que los cristales de siembra se obtuvieron mediante el siguiente método.

[0586] El Compuesto de ejemplo 67 (69,0 mg) se disolvió en DMSO (0,229 ml), y se agregó metoxietóxido de calcio 1,06M (0,147 ml). Esta solución (0,015 ml) se liofilizó a -20 °C durante 2 días. Se agregó una mezcla de agua-acetonitrilo (3:1, 0,015 ml) al producto liofilizado obtenido, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 días para obtener cristales de sal de calcio hidrato del Compuesto de ejemplo 67 como cristales en polvo (Muestra 162b).

[0587] <Ejemplo 163> Difractometría de polvo de rayos X

Los cristales de sal de sodio hidrato (Muestras 160a y 160b) del Compuesto 1 obtenido en el Ejemplo 160, los cristales (Muestras 161a y 161b) del Compuesto de ejemplo 66 obtenido en el Ejemplo 161, los cristales de sal de calcio hidrato (Muestras 162a y 162b) del Compuesto de ejemplo 67 obtenido en el Ejemplo 162 se sometieron cada uno a difracción de polvo de rayos X mediante el siguiente método de medición. Los resultados se muestran en la Figura 1 a Figura 6.

Dispositivo de medición: D8 Discover con difractómetro GADDS CS (Bruker AXS)

Ánodo: Cu

Voltaje: 40 kV

Corriente: 40 mA

Rango de barrido: 5-25,3°

Ancho de etapa: 0,02°

[0588] <Ejemplo 164> Análisis térmico diferencial/termogravimetría

El cristal de sal de sodio del Compuesto 1 (Muestra 160a) y el cristal de sal de calcio hidrato del Compuesto de ejemplo 67 (Muestra 162a) se sometieron cada uno a análisis térmico diferencial/termogravimétrico mediante el siguiente método de medición. Los resultados se muestran en la Figura 7 y Figura 8. Nótese que la Muestra 160a se deshidrató en aproximadamente 110 °C y no mostró un punto de fusión claro. También, la Muestra 162a se deshidrató en aproximadamente 240 °C y no mostró un punto de fusión claro.

Dispositivo de medición: EXSTAR TG/DTA6200R (Seiko Instruments Inc. (Nombre actual de la empresa: Hitachi High-Tech Science Corporation))

Rango de medición: 30-350 °C

Velocidad de calentamiento: 10 °C/min.

Atmósfera: Nitrógeno

[0589] <Ejemplo 165> Medición de agua Karl Fischer

El índice de contenido de agua en el cristal de sal de sodio hidrato del Compuesto 1 (Muestra 160a) y el cristal de sal de calcio hidrato (Muestra 162a) del Compuesto de ejemplo 67 se midió mediante un medidor de humedad coulombimétrica Karl Fischer (Metrohm, Coulómetro 756 KF). El resultado fue de 7,4 % para la Muestra 160a y 6,2 % para la Muestra 162a.

[0590] A partir de los resultados del Ejemplo 164 y Ejemplo 165, se confirmó que las aguas contenidas en el cristal de sal de sodio hidrato del Compuesto 1 y el cristal de sal de calcio hidrato del Compuesto de ejemplo 67 eran principalmente agua cristalina.

[0591] <Ejemplo de prueba 1> Medición de activación de señal de cAMP *in vitro* de un Compuesto en GLP1R humano

<Péptido>

El GLP-1 humano (7-37) se obtuvo de PEPTIDE INSTITUTE, INC., y se disolvió en solución salina amortiguada con fosfato hasta obtener 200 µM, luego se almacenó en un congelador a -80 °C.

[0592] <Cultivo celular>

Se utilizó una línea celular que expresaba de manera estable GLP1R humano (hGLP1R-HEK293) en el experimento. Las células se cultivaron en un medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contenía 10 % de suero bovino fetal (Sigma-Aldrich), 100 unidades/ml de penicilina G y 100 µg/ml de sulfato de estreptomicina (Gibco), y 500 µg/ml de Geneticin (Gibco), en una atmósfera húmeda que contenía 5 % de CO₂, a 37 °C.

[0593] <Ensayo de cAMP>

Se sembraron hGLP1R-HEK293 en placas de 96 cavidades a $2,0 \times 10^4$ células por cavidad, y se cultivaron durante la noche. El medio de cultivo de las células se cambió a 50 µL de Medio A (DMEM, 20 mM de HEPES, 0,05 % de BSA, 0,5 mM de 3-isobutil-1-metilxantina) el día siguiente, y las células se incubaron a 37 °C durante 30 min. Luego, se agregaron 50 µL de Medio B (DMEM, 20 mM de HEPES, 0,05 % de BSA, 0,5 mM de 3-isobutil-1-metilxantina) que contenía GLP-1 o el compuesto, y las células se incubaron a 37 °C durante 30 min más. Luego, se agregaron 100 µL de amortiguador de lisis para ensayo (Applied Bioscience), y las células se incubaron a 37 °C durante 30 min. La concentración de cAMP se cuantificó mediante un kit cAMP HiRange (Cisbio

Bioassays).

[0594] <Cálculo de EC₅₀>

Al establecer la concentración de cAMP cuando se puso en acción el GLP-1 humano (7-37) a una concentración de 1 nM al 100 %, la concentración de cAMP de cada cavidad se convirtió en un índice de reacción (%). Al usar un análisis de regresión logística de 4 parámetros de XLfit (ver 5,4,0,8), se crearon curvas de respuesta a la dosis de cada Compuesto de ejemplo, y se calculó la media (50 %) de concentraciones eficaces máximas (EC₅₀). Los resultados se muestran en la Tabla 3.

[0595] [Tabla 3]

Tabla 3. EC₅₀ de cada Compuesto de ejemplo

N.º de ejemplo	EC50 (nM)	N.º de ejemplo	EC50 (nM)	N.º de ejemplo	EC50 (nM)
1	8,8	28	1,9	55	3,7
2	5,6	29	1,4	56	3,4
3	6,1	30	1,4	57	8,1
4	12	31	0,74	58	7,6
5	6,1	32	0,94	59	1,5
6	2,9	33	1,6	60	4,9
7	3,2	34	3,0	61	1,6
8	2,5	35	3,2	62	1,1
9	1,8	36	2,1	63	1,1
10	2,8	37	2,5	64	2,0
11	1,1	38	1,7	65	3,5
12	2,7	39	1,0	66	0,81
13	3,7	40	2,2	67	1,2
14	2,3	41	2,4	68	1,8
15	2,2	42	1,9	69	2,8
16	0,51	43	1,5	70	1,5
17	1,0	44	1,5	71	1,3
18	1,3	45	1,6	72	2,3
19	1,3	46	3,3	73	2,5
20	1,9	47	2,0	74	6,2
21	1,6	48	3,0	75	6,2
22	2,3	49	3,8	76	2,4
23	1,8	50	2,9	77	1,4
24	2,5	51	8,7	78	3,6
25	4,0	52	6,7	79	2,4
26	0,77	53	2,9	80	2,4
27	2,3	54	3,9		

[0596] <Ejemplo de prueba 2>:Efectos para reducir la glucosa en sangre y promover la secreción de insulina

Una solución del Compuesto de ejemplo 67 (composición del solvente: PEG400 (10 % en volumen): propilenglicol (10 % en volumen): amortiguador de glicina-NaOH 100 mM, pH 9,0 (80 % en volumen)) se administró por vía intravenosa a un mono

Macaca fascicularis macho bajo anestesia, durante 40 min de forma continua, y se alcanzó una concentración farmacológica estable en plasma de 0,94, 1,6 o 4,8 nmol/l. Del mismo modo, se administró una solución de exenatida (solvente: Tween al 0,05 %/PBS (-)), que es un fármaco de control, y se alcanzó una concentración farmacológica estable en plasma de 9,2 o 23,9 pmol/l. Al grupo de control del vehículo, se administró el solvente del Compuesto de ejemplo 67. A continuación, se administró por vía intravenosa una solución de glucosa al 50 % (peso de administración de glucosa al mono: 0,5 g/kg) y se recolectó una muestra de sangre cada 5 min o 10 min para medir las concentraciones de insulina y glucosa en plasma. El área bajo la curva se calculó a partir del curso de tiempo de cada parámetro después de la administración del fármaco para evaluar el efecto promotor de la secreción de insulina y el efecto de disminución de la glucosa en sangre.

[0597] En el grupo al que se le administró el Compuesto de ejemplo 67, se observaron, a una concentración estable en plasma de 0,94 a 4,8 nmol/l, un aumento en el área bajo la curva de insulina (Figura 9) y una disminución en el área bajo la curva de glucosa en plasma (Figura 10) de manera dependiente de la dosis. Se observó un aumento similar en el área bajo la curva de la insulina (Figura 9) y una disminución en el área bajo la curva de la glucosa en plasma (Figura 10) en el grupo al que se le administró exenatida (fármaco de control) a una concentración estable en plasma 9,2 a 23,9 pmol/l mediante las administraciones intravenosas continuas.

[0598] Nótese que el 9,2 pmol/l (38,5 pg/ml) de exenatida estaba cerca del límite inferior del rango de concentración terapéutica (50-350 pg/ml) de exenatida en pacientes humanos con diabetes (formulario de entrevista de medicamentos, inyección hipodérmica Byetta de 5 µg Pen 300, inyección hipodérmica Byetta de 10 µg Pen 300, septiembre de 2016 (versión 9 revisada)). Este resultado indica que el Compuesto de ejemplo 67 exhibe un efecto promotor de la secreción de insulina y un efecto reductor de la glucosa en sangre que es equivalente a la exenatida, a una concentración en plasma de 1,6 nmol/l o superior.

[0599] <Ejemplo de prueba 3>: Efectos anorexigénicos

El Compuesto de ejemplo 67 se administró por vía oral a monos *Macaca fascicularis* machos, durante 5 días consecutivos, y se evaluaron sus efectos en la ingesta de alimentos durante 90 min a partir de las 3 h después de la administración todos los días. Del mismo modo, la exenatida, que es un fármaco de control, se administró por vía subcutánea durante 5 días consecutivos, y se evaluó su efecto en la ingesta de alimentos durante 90 min a partir de los 30 min después de la administración.

Al grupo de control del vehículo se administraron un solvente para la administración oral del Compuesto de ejemplo 67 (DMSO (10 % en volumen): Cremophor EL (10 % en volumen): PEG 400 (15 % en volumen): amortiguador de glicina-NaOH 100 mM, pH 10 (65 % en volumen), 1 ml/kg) y un solvente para la administración subcutánea de exenatida (0,05 % p/v de Tween/PBS (-), 0,1 ml/kg). Al mismo tiempo, el solvente para administración subcutánea se administró adicionalmente al grupo al que se le administró el Compuesto de ejemplo 67 (concentración del fármaco administrado, 0,05 o 0,1 mg/ml), y el solvente para administración oral se administró adicionalmente al grupo al que se le administró exenatida, 3 o 6 µg/ml).

[0600] El Compuesto de ejemplo 67 suprimió la ingesta de alimentos de manera dependiente de la dosis (Figura 11A). El grado de supresión fue casi equivalente al fármaco de control exenatida (Figura 11B). La concentración en plasma del fármaco (valor medio $\pm$ error estándar) inmediatamente después de medir la ingesta de alimentos en cada grupo fue de $8,0 \pm 1,0$ nM (grupo de 0,05 mg/kg) y $16,3 \pm 2,3$ nM (grupo de 0,1 mg/kg) para el grupo al que se le administró el Compuesto de ejemplo 67 y $91 \pm 8,5$ pM (grupo de 0,3 µg/kg) y $199 \pm 13,1$ pM (grupo de 0,6 µg/kg) para el grupo al que se le administró exenatida.

[0601] <Ejemplo de prueba 4> Farmacocinética de los Compuestos

Después de la administración oral (administración por gavaje con un catéter gástrico) de una suspensión de cristales de sal de calcio hidrato (Muestra 162a) (Dosis: 0,05, 0,15, 0,45 y 1,35 mg/kg) preparada a partir del Compuesto de ejemplo 67 obtenido en el Ejemplo 162 a un *Macaca fascicularis* macho (n=2 por cada dosis), la sangre se recolectó secuencialmente de la vena para obtener plasma. Las concentraciones plasmáticas del fármaco se determinaron mediante cromatografía de líquidos-espectrometría de masa en tándem. El límite inferior de cuantificación fue de 0,3 ng/ml. El perfil de tiempo de las concentraciones plasmáticas para el fármaco se muestra en la Figura 12, y el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima del fármaco (T_{max}), la concentración plasmática máxima del fármaco (C_{max}) y el área debajo de la curva de concentración plasmática-tiempo del fármaco hasta 24 h después de la administración (AUC_{0-24h}) se muestran en la Tabla 4.

[0602] En todas las dosis, las concentraciones plasmáticas del fármaco alcanzaron la C_{max} 2 h después de la administración oral, y luego disminuyó en un patrón de perfil de tiempo similar. El aumento de la exposición plasmática del fármaco en dosis de 0,05, 0,15, 0,45 y 1,35 mg/kg (relación de dosis: 1:3:9:27) fue casi proporcional al aumento de la dosis (proporción de C_{max} : 1,0:4,3:6,7:31, proporción de AUC_{0-24h} : 1,0:5,7:8,8:44).

Se demostró que la presente sustancia fue absorbida proporcionalmente en el tracto intestinal y eliminada.

[0603] [Tabla 4]

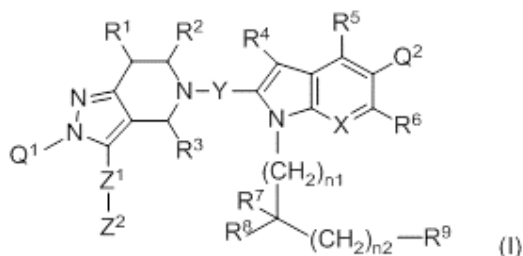
Tabla 4. $T_{\max}$, $C_{\max}$ y AUC_{0-24h} después de la administración oral de la presente sustancia a *Macaca fascicularis* macho

Dosis		$T_{\max}$ (h)	$C_{\max}$		AUC_{0-24h}	
(mg/kg)	(Relación)		(ng/ml)	(Relación)	(ng.h/ml)	(Relación)
0,05	1,0	2,0	4,78	1,0	23,7	1,0
0,15	3,0	2,0	20,7	4,3	135	5,7
0,45	9,0	2,0	32,0	6,7	208	8,8
1,35	27	2,0	148	31	1040	44

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la Fórmula (I):

[Fórmula química 1]



en donde, X es $-N=$ o $-CR^a=$; R^a se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno y C_{1-6} alquilo;

Y se selecciona entre $-C(=O)-$, $-CHR-$, y $-S(=O)_2-$; R es un átomo de hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

Q^1 es C_{6-10} arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde C_{6-10} arilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, C_{1-6} alquilo (en donde el C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno) y C_{1-6} alcoxi;

Q^2 es heterociclilo de 3 a 12 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde heterociclilo de 3 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, C_{1-6} alquilo (en donde C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno), C_{1-6} alcoxi y $-NR^{Qa}R^{Qb}$, y dos grupos C_{1-6} alquilo, junto con un átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo C_{3-8} carbocíclico; y R^{Qa} y R^{Qb} se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno, C_{1-6} alquilo y $(C_{1-6}$ alquil)carbonylo;

R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente de un átomo de hidrógeno y C_{1-6} alquilo (en donde, C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, C_{1-6} alcoxi, e hidroxilo);

R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno y C_{1-6} alquilo;

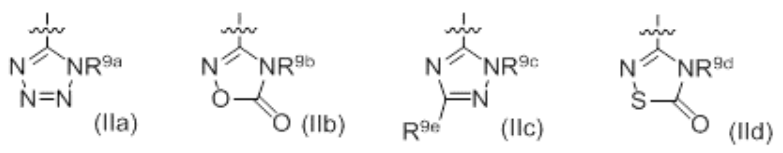
R^7 y R^8 son independientemente un átomo de hidrógeno o C_{1-6} alquilo, en donde el C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno y C_{3-15} cicloalquilo, o R^7 y R^8 junto con

un átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo de C₃₋₁₅ cicloalcano, en donde el anillo de C₃₋₁₅ cicloalcano formado por R⁷ y R⁸ juntos está opcionalmente sustituido con uno a tres C₁₋₆ alquilo, en donde C₁₋₆ alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, hidroxilo, -NR^{7a}R^{7b}, C₁₋₆ alcoxi y heterociclilo de 3 a 12 miembros, y R^{7a} y R^{7b} se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno, C₁₋₆ alquilo y (C₁₋₆ alquil)carbonilo;

n₁ es un número entero de 0 a 3; n₂ es un número entero de 0 a 5;

R⁹ se selecciona de un grupo representado por la fórmula (IIa), (IIb), (IIc), (IIId):

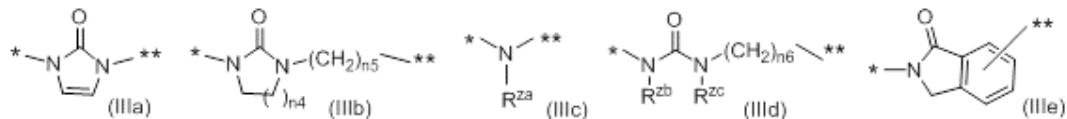
[Fórmula química 2]



-CO₂R^{9f}, y -C(=O)-NR^{9g}R^{9h}; y R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} y R^{9g} se seleccionan cada uno independientemente de un átomo de hidrógeno, C₁₋₆ alquilo (en donde el C₁₋₆ alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno y C₁₋₆ alcoxi) y (C₁₋₆ alquil)carbonilo, R^{9e} es un átomo de hidrógeno, o C₁₋₆ alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, R^{9f} es un átomo de hidrógeno o C₁₋₆ alquilo, R^{9h} es un átomo de hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, (C₁₋₆ alquil)carbonilo, ciano o -S(=O)_{n3}-R⁹ⁱ; n₃ es un número entero de 0 a 2, y R⁹ⁱ es C₁₋₆ alquilo;

Z¹ se selecciona de un grupo representado por la Fórmula (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) y (IIIe):

[Fórmula química 3]



en donde R^{2a} se selecciona de un átomo de hidrógeno, C₁₋₆ alquilo y (C₁₋₆ alquil)carbonilo, R^{2b} y R^{2c} son independientemente un átomo de hidrógeno o C₁₋₆ alquilo, n₄ es un número entero de 1 a 3, n₅ y n₆ son independientemente un número entero de 0 a 10 (* representa una posición de fijación con una estructura de pirazolopiridina, y ** representa una posición de fijación con Z²);

Z² se selecciona entre C₁₋₆ alquilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, heterociclilo de 3 a 12 miembros, C₆₋₁₀ arilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde C₃₋₁₅ cicloalquilo, heterociclilo de 3 a 12 miembros, C₆₋₁₀ arilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros están

opcionalmente sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo A:

Grupo A: a) oxo,

b) un átomo de halógeno,

c) ciano,

d) $-NR^{zd}R^{ze}$; en donde R^{zd} y R^{ze} se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno, C_{1-6} alquilo y $(C_{1-6}$ alquil)carbonilo, en donde C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, un átomo de halógeno y C_{1-6} alcoxi,

e) $-C(=O)-NR^{zf}R^{zg}$; en donde R^{zf} y R^{zg} se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno, C_{1-6} alquilo y $(C_{1-6}$ alquil)carbonilo, en donde C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, un átomo de halógeno y C_{1-6} alcoxi,

f) $-S(=O)_{n7}-R^{zh}$; en donde $n7$ es un número entero de 0 a 2, y R^{zh} es un átomo de hidrógeno o C_{1-6} alquilo,

g) C_{1-6} alquilo; en donde el C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, hidroxilo, $-NR^{zi}R^{zj}$, C_{1-6} alcoxi y heterociclilo de 3 a 12 miembros, en donde R^{zi} y R^{zj} son independientemente un átomo de hidrógeno o C_{1-6} alquilo, y en donde el heterociclilo de 3 a 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, C_{1-6} alquilo y heterociclilo de 3 a 12 miembros,

h) C_{1-6} alcoxi; en donde C_{1-6} alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, un átomo de halógeno y C_{1-6} alcoxi,

i) heterociclilo de 3 a 12 miembros; en donde el heterociclilo de 3 a 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre C_{1-6} alquilo y $(C_{1-6}$ alquil)carbonilo,

j) C_{6-10} arilo; en donde C_{6-10} arilo está opcionalmente sustituido con uno o más de $(C_{1-6}$ alquil)carbonilo, y

k) heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, $-NR^{zk}R^{zl}$ y heterociclilo de 3 a 12 miembros, en donde R^{zk} y R^{zl} se seleccionan independientemente de entre un átomo de hidrógeno, C_{1-6} alquilo y $(C_{1-6}$ alquil)carbonilo, y en donde el heterociclilo de 3 a 12

miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de C₁₋₆ alquilo y (C₁₋₆ alquil)carbonilo;

una sal de estos, o un solvato del compuesto o una sal del compuesto.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, una sal de este, o un solvato de tanto el compuesto como una sal del compuesto, en donde Q¹ es fenilo o piridilo, y fenilo o piridilo está sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno y C₁₋₆ alquilo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, una sal de este, o un solvato de tanto el compuesto como una sal del compuesto, en donde R⁷ y R⁸ son ambos un átomo de hidrógeno; R⁷ y R⁸ son ambos C₁₋₆ alquilo; R⁷ es un átomo de hidrógeno y R⁸ es C₁₋₆ alquilo; o R⁷ y R⁸ junto con un átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de C₃₋₈ cicloalcano, en donde el C₃₋₈ cicloalquilo que se ha formado está opcionalmente sustituido con uno a dos C₁₋₆ alquilo, y el C₁₋₆ alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxil, C₁₋₆ alcoxi y heterociclilo de 3 a 12 miembros.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una sal de estos, o un solvato de tanto el compuesto como una sal del compuesto, en donde Z² se selecciona de C₁₋₆ alquilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, heterociclilo de 3 a 12 miembros, C₆₋₁₀ arilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde C₃₋₁₅ cicloalquilo, heterociclilo de 3 a 12 miembros, C₆₋₁₀ arilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo B:

Grupo B: a) oxo,

b) un átomo de halógeno,

c) -NR^{zd1}R^{zel}, en donde R^{zd1} y R^{zel} se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno, C₁₋₆ alquilo y (C₁₋₆ alquil)carbonilo, y C₁₋₆ alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más C₁₋₆ alcoxi,

d) -S(=O)_{n7}-R^{zh1}, en donde n7 es un número entero de 0 a 2, R^{zh1} es C₁₋₆ alquilo,

e) C₁₋₆ alquilo; en donde el C₁₋₆ alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, hidroxil, -NR^{zi}R^{zj}, C₁₋₆ alcoxi y heterociclilo de 3 a 12 miembros, en donde R^{zi} y R^{zj} son independientemente un átomo de hidrógeno o C₁₋₆ alquilo, y en donde el heterociclilo de 3 a 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxil, C₁₋₆ alquilo y heterociclilo de 3 a 12 miembros,

f) C₁₋₆ alcoxi; en donde C₁₋₆ alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo,

g) heterociclilo de 3 a 12 miembros; en donde el heterociclilo de 3 a 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más (C₁₋₆ alquil)carbonilo,

h) heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre C₁₋₆ alquilo, y -NR^{zk1}R^{zl1}, y R^{zk1} y R^{zl1} se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno y C₁₋₆ alquilo.

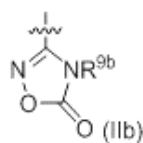
5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, una sal de este, o un solvato de tanto el compuesto como una sal del compuesto, en donde Y es -C(=O)-.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, una sal de este, o un solvato de tanto el compuesto como una sal del compuesto, en donde R¹ es un átomo de hidrógeno.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, una sal de este, o un solvato de tanto el compuesto como una sal del compuesto, en donde n1 y n2 son ambos 0.

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, una sal de este, o un solvato de tanto el compuesto como una sal del compuesto, en donde R⁹ está representado por la Fórmula (IIb):

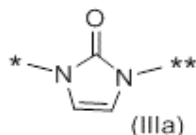
[Fórmula química 4]



9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, una sal de este, o un solvato de tanto el compuesto como una sal del compuesto, en donde X es -N=, -CH=, o -CF=.

10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, una sal de este, o un solvato de tanto el compuesto como una sal del compuesto, en donde Z¹ está representado por la Fórmula (IIIa):

[Fórmula química 5]



en donde * representa una posición de fijación con una estructura de pirazolopiridina, y ** representa una posición de fijación con Z².

11. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, una sal de este, o un solvato de tanto el compuesto como una sal del compuesto como un ingrediente activo.

12. Un agente preventivo o un agente terapéutico para diabetes mellitus no insulínica (diabetes tipo 2), hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus insulínica (diabetes tipo 1), complicación diabética, obesidad, hipertensión, hiperlipidemia, arteriosclerosis, cardiopatía coronaria, infarto cerebral, esteatohepatitis no alcohólica, enfermedad de Parkinson o demencia, en donde el agente preventivo o el agente terapéutico comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, una sal de este, o un solvato de tanto el compuesto como una sal del compuesto como un ingrediente activo.

13. Un agente preventivo o un agente terapéutico para la diabetes mellitus no insulínica (diabetes tipo 2) o de la obesidad que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, una sal de estos, o un solvato del compuesto o una sal del compuesto como ingrediente activo.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona un compuesto representado por la Fórmula (I) en donde un anillo de indol o un anillo de pirrolo[2,3-b]piridina y una estructura de pirazolopiridina se fijan mediante un sustituyente, o una sal del compuesto; solvatos de este; y agentes preventivos o terapéuticos contra la diabetes mellitus no insulino dependiente (diabetes tipo 2), la obesidad, y similares en donde dicho compuesto, sal o solvato se usa como un ingrediente activo. (En la fórmula X, Y, Q¹, Q², R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, n1, n2, Z¹, y Z² representan las sustancias indicadas en la memoria descriptiva).