[Documento] CAPÍTULO DESCRIPTIVO

[Título de la invención] COMPUESTO TRICÍCLICO FUSIONADO Y SU USO FARMACÉUTICO

[Campo técnico]

[0001]

La presente invención se refiere a un compuesto tricíclico fusionado y su uso farmacéutico. Más particularmente, la presente invención se refiere a un compuesto tricíclico fusionado o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que tiene una actividad inhibidora de piruvato deshidrogenasa quinasa (de aquí en adelante abreviada como PDHK), una composición farmacéutica que contiene el mismo, un agente terapéutico o profiláctico que contiene el mismos para diabetes (diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 etc.), síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperglucemia, hiperlactacidemia, complicación diabéticas (neuropatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética, catarata etc.), insuficiencia cardíaca (insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca crónica), miocardiopatía, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, angina de pecho, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad arterial periférica, claudicación intermitente, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, isquemia cerebral, apoplejía cerebral, enfermedad mitocondrial, encefalomiopatía mitocondrial, cáncer, hipertensión pulmonar, enfermedad de Alzheimer o demencia vascular y similares.

[Antecedentes de la técnica]

[0002]

En los tejidos, para reacciones que utilizan energía tal como biosíntesis, transporte activo,

contracción muscular y similares, la energía se suministra mediante hidrólisis de adenosina trifosfato (ATP). El ATP se produce por oxidación de combustible metabólico que produce mucha energía, tal como glucosa y ácidos grasos libres. En tejidos oxidativos tales como el músculo, el ATP se produce principalmente a partir de acetil-CoA que entra en el ciclo del ácido cítrico. La acetil-CoA se produce por oxidación de la glucosa a través de la vía glicolítica o la β oxidación de ácidos grasos libres. Una enzima que cumple un papel fundamental en el control de la producción de acetil-CoA a partir de glucosa es la piruvato deshidrogenasa (de aquí en adelante abreviada como PDH). La PDH cataliza la reducción del nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) a NADH, simultáneamente con la oxidación del ácido pirúvico a acetil-CoA y dióxido de carbono (por ejemplo, Documentos no patentes 1, 2).

[0003]

La PDH es un complejo multienzimático que consiste en tres componentes enzimáticos (E1, E2 y E3) y algunas subunidades localizadas en la matriz mitocondrial. E1, E2 y E3 son responsables de la descarboxilación del ácido pirúvico, la producción de acetil-CoA y la reducción de NAD a NADH, respectivamente.

Dos clases de enzimas que tienen función reguladora se unen a la PDH. Una es PDHK, que es una proteína quinasa que tiene especificidad para PDH. Su función es inactivar la subunidad E1α del complejo PDH mediante fosforilación. La otra es la PDH fosfatasa, que es una proteína fosfatasa específica que activa la PDH mediante la desfosforilación de la subunidad E1α. La proporción de PDH en su estado activo (desfosforilado) está determinada por el equilibrio de la actividad de quinasa y la

actividad de fosfatasa. La actividad de la quinasa está regulada por la concentración relativa de los sustratos metabólicos. Por ejemplo, la actividad de quinasa se activa mediante un aumento en las relaciones de NADH/NAD, acetil-CoA/CoA y ATP/adenosina difosfato (ADP), y se inhibe por el ácido pirúvico (por ejemplo, documento no patente 3).

[0004]

En los tejidos de los mamíferos, se identifican 4 clases de isoenzimas PDHK. Particularmente, PDHK2 se expresa en una amplia gama de tejidos, incluidos el hígado, los músculos esqueléticos y los tejidos adiposos implicados en el metabolismo de la glucosa. Además, debido a que PHK2 muestra una sensibilidad comparativamente alta a la activación por aumento de NADH/NAD o acetil-CoA/CoA e inhibición por ácido pirúvico, se sugiere la participación en una regulación a corto plazo del metabolismo de la glucosa (por ejemplo, documento no patente 4).

[0005]

Además, PDHK1 se expresa en grandes cantidades en el músculo cardíaco, músculo esquelético, células pancreáticas β y similares. Además, debido a que la expresión de PDHK1 se induce mediante la activación del factor inducible por hipoxia (HIF) 1 en estado isquémico, se sugiere su participación en enfermedades isquémicas y cancerosas (por ejemplo, documento no patente 5).

[0006]

En enfermedades tales como diabetes insulinodependiente (tipo 1), diabetes no insulinodependiente (tipo 2) y similares, se promueve la oxidación de lípidos con una reducción simultánea de la utilización de glucosa. Esta reducción en la utilización

de glucosa es uno de los factores que causan la hiperglucemia. Cuando el metabolismo oxidativo de la glucosa disminuye en la diabetes tipo 1 y tipo 2 y en la obesidad, la actividad de la PDH también disminuye. Sugiere la participación de la actividad PDH reducida en la utilización reducida de glucosa en la diabetes tipo 1 y tipo 2 (p por ejemplo, documentos no patente 6, 7).

Por el contrario, la gluconeogénesis hepática aumenta en la diabetes tipo 1 y tipo 2, que también forma un factor que causa hiperglucemia. La actividad reducida de la PDH aumenta la concentración de ácido pirúvico, lo que a su vez aumenta la disponibilidad de ácido láctico como sustrato para la gluconeogénesis hepática. Sugiere una posible participación de la actividad PDH reducida en la gluconeogénesis mejorada en la diabetes tipo 1 y tipo 2 (por ejemplo, documentos no patente 8, 9).

Cuando la PDH se activa mediante la inhibición de la PDHK, se considera que aumenta la tasa de oxidación de la glucosa. Como resultado, se promueve la utilización de glucosa en el cuerpo y se suprime la gluconeogénesis hepática, por lo que se espera que mejore la hiperglucemia en la diabetes tipo 1 y tipo 2 (por ejemplo, documentos no patente 10, 11, 12).

Otro factor que contribuye a la diabetes es la secreción alterada de insulina, que se sabe que está asociada con una actividad reducida de la PDH en las células pancreáticas β y la inducción de PDHK1, 2 y 4 (por ejemplo, documentos no de patente 13, 14).

Además, se sabe que la hiperglucemia sostenida debida a la diabetes provoca complicaciones tales como neuropatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética y similares. La tiamina y el ácido α-lipoico contribuyen a la activación de PDH como coenzimas. Se ha demostrado que la

tiamina y el ácido α-lipoico, o los derivados de tiamina y los derivados del ácido α-lipoico tienen un efecto prometedor en el tratamiento de las complicaciones diabéticas. Por tanto, se espera que la activación de la PDH mejore las complicaciones diabéticas (por ejemplo, documentos no patente 15, 16).

[0007]

En condiciones isquémicas, el suministro limitado de oxígeno reduce la oxidación tanto de la glucosa como de los ácidos grasos y reduce la cantidad de ATP producida por la fosforilación oxidativa en los tejidos. En ausencia de suficiente oxígeno, el nivel de ATP se mantiene mediante la estimulación de la glucólisis anaeróbica. Como resultado, el ácido láctico aumenta y el pH intracelular disminuye. Aunque las células intentan mantener la homeostasis de los iones mediante el consumo de energía, el nivel de ATP anormalmente bajo y la osmolaridad celular alterada conducen a la muerte celular. Además, la quinasa activadora de adenosina monofosfato activada en un estado isquémico inactiva la acetil-CoA carboxilasa por fosforilación. Por lo tanto, los niveles de malonil-CoA total en el tejido disminuyen, la actividad de la carnitina palmitoiltransferasa-I aumenta y la oxidación de ácidos grasos está favorecida respecto de la oxidación de glucosa al permitir el transporte de acil-CoA a las mitocondrias. La oxidación de la glucosa es capaz de producir más ATP por molécula de oxígeno que la oxidación de los ácidos grasos. En condiciones isquémicas, por lo tanto, cuando el metabolismo energético se vuelve dominante en la oxidación de la glucosa mediante la activación de la PDH, se considera que se mejora la capacidad para mantener el nivel de ATP (por ejemplo, documento no de patente 17).

Además, dado que la activación de la PDH provoca la oxidación del ácido pirúvico producido por la glucólisis y reduce la producción de ácido láctico, se considera que la carga neta de protones se reduce en los tejidos isquémicos. Por lo tanto, se espera que la activación de PDH mediante la inhibición de la PDHK actúe de manera protectora en enfermedades isquémicas tales como isquemia del músculo cardíaco (por ejemplo, documentos no patente 18, 19).

[0008]

Se considera que un fármaco que activa la PDH mediante la inhibición de PDHK disminuye la producción de lactato ya que promueve el metabolismo del piruvato. Por tanto, se espera que dicho fármaco sea útil para el tratamiento de la hiperlactacidemia tal como la enfermedad mitocondrial, encefalomiopatía mitocondrial y sepsis (por ejemplo, documento no de patente 20).

[0009]

En las células cancerosas, aumenta la expresión de PDHK1 o 2. En las células cancerosas, además, disminuye la producción de ATP por fosforilación oxidativa en las mitocondrias y aumenta la producción de ATP a través de la glucólisis anaeróbica en el citoplasma. Se espera que la activación de PDH mediante la inhibición de la PDHK promueva la fosforilación oxidativa en las mitocondrias y aumente la producción de oxígeno activo, que inducirá la apoptosis de las células cancerosas. Por lo tanto, la activación de PDH mediante la inhibición de la PDHK es útil para el tratamiento de enfermedades cancerosas (por ejemplo, documento no de patente 21).

[0010]

La hipertensión pulmonar se caracteriza por una presión arterial alta causada por el estrechamiento

parcial de la arteria pulmonar debido a la proliferación celular promovida en la misma. En la hipertensión pulmonar, por lo tanto, se espera que la activación de la PDH en la célula de la arteria pulmonar promueva la fosforilación oxidativa en las mitocondrias, aumente la producción de oxígeno activo e induzca la apoptosis de las células de la arteria pulmonar. Por lo tanto, la activación de PDH mediante la inhibición de la PDHK se considera útil para el tratamiento de la hipertensión pulmonar, por ejemplo, hipertensión arterial pulmonar (por ejemplo, documento 22 no patente).

[0011]

La producción de energía y el metabolismo de la glucosa en el cerebro disminuyen en la enfermedad de Alzheimer, y también disminuye la actividad de la PDH. Cuando la actividad de la PDH disminuye, la producción de acetil CoA disminuye. La acetil CoA se utiliza para la producción de ATP en el sistema de transporte de electrones a través del ciclo del ácido cítrico. La acetil CoA también es un material de partida para sintetizar acetilcolina, que es uno de los neurotransmisores. Por lo tanto, se considera que la reducción de la actividad de la PDH cerebral en la enfermedad de Alzheimer causa la muerte de las células neuronales debido a la disminución de la producción de ATP. Además, se considera que la síntesis de acetilcolina, que es el transmisor del nervio colinérgico, se inhibe para inducir el deterioro de la memoria y similares. Se espera que la activación de la PDH en el cerebro mejore la producción de energía y la síntesis de acetilcolina en la enfermedad de Alzheimer. Por lo tanto, se considera que la activación de PDH mediante la inhibición de PDHK es útil para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

(por ejemplo, documentos no patentes 23, 24).

[0012]

La demencia vascular es una enfermedad que se clasifica aproximadamente en tipo de grandes vasos y tipo de pequeños vasos. En el tipo de grandes vasos, el infarto cerebral que incluye reperfusión por isquemia es un factor, y la muerte de las células neuronales es inducida por un aumento en los valores de ácido pirúvico y ácido láctico debido a una disminución en la actividad de la PDH intracerebral y una disminución en la producción de energía. En el tipo de pequeños vasos, la lesión de la sustancia blanca debido a la hipoperfusión cerebral es un factor y se considera que causa disfunción cognitiva por disminución crónica del metabolismo de la glucosa. Cuando la PDH en el cerebro se activa en la demencia vascular, se espera una disminución en el índice de ácido láctico y similares y un aumento en la producción de energía en el tipo de grandes vasos, y se espera un estímulo del metabolismo de glucosa en el tipo de pequeños vasos. Por lo tanto, la activación de PDH mediante los inhibidores de PDHK se considera útil para el tratamiento de la demencia vascular (por ejemplo, documentos no patente 28, 29, 30).

[0013]

Se ha demostrado que el ácido dicloroacético, que es un fármaco que tiene una acción activadora de la PDH, proporciona efectos prometedores para el tratamiento de la diabetes, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, hiperlactacidemia, isquemia cerebral, apoplejía cerebral, enfermedad arterial periférica , enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad cancerosa e hipertensión pulmonar (por ejemplo, documentos no de patente 10, 18,

20, 22, 25, 26, 27).

[0014]

A partir de los hallazgos anteriores, se considera que un inhibidor de PDHK es útil para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades relacionadas con el trastorno de la utilización de glucosa, por ejemplo, diabetes (diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 etc.), síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperglucemia, hiperlactacidemia, complicación diabéticas (neuropatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética, catarata etc.). Además, un inhibidor de PDHK se considera útil para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades causadas por el suministro limitado de sustrato energético a los tejidos, por ejemplo, insuficiencia cardíaca (insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca crónica), miocardiopatía, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, angina de pecho, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad arterial periférica, claudicación intermitente, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, isquémica cerebral, apoplejía cerebral, enfermedad de Alzheimer y demencia vascular. Además, se considera que un inhibidor de PDHK es útil para el tratamiento o profilaxis de enfermedad mitocondrial, encefalomiopatía mitocondrial, cáncer, hipertensión pulmonar y similares.

[0015]

Por lo tanto, se considera que un inhibidor de PDHK es útil para el tratamiento o profilaxis de la diabetes (diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 etc.), síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperglucemia, hiperlactacidemia, complicación diabéticas (neuropatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética, catarata etc.), insuficiencia cardíaca

(insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca crónica), miocardiopatía, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, angina de pecho, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad arterial periférica, claudicación intermitente, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, isquemia cerebral, apoplejía cerebral, enfermedad mitocondrial, encefalomiopatía mitocondrial, cáncer, hipertensión pulmonar, enfermedad de Alzheimer o demencia vascular.

[Lista de documentos]

[Documento de patente]

[0016]

documento no patente 1: Reed LJ, Hackert ML. Structure-function relationships in dihydrolipoamide acyltransferases. J Biol Chem. 1990 Jun 5; 265(16):8971-4.

documento no patente 2: Patel MS, Roche TE. Molecular biology and biochemistry of pyruvate dehydrogenase complexes. FASEB J. 1990 Nov; 4(14):3224-33.

documento no patente 3: Sugden MC, Holness MJ. Recent advances in mechanisms regulating glucose oxidation at the level of the pyruvate dehydrogenase complex by PDKs. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2003 May; 284(5):E855-62.

documento no patente 4: Bowker-Kinley MM, Davis WI, Wu P, Harris RA, Popov KM. Evidence for existence of tissue-specific regulation of the mammalian pyruvate dehydrogenase complex. Biochem J. 1998 Jan 1; 329 (Pt 1):191-6.

documento no patente 5: Kim JW, Tchernyshyov I, Semenza GL, Dang CV. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. Cell Metab. 2006 Mar; 3(3):177-85.

documento no patente 6: Morino K, Petersen KF, Dufour S,

Befroy D, Frattini J, Shatzkes N, et al. Reduced mitochondrial density and increased IRS-1 serine phosphorylation in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic parents. J Clin Invest. 2005 Dec; 115(12):3587-93.
documento no patente 7: Caterson ID, Fuller SJ, Randle PJ. Effect of the fatty acid oxidation inhibitor 2-tetradecylglycidic acid on pyruvate dehydrogenase complex activity in starved and alloxan-diabetic rats. Biochem J. 1982 Oct 15; 208(1):53-60.
documento no patente 8: Boden G, Chen X, Stein TP. Gluconeogenesis in moderately and severely hyperglycemic patients with type 2 diabetes mellitus. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2001 Jan; 280(1):E23-30.
documento no patente 9: Shangraw RE, Fisher DM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dichloroacetate in patients with cirrhosis. Clin Pharmacol Ther. 1999 Oct; 66(4):380-90.
documento no patente 10: Stacpoole PW, Moore GW, Kornhauser DM. Metabolic effects of dichloroacetate in patients with diabetes mellitus and hyperlipoproteinemia. NEngl J Med. 1978 Mar 9; 298(10):526-30.
documento no patente 11: Mayers RM, Leighton B, Kilgour E. PDH kinase inhibitors: a novel therapy for Type II diabetes? Biochem Soc Trans. 2005 Apr; 33(Pt 2):367-70.
documento no patente 12: Jeoung NH, Rahimi Y, Wu P, Lee WN, Harris RA. Fasting induces ketoacidosis and hypothermia in PDHK2/PDHK4-double-knockout mice. Biochem J,2012 May 1; 443(3):829-39.
documento no patente 13: Zhou YP, Berggren PO, Grill V. A fatty acid-induced decrease in pyruvate dehydrogenase activity is an important determinant of beta-cell dysfunction in the obese diabetic db/db mouse. Diabetes.

1996 May; 45(5):580-6.
documento no patente 14: Xu J, Han J, Epstein PN, Liu YQ. Regulation of PDK mRNA by high fatty acid and glucose in pancreatic islets. Biochem Biophys Res Commun. 2006 Jun 9; 344(3):827-33.
documento no patente 15: Benfotiamine. Monograph. Altern Med Rev. 2006 Sep; 11(3):238-42.
documento no patente 16: Vallianou N, Evangelopoulos A, Koutalas P. Alpha-lipoic Acid and diabetic neuropathy. Rev Diabet Stud. 2009 Winter; 6(4):230-6.
documento no patente 17: Ussher JR, Lopaschuk GD. The malonyl CoA axis as a potential target for treating ischaemic heart disease. Cardiovasc Res. 2008 Jul 15; 79(2):259-68.
documento no patente 18: Wargovich TJ, MacDonald RG, Hill JA, Feldman RL, StacpoolePW, Pepine CJ. Myocardial metabolic and hemodynamic effects of dichloroacetate in coronary artery disease. Am J Cardiol. 1988 Jan 1; 61(1):65-70.
documento no patente 19: Taniguchi M, Wilson C, Hunter CA, Pehowich DJ, Clanachan AS, Lopaschuk GD. Dichloroacetate improves cardiac efficiency after ischemia independent of changes in mitochondrial proton leak. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2001 Apr; 280(4):H1762-9.
documento no patente 20: Stacpoole PW, Nagaraja NV, Hutson AD. Efficacy of dichloroacetate as a lactate-lowering drug. J Clin Pharmacol. 2003 Jul; 43(7):683-91.
documento no patente 21: Bonnet S, Archer SL, Allalunis-Turner J, Haromy A, Beaulieu C, Thompson R, et al. A mitochondria-K+ channel axis is suppressed in cancer and its normalization promotes apoptosis and inhibits cancer growth. Cancer Cell, 2007 Jan; 11(1):37-51.
documento no patente 22: McMurtry MS, Bonnet S, Wu X,

Dyck JR, Haromy A, Hashimoto K, et al. Dichloroacetate prevents and reverses pulmonary hypertension by inducing pulmonary artery smooth muscle cell apoptosis. Circ Res. 2004 Oct 15; 95(8):830-40.
documento no patente 23: Saxena U. Bioenergetics breakdown in Alzheimer's disease: targets for new therapies. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol. 2011; 3(2):133-9.
documento no patente 24: Stacpoole PW. The pyruvate dehydrogenase complex as a therapeutic target for age-related diseases. Aging Cell. 2012 Jun; 11(3):371-7.
documento no patente 25: Marangos PJ, Turkel CC, Dziewanowska ZE, Fox AW. Dichloroacetate and cerebral ischaemia therapeutics. Expert Opin Investig Drugs. 1999 Apr; 8(4):373-82.
documento no patente 26: Calvert LD, Shelley R, Singh SJ, Greenhaff PL, Bankart J, Morgan MD, et al. Dichloroacetate enhances performance and reduces blood lactate during maximal cycle exercise in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2008 May 15; 177(10):1090-4.
documento no patente 27: Flavin DF. Non-Hodgkin's Lymphoma Reversal with Dichloroacetate. J Oncol. Hindawi Publishing Corporation Journal of Oncology Volume 2010, Article ID 414726, 4 pages doi:10, 1155/2010/414726.
documento no patente 28: Froelich L, Goetz ME, Weinmueller M, Youdim MB, Barth N, Dirr A, Gsell W, Jellinger K, Beckmann H, Riederer P. (r)-, but not (s)-alpha lipoic acid stimulates deficient brain pyruvate dehydrogenase complex in vascular dementia, but not in Alzheimer dementia. J Neural Transm (Vienna). 2004 Mar; 111(3):295-310
documento no patente 29: Parnetti L, Reboldi GP, Gallai V.

Cerebrospinal fluid pyruvate levels in Alzheimer's disease and vascular dementia. Neurology. 2000 Feb 8; 54(3):735-7.

documento no patente 30: Pascual B, Prieto E, Arbizu J, Marti-Climent J, Olier J, Masdeu JC. Brain glucose metabolism in vascular white matter disease with dementia: differentiation from Alzheimer disease. Stroke. 2010 Dec; 41(12):2889-93.

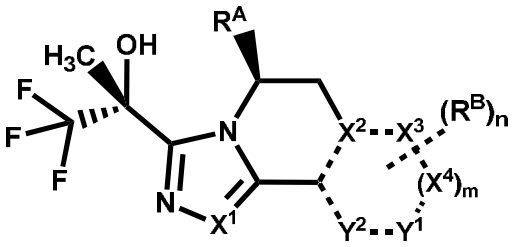
[Breve descripción de la invención]

[0017]

La presente invención es la siguiente.

[1] Un compuesto de la fórmula [I-a], o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

[0018]



[I-a]

[0019]

en donde

un enlace en un línea de puntos es un enlace simple o un enlace doble,

X^1, X^2, X^3 y X^4 son cada uno de modo independiente C o N,

Y^1 e Y^2 son cada uno de modo independiente C, N u O (en donde el número total de N y O para X^2, X^3, X^4, Y^1 o Y^2 es 0 a 3),

R^A es alquilo C_{1-4},

R^B es

(1) halógeno,

(2) ciano,

(3) hidroxi,

(4) oxo,

(5) $-COR^1$ {en donde R^1 es

(A) hidrógeno,

(B) -OH,

(C) $-NR^2R^3$ (en donde R^2 y R^3 son cada uno de modo independiente hidrógeno o alquilo C_{1-4}), o

(D) un heterociclilo saturado de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno (en donde el heterociclilo saturado está opcionalmente sustituido con 1 o 2 halógenos)},

(6) alquilo C_{1-8} {en donde el alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con 1 a 8 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en

(A) halógeno,

(B) hidroxi,

(C) fenilo opcionalmente sustituido con halógeno,

(D) piridilo opcionalmente sustituido con haloalquilo C_{1-4}, y

(E) $-OR^4$ (en donde R^4 es

(a) alquilo C_{1-4},

(b) fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, o

(c) bencilo opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4})},

(7) alcoxi C_{1-8} {en donde el alcoxi C_{1-8} está opcionalmente sustituido con 1 a 8 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en

(A) halógeno,

(B) ciano,

(C) hidroxi,

(D) alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 a 3

halógenos,

(E) alquil C_{1-4}sulfonilo,

(F) cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en ciano y ciano alquilo C_{1-4},

(G) fenilo opcionalmente sustituido con ciano,

(H) $-COCy^1$ (en donde Cy^1 es un heterociclilo saturado de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno, y el heterociclilo saturado está opcionalmente sustituido con 1 o 2 halógenos), y

(I) un heterociclilo saturado de 4 a 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de modo independiente de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre (en donde el heterociclilo saturado está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de

(a) alquilo C_{1-4},

(b) oxo,

(c) alquil C_{1-4}carbonilo,

(d) benzoílo opcionalmente sustituido con halógeno, y

(e) alquil C_{1-4}sulfonilo,

cuando el heterociclilo saturado está sustituido con dos alquilos C_{1-4}, los dos alquilos C_{1-4} están opcionalmente unidos entre sí para formar un anillo con puente junto con los átomos unidos a este)},

(8) $-Cy^2$ {en donde Cy^2 es

(A) cicloalquilo C_{3-6} (en donde el cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de

(a) halógeno,

(b) alquilo C_{1-4},

(c) haloalquilo C_{1-4}, y

(d) fenilo opcionalmente sustituido con halógeno),

(B) fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo C_{1-4}, y alcoxi C_{1-4}, o

(C) un heterociclilo saturado de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno o átomo de oxígeno (en donde el heterociclilo saturado está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en (a) fenilo opcionalmente sustituido con halógeno y (b) alquil C_{1-4}carbonilo)}, o

(9) $-OCy^3$ {en donde Cy^3 es

(A) un heterociclilo saturado de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno o átomo de oxígeno (en donde el heterociclilo saturado está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en (a) benzoílo opcionalmente sustituido con halógeno y (b) alquil C_{1-4}carbonilo), o

(B) un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno (en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de ciano, haloalquilo C_{1-4}, y cicloalquilo C_{3-6})},

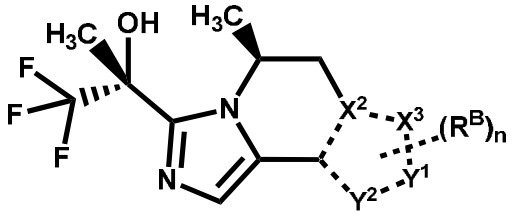
m es 0 o 1, y

n es 0, 1 o 2, cuando n es 2, cada R^B puede ser el mismo o diferente.

[0020]

[2] El compuesto del [1] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que es un compuesto de la fórmula [I-b]:

[0021]



[I-b]

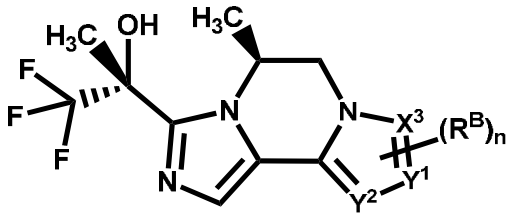
[0022]

en donde cada símbolo es como se define en [1], o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0023]

[3] El compuesto del [1] o [2] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que es un compuesto de la fórmula [I-c]:

[0024]



[I-c]

[0025]

en donde cada símbolo es como se define en [1], o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

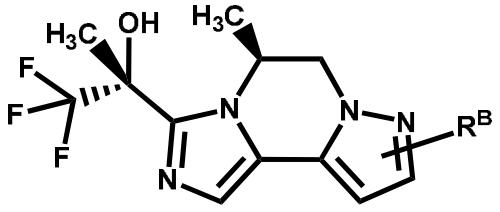
[0026]

[4] El compuesto de cualquiera de [1] a [3], en donde n es 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0027]

[5] El compuesto de cualquiera de [1] a [4] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que es un compuesto de la fórmula [I-d]:

[0028]



[I-d]

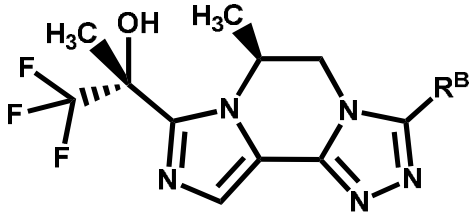
[0029]

en donde el símbolo es como se define en [1], o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0030]

[6] El compuesto de cualquiera de [1] a [4] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que es un compuesto de la fórmula [I-e]:

[0031]



[I-e]

[0032]

en donde el símbolo es como se define en [1], o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0033]

[7] El compuesto de cualquiera de [1] a [6] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^B es

(1) alquilo C_{1-8} {en donde el alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con 1 a 8 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en

(A) halógeno,

(B) hidroxi,

(C) fenilo opcionalmente sustituido con halógeno,

(D) piridilo opcionalmente sustituido con haloalquilo C_{1-4}, y

(E) $-OR^4$ (en donde R^4 es

(a) alquilo C_{1-4},

(b) fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, o

(c) bencilo opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4})}, o

(2) alcoxi C_{1-8} {en donde el alcoxi C_{1-8} está opcionalmente sustituido con 1 a 8 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en

(A) halógeno,

(B) ciano,

(C) hidroxi,

(D) alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos,

(E) alquilo C_{1-4}sulfonilo,

(F) cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en ciano y ciano alquilo C_{1-4},

(G) fenilo opcionalmente sustituido con ciano,

(H) $-COCy^1$ (en donde Cy^1 es un heterociclilo saturado de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno, y el heterociclilo saturado está opcionalmente sustituido con 1 o 2 halógenos), y

(I) un heterociclilo saturado de 4 a 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de modo independiente de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre (en donde el heterociclilo saturado está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de

(a) alquilo C_{1-4},

(b) oxo,

(c) alquil C_{1-4}carbonilo,

(d) benzoílo opcionalmente sustituido con halógeno, y

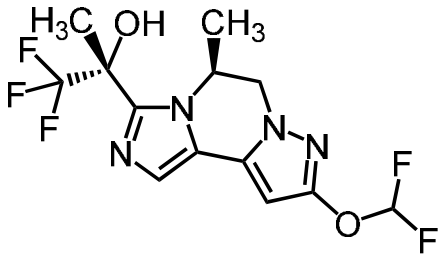
(e) alquil C_{1-4}sulfonilo,

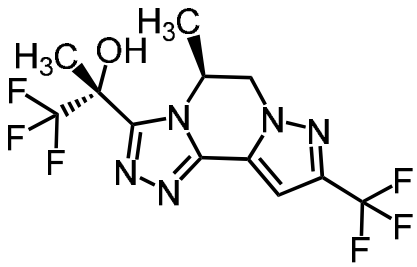
cuando el heterociclilo saturado está sustituido con dos alquilos C_{1-4}, los dos alquilos C_{1-4} están opcionalmente unidos entre sí para formar un anillo con puente junto con los átomos unidos a este)}.

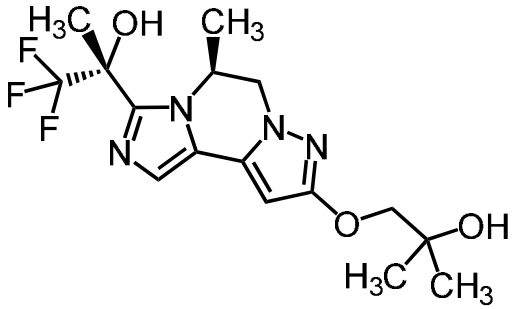
[0034]

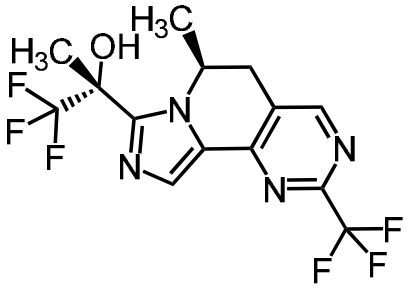
[8] Un compuesto seleccionado de las siguientes fórmulas:

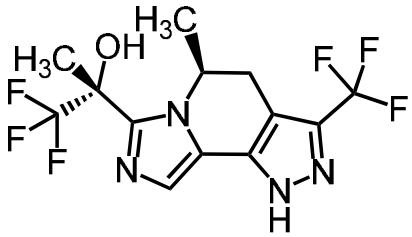
[0035]

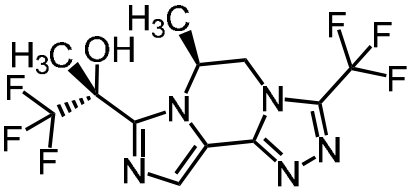












,

[0036]

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0037]

[9] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de [1] a [8] o una de sus sales

farmacéuticamente aceptables, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0038]

[10] Un inhibidor de PDHK que comprende el compuesto de cualquiera de [1] a [8] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0039]

[11] Un inhibidor de PDHK2 que comprende el compuesto de cualquiera de [1] a [8] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0040]

[12] Un agente para el tratamiento o profilaxis de diabetes, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperglucemia, hiperlactacidemia, complicación diabética, insuficiencia cardíaca, miocardiopatía, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, angina de pecho, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad arterial periférica, claudicación intermitente, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, isquemia cerebral, apoplejía cerebral, enfermedad mitocondrial, encefalomiopatía mitocondrial, cáncer, hipertensión pulmonar, enfermedad de Alzheimer o demencia vascular, el agente que comprende el compuesto de cualquiera de [1] a [8] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0041]

[13] El agente de [12], en donde la diabetes es diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2.

[0042]

[14] El agente de [12], en donde la demencia vascular es un demencia vascular tipo de grandes vasos o un demencia vascular tipo de pequeños vasos.

[0043]

[15] El agente de [12], en donde la insuficiencia

cardíaca es insuficiencia cardíaca aguda o insuficiencia cardíaca crónica.

[0044]

[16] El agente de [12], en donde la hipertensión pulmonar es hipertensión arterial pulmonar.

[0045]

[17] Un método para inhibir PDHK, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de [1] a [8] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a un mamífero.

[0046]

[18] Un método para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en diabetes, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperglucemia, hiperlactacidemia, complicación diabética, insuficiencia cardíaca, miocardiopatía, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, angina de pecho, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad arterial periférica, claudicación intermitente, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, isquemia cerebral, apoplejía cerebral, enfermedad mitocondrial, encefalomiopatía mitocondrial, cáncer, hipertensión pulmonar, enfermedad de Alzheimer y demencia vascular, el método que comprende administrar a cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de [1] a [8] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a un mamífero.

[0047]

[19] El método de [18], en donde la diabetes es diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2.

[0048]

[20] El método de [18], en donde la demencia vascular es un demencia vascular tipo de grandes vasos o un demencia

vascular tipo de pequeños vasos.

[0049]

[21] El método de [18], en donde la insuficiencia cardíaca es insuficiencia cardíaca aguda o insuficiencia cardíaca crónica.

[0050]

[22] El método de [18], en donde la hipertensión pulmonar es hipertensión arterial pulmonar.

[0051]

[23] Uso del compuesto de cualquiera de [1] a [8] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un inhibidor de PDHK.

[0052]

[24] Uso del compuesto de cualquiera de [1] a [8] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un agente para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en diabetes, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperglucemia, hiperlactacidemia, complicación diabética, insuficiencia cardíaca, miocardiopatía, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, angina de pecho, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad arterial periférica, claudicación intermitente, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, isquemia cerebral, apoplejía cerebral, enfermedad mitocondrial, encefalomiopatía mitocondrial, cáncer, hipertensión pulmonar, enfermedad de Alzheimer and demencia vascular.

[0053]

[25] El uso de [24], en donde la diabetes es diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2.

[0054]

[26] El uso de [24], en donde la demencia vascular es un demencia vascular tipo de grandes vasos o un demencia

vascular tipo de pequeños vasos.

[0055]

[27] El uso de [24] en donde la insuficiencia cardíaca es insuficiencia cardíaca aguda o insuficiencia cardíaca crónica.

[0056]

[28] El uso de [24] en donde la hipertensión pulmonar es hipertensión arterial pulmonar.

[0057]

[29] El compuesto de cualquiera de [1] a [8] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en diabetes, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperglucemia, hiperlactacidemia, complicación diabética, insuficiencia cardíaca, miocardiopatía, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, angina de pecho, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad arterial periférica, claudicación intermitente, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, isquemia cerebral, apoplejía cerebral, enfermedad mitocondrial, encefalomiopatía mitocondrial, cáncer e hipertensión pulmonar.

[0058]

[30] El compuesto de [29] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la diabetes es diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2.

[0059]

[31] El compuesto de [29] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la complicación diabética se selecciona del grupo que consiste en neuropatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética y cataratas.

[0060]

[32] El compuesto de [29] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la insuficiencia cardíaca es insuficiencia cardíaca aguda o insuficiencia cardíaca crónica.

[0061]

[33] El compuesto de [29] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la hipertensión pulmonar es hipertensión arterial pulmonar.

[0062]

[34] A método para inhibir PDHK, que comprende administrar a cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de [1] a [8] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a un mamífero.

[0063]

[35] Un envase comercial que comprende la composición farmacéutica de [9], y un tema escrito asociado con el mismo, el tema escrito que indique que la composición farmacéutica se puede utilizar para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en diabetes, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperglucemia, hiperlactacidemia, complicación diabética, insuficiencia cardíaca, miocardiopatía, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, angina de pecho, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad arterial periférica, claudicación intermitente, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, isquemia cerebral, apoplejía cerebral, enfermedad mitocondrial, encefalomiopatía mitocondrial, cáncer, hipertensión pulmonar, enfermedad de Alzheimer y demencia vascular.

[0064]

[36] Un kit que comprende la composición farmacéutica de

[9], y un tema escrito asociado con el mismo, el tema escrito que indique que el composición farmacéutica se puede utilizar para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en diabetes, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperglucemia, hiperlactacidemia, complicación diabética, insuficiencia cardíaca, miocardiopatía, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, angina de pecho, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad arterial periférica, claudicación intermitente, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, isquemia cerebral, apoplejía cerebral, enfermedad mitocondrial, encefalomiopatía mitocondrial, cáncer, hipertensión pulmonar, enfermedad de Alzheimer y demencia vascular.

[Descripción de las modalidades]

[0065]

Las definiciones de los términos usados en la presente invención son las siguientes.

[0066]

El "halógeno" es fluoro, cloro, bromo o yodo. Como "halógeno", se prefiere fluoro o cloro.

[0067]

El "alquilo C_{1-4}" significa un alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Sus ejemplos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y ter-butilo. Como "alquilo C_{1-4}", se prefiere metilo.

[0068]

El "alquilo C_{1-8}" significa un alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene 1 a 8 átomos de carbono. Sus ejemplos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1-etil-propilo, 1-metil-1-etil-propilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo,

1-metil-1-propil-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo y similares.

[0069]

El "alquil C_{1-4}carbonilo" significa alquil-carbonilo en que el resto alquilo es "alquilo C_{1-4}" definido anteriormente e incluye, por ejemplo, acetilo, propanoílo, butanoílo, 2-metilpropanoílo, pentanoílo, 3-metilbutanoílo, 2-metilbutanoílo y 2,2-dimetilpropanoílo. Como "alquil C_{1-4}carbonilo", se prefiere acetilo.

[0070]

El "alquil C_{1-4}sulfonilo" significa alquil-sulfonilo en que el resto alquilo es "alquilo C_{1-4}" definido anteriormente e incluye, por ejemplo, metansulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo y ter-butilsulfonilo. Como "alquil C_{1-4}sulfonilo", se prefiere metansulfonilo.

[0071]

El "haloalquilo C_{1-4}" significa alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono y sustituidos con 1 a 5 "halógenos" definidos anteriormente. Cuando el alquilo está sustituido con plurales halógenos, los halógenos pueden ser los mismos o diferentes. Los ejemplos del "haloalquilo C_{1-4}" incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoro-1-metiletilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoropropilo, 1,1-difluoro-2-metilpropilo y similares. Como "haloalquilo C_{1-4}", se prefiere alquilo C_{1-4} sustituido con 1 a 3 fluoros y se prefiere más trifluorometilo.

[0072]

El “ciano alquilo C_{1-4}” significa “alquilo C_{1-4}” definido anteriormente que está sustituido con un ciano. Sus ejemplos incluyen cianometilo, 2-cianoetilo, 1-ciano-1-metiletilo, 3-cianopropilo, 4-cianobutilo y similares.

[0073]

El “alcoxi C_{1-4}” significa alquil-oxi en que el resto alquilo es “alquilo C_{1-4}” definido anteriormente e incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y ter-butoxi. Como “alcoxi C_{1-4}”, se prefiere metoxi.

[0074]

El “alcoxi C_{1-8}” significa alcoxi en que el resto alquilo es “alquilo C_{1-8}” definido anteriormente. Sus ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, 1,2-dimetilpropiloxi, 1-etilpropiloxi, hexiloxi, isohexiloxi, 1,2,2-trimetilpropiloxi, 1,1-dimetilbutiloxi, 2,2-dimetilbutiloxi, 3,3-dimetilbutiloxi, 2-etilbutiloxi y similares.

[0075]

El “cicloalquilo C_{3-6}” significa un grupo de anillo hidrocarbonado monocíclico de 3 a 6 miembros e incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Como “cicloalquilo C_{3-6}”, se prefiere ciclopropilo.

[0076]

El “heterociclilo saturado de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno” significa un grupo heterocíclico saturado monocíclico de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno además del átomo de carbono. Los ejemplos del heterociclilo saturado incluyen azetidinilo, pirrolidinilo, y piperidinilo.

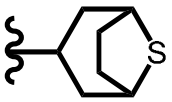
[0077]

El “heterociclilo saturado de 4 a 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre” significa un grupo heterocíclico saturado monocíclico de 4 a 6 miembros que tiene, además de átomo de carbono, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Los ejemplos del heterociclilo saturado incluyen oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrothiopiranilo, isotiazolidinilo y similares, y se prefieren oxetanilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidrotiopiranilo, y isotiazolidinilo.

[0078]

“Cuando el heterociclilo saturado está sustituido con dos alquilos C_{1-4}, los dos alquilos C_{1-4} están opcionalmente unidos entre sí para formar un anillo con puente junto con los átomos unidos a este” significa, por ejemplo, que el heterociclilo saturado es el siguiente grupo:

[0079]



.

[0080]

El “heterociclilo saturado de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno o átomo de oxígeno” significa un grupo heterocíclico saturado monocíclico de 4 a 6 miembros que tiene, además de átomo de carbono, un heteroátomo seleccionado de modo independiente del grupo

que consiste en un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno. Los ejemplos del heterociclilo saturado incluyen oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo y similares, y se prefieren oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidinilo, y piperidinilo.

[0081]

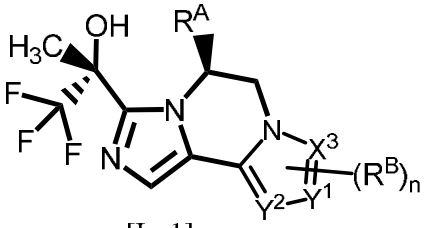
El "heteroarilo de 6 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno" significa un heteroarilo monocíclico de 6 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno además del átomo de carbono. Los ejemplo del heteroarilo incluyen piridilo, pirimidinilo, y pirazinilo.

[0082]

Una forma de realización preferida del compuesto de la fórmula [I-a] se describe de la siguiente manera.

Una de las formas de realización preferidas del compuesto de la fórmula [I-a] es un compuesto representado por la fórmula [I-a1]:

[0083]



[I-a1]

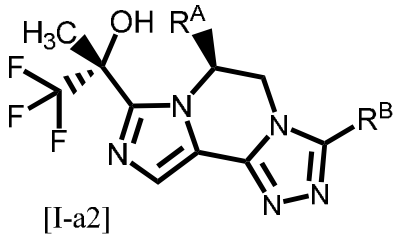
[0084]

en donde cada símbolo es como se define en la fórmula mencionada anteriormente [I-a].

[0085]

Una de las otras formas de realización preferidas de la fórmula [I-a] es un compuesto representado por la fórmula [I-a2]:

[0086]



[I-a2]

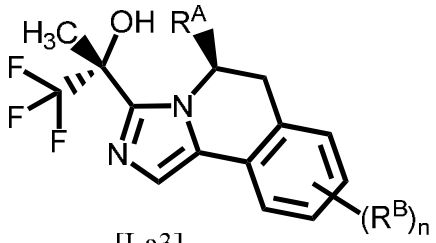
[0087]

en donde cada símbolo es como se define en la fórmula mencionada anteriormente [I-a].

[0088]

Una de las otras formas de realización preferidas de la fórmula [I-a] es un compuesto representado por la fórmula [I-a3]:

[0089]



[I-a3]

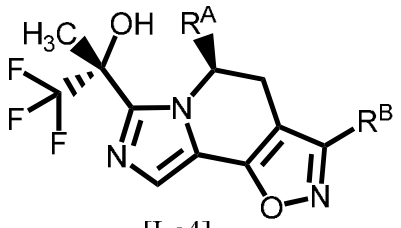
[0090]

en donde cada símbolo es como se define en la fórmula mencionada anteriormente [I-a].

[0091]

Una de las otras formas de realización preferidas de la fórmula [I-a] es un compuesto representado por la fórmula [I-a4]:

[0092]



[I-a4]

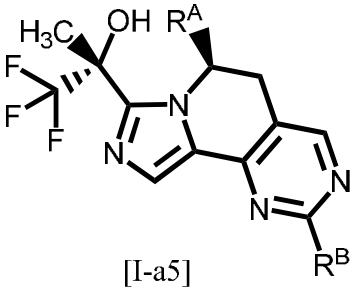
[0093]

en donde cada símbolo es como se define en la fórmula mencionada anteriormente [I-a].

[0094]

Una de las otras formas de realización preferidas de la fórmula [I-a] es un compuesto representado por la fórmula [I-a5]:

[0095]



[I-a5]

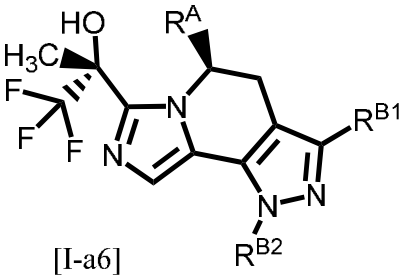
[0096]

en donde cada símbolo es como se define en la fórmula mencionada anteriormente [I-a].

[0097]

Una de las otras formas de realización preferidas de la fórmula [I-a] es un compuesto representado por la fórmula [I-a6]:

[0098]



[I-a6]

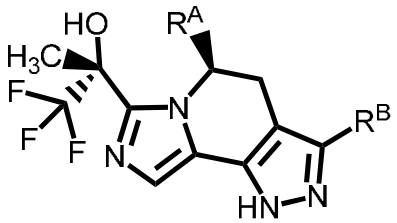
[0099]

en donde R^{B1} y R^{B2} son cada uno de modo independiente como se define para R^{B} en la fórmula mencionada anteriormente [I-a]; y cada otro símbolo es como se define en la fórmula mencionada anteriormente [I-a].

[0100]

Una de las otras formas de realización preferidas de la fórmula [I-a] es un compuesto representado por la fórmula [I-a7]:

[0101]



[I-a7]

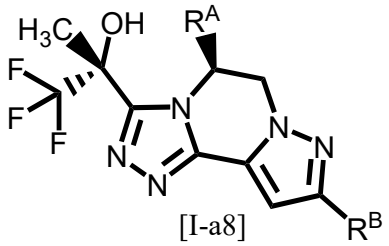
[0102]

en donde cada símbolo es como se define en la fórmula mencionada anteriormente [I-a].

[0104]

Una de las otras formas de realización preferidas de la fórmula [I-a] es un compuesto representado por la fórmula [I-a8]:

[0104]



[I-a8]

[0105]

en donde cada símbolo es como se define en la fórmula mencionada anteriormente [I-a].

[0106]

En las fórmulas mencionadas anteriormente [I-a] y [I-a1] a [I-a8], R^A es con preferencia metilo.

En las fórmulas mencionadas anteriormente [I-a], [I-a1] y [I-a3], n es con preferencia 1.

[0107]

La "sal farmacéuticamente aceptable" puede ser cualquier sal sin toxicidad excesiva conocida en la técnica. Específicamente, se pueden mencionar sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos, sales con bases inorgánicas, sales con bases orgánicas y similares. Varias formas de sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica y, por ejemplo, se describen en los siguientes documentos de referencia:

(a) Berge et al., J. Pharm. Sci., 66, p1-19(1977),

(b) Stahl et al., "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, y Use" (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002),

(c) Paulekuhn et al., J. Med. Chem., 50, p6665-6672 (2007).

Se puede obtener una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula [I-a] se puede obtener mediante la reacción del compuesto con un ácido inorgánico, ácido orgánico, base inorgánica o base orgánica de acuerdo con un método conocido per se. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula [I-a] se puede formar con media molécula, una molécula o dos o más moléculas de un ácido o base por molécula del compuesto de fórmula [I-a].

[0108]

Los ejemplos de la sal con ácido inorgánico incluyen sales con ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y ácido sulfúrico.

Los ejemplos de sal con ácido orgánico incluyen sales con ácido acético, ácido adípico, ácido algínico, ácido 4-aminosalicílico, ácido anhidrometilencítrico, ácido benzoico, ácido bencensulfónico, edetato de calcio,

ácido alcanfórico, ácido alcanfor-10-sulfónico, ácido carbónico, ácido cítrico ácido, ácido edético, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etansulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glicolarsanílico, ácido hexilresorcílico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxi-1-etansulfónico ácido, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido málico, ácido maleico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido metilsulfúrico, ácido metilnítrico, ácido metilenbis (salicílico), ácido galactárico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido 2-naftoico, ácido 1,5-naftalendisulfónico, ácido oleico, ácido oxálico, ácido pamoico, ácido pantoténico, ácido péctico, ácido pícrico, ácido propiónico, ácido poligalacturónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tánico, ácido tartárico, ácido teoclico, àcido tiociánico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluensulfónico, ácido undecanoico, ácido aspártico y ácido glutámico.

[0109]

Los ejemplos de sal con base inorgánica incluyen una sal con litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, bario, aluminio, zinc, bismuto o amonio.

Los ejemplos de la sal con base orgánica incluyen una sal con arecolina, betaína, colina, clemizol, etilendiamina, N-metilglucamina, N-bencilfenetilamina, tris(hidroximetil) metilamina, arginina o lisina.

[0110]

Una forma de realización preferida de la “sal farmacéuticamente aceptable” es como se describe a continuación.

Los ejemplos de la sal con ácido inorgánico incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido nítrico,

ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido bromhídrico.

Los ejemplos de sal con ácido orgánico incluyen sales con ácido oxálico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido benzoico, ácido glucurónico, ácido oleico, ácido pamoico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico y ácido 2-hidroxi-1-etansulfónico.

Los ejemplos de sal con base inorgánica incluyen sales con sodio, potasio, calcio, magnesio y zinc.

Los ejemplos de sal con base orgánica incluyen sales con tris(hidroximetil)metilamina, N-metilglucamina y lisina.

[0111]

El compuesto de fórmula [I-a] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables puede existir como solvato. El término "solvato" se refiere al compuesto de fórmula [I-a] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con el que está asociada una molécula de solvente, y también incluye hidratos. Dichos solvatos con preferencia son solvatos farmacéuticamente aceptables e incluyen, por ejemplo, hidrato, solvato de etanol, solvato de dimetilsulfóxido y similares del compuesto de fórmula [I-a] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos específicos incluyen hemihidrato, monohidrato, dihidrato o mono(etanol) solvato del compuesto de fórmula [I-a] o un monohidrato o clorhidrato del compuesto de fórmula [I-a], dihidrato o clorhidrato del mismo y similares. Dichos solvatos se pueden producir de acuerdo con métodos convencionales.

[0112]

El compuesto de la fórmula [I-a] puede existir como

un estereoisómero que debe reconocer como un isómero cis/trans. En este caso, el compuesto de la fórmula [I-a] puede existir como un puede existir como un isómero cis, un isómero trans o una mezcla de un isómero cis y un isómero trans.

El compuesto de fórmula [I-a] puede existir como tautómero. En este caso, el compuesto de fórmula [I-a] puede existir como un tautómero individual o una mezcla de tautómeros.

El compuesto de fórmula [I-a] puede contener uno o más carbonos asimétricos. En este caso, el compuesto de fórmula [I-a] puede existir como un enantiómero único, un diastereoisómero único, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereoisómeros.

El compuesto de fórmula [I-a] puede existir como un atropisómero. En este caso, el compuesto de fórmula [I-a] puede existir como un atropisómero individual o una mezcla de atropisómeros.

El compuesto de fórmula [I-a] puede contener simultáneamente una pluralidad de características estructurales que producen los isómeros mencionados anteriormente. Además, el compuesto de fórmula [I-a] puede contener los isómeros mencionados anteriormente en cualquier relación.

En ausencia de otra referencia tal como una anotación y similares, las fórmulas, estructuras químicas y nombres de compuestos indicados en la presente memoria descriptiva sin especificar la estereoquímica de la misma abarcan todos los isómeros mencionados anteriormente que pueden existir.

[0113]

Se puede separar una mezcla diastereoisomérica en cada diastereoisómero mediante métodos convencionales

tales como cromatografía, cristalización y similares. Además, cada diastereoisómero también se puede formar usando un material de partida estereoquímicamente único o mediante un método de síntesis utilizando una reacción estereoselectiva.

[0114]

Se puede separar una mezcla enantiomérica en cada enantiómero individual mediante un método bien conocido en la técnica.

Por ejemplo, se puede hacer reaccionar una mezcla de enantiómeros con un enantiómero sustancialmente puro que se conoce como auxiliar quiral para formar una mezcla de diastereoisómeros, que luego se puede aislar en un diastereoisómero con una relación isomérica mejorada o un diastereoisómero individual sustancialmente puro mediante un método común tal como cristalización fraccionada o cromatografía. El auxiliar quiral añadido se puede eliminar del diastereoisómero aislado mediante una reacción de escisión para dar un enantiómero deseable.

Además, una mezcla de enantiómeros de un compuesto también se puede separar directamente mediante un método de cromatografía usando una fase sólida quiral bien conocida en la técnica. Alternativamente, uno de los enantiómeros también se puede obtener mediante el uso de un material de partida ópticamente activo sustancialmente puro o síntesis estereoselectiva (inducción asimétrica) de un intermediario proquiral usando un auxiliar quiral o un catalizador asimétrico.

[0115]

La configuración estérica absoluta se puede determinar sobre la base del análisis de cristales de rayos X del producto cristalino o intermediario

resultante. En este caso, un producto cristalino resultante o intermediario derivatizado con un reactivo que tiene un centro asimétrico con una configuración estérica conocida se puede usar cuando sea necesario.

[0116]

El compuesto de la fórmula [I-a] se puede marcar con un isótopo (^{2}H, ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S y similares).

[0117]

Un compuesto de la fórmula [I-a] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con preferencia es un compuesto de la fórmula sustancialmente purificado [I-a] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Con preferencia adicional, es un compuesto de la fórmula [I-a] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que se purifica a una pureza no menos de 80%.

[0118]

La composición farmacéutica de la presente invención se puede producir mediante la mezcla apropiada de una cantidad adecuada de un compuesto de fórmula [Ia] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con al menos un tipo de portador farmacéuticamente aceptable de acuerdo con un método conocido en la técnica de preparaciones farmacéuticas. El contenido del compuesto de fórmula [I-a] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la composición farmacéutica varía de acuerdo con la forma de dosis, la dosis y similares. Es, por ejemplo, del 0,1 al 100% en peso de la composición total.

[0119]

Una forma de dosis del compuesto de fórmula [Ia] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables incluye una preparación oral tal como un comprimido, una cápsula, un gránulo, un polvo, una pastilla, un jarabe, una emulsión

y una suspensión o una preparación parenteral tal como una preparación externa, un supositorio, una inyección, una gota ocular, una preparación nasal y una preparación pulmonar.

[0124]

Los ejemplos del "portador farmacéuticamente aceptable" incluyen varias sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas utilizadas convencionalmente como materiales de preparación, e incluyen excipiente, desintegrante, aglutinante, fluidificante, lubricante y similares para preparaciones sólidas, y solvente, agente solubilizante, agente de suspensión, agente isotónico , agente buffer, agente calmante y similares para preparaciones líquidas y base, emulsionante, agente humectante, estabilizador, agente estabilizante, agente dispersante, plastificante, agente de ajuste de pH, promotor de la absorción, agente gelificante, conservante, relleno, agente disolvente, agentes solubilizantes, agentes de suspensión y similares para preparaciones semisólidas. Además, cuando sea necesario, también se pueden usar aditivos tales como conservantes, antioxidantes, colorantes, agentes edulcorantes y similares.

[0121]

Los ejemplos del "excipiente" incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, D-sorbitol, almidón de maíz, dextrina, celulosa cristalina, celulosa cristalina, carmelosa, carmelosa cálcica, carboximetil almidón sódico, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, goma arábiga y similares.

Los ejemplos del "desintegrante" incluyen carmelosa, carmelosa cálcica, carmelosa sódica, carboximetil almidón sódico, croscarmelosa sódica, crospovidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución,

hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa cristalina y similares.

Los ejemplos del "aglutinante" incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona, celulosa cristalina, sacarosa, dextrina, almidón, gelatina, carmelosa sódica, goma arábiga y similares.

Los ejemplos del "fluidificante" incluyen ácido silícico anhidro liviano, estearato de magnesio y similares.

Los ejemplos del "lubricante" incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y similares.

Los ejemplos del "solvente" incluyen agua purificada, etanol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva y similares.

Los ejemplos de "agentes solubilizantes" incluyen propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio y similares.

Los ejemplos del "agente de suspensión" incluyen cloruro de benzalconio, carmelosa, hidroxipropilcelulosa, propilenglicol, povidona, metilcelulosa, monoestearato de glicerol y similares.

Los ejemplos del "agente isotónico" incluyen glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, D-manitol y similares.

Los ejemplos del "agente buffer" incluyen hidrógeno fosfato de sodio, acetato de sodio, carbonato de sodio, citrato de sodio y similares.

Los ejemplos del "agente calmante" incluyen alcohol bencílico y similares.

Los ejemplos de la "base" incluyen agua, aceites animales y vegetales (aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de maní, aceite de sésamo, aceite de ricino y similares), alcoholes inferiores (etanol, propanol,

propilenglicol, 1,3-butilenglicol, fenol y similares), ácido graso superior y éster del mismo, ceras, alcohol superior, alcohol polihídrico, hidrocarburos (vaselina blanca, parafina líquida, parafina y similares), vaselina hidrófila, lanolina purificada, ungüento de absorción de agua, lanolina hidratada, ungüento hidrófilo, almidón, pululano, goma arábiga, goma de tragacanto, gelatina, dextrano, derivado de celulosa (metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares), polímero sintético (polímero de carboxivinilo, poliacrilato de sodio, alcohol poli (vinílico), polivinilpirrolidona), propilenglicol, macrogol (macrogol 200 - 600 y similares) y una combinación de dos o más tipos de los mismos.

Los ejemplos del "conservante" incluyen paraoxibenzoato de etilo, clorobutanol, alcohol bencílico, deshidroacetato de sodio, ácido sórbico y similares.

Los ejemplos del "antioxidante" incluyen sulfito de sodio, ácido ascórbico y similares.

Los ejemplos del "colorante" incluyen colorantes alimentarios (por ejemplo, colorante alimentario rojo n° 2 o 3, colorante alimentario amarillo n° 4 o 5, etc.), β-caroteno y similares.

Los ejemplos del "agente edulcorante" incluyen sacarina sódica, glicirricinato dipotásico, aspartamo y similares.

[0122]

La composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar por vía oral o parenteral (administración tópica, rectal, intravenosa, intramuscular, subcutánea y similares) a mamíferos distintos del ser humano (por ejemplo, ratón, rata, hámster, cobayo, conejo, gato perro, porcino, bovino, caballo, ovino, mono y

similares) y ser humano. La dosis varía de acuerdo con el sujeto de administración, enfermedad, síntoma, forma de dosis, vía de administración y similares. Por ejemplo, la dosis diaria para administración oral a un paciente adulto está generalmente dentro del rango de aproximadamente 0,01 mg a 1 g, basado en el compuesto de fórmula [I-a] como ingrediente activo. Esta cantidad se puede administrar en una o varias porciones.

[0123]

El compuesto de la fórmula [I-a] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables tienen una acción inhibidora de PDHK y es útil para el tratamiento y/o profilaxis de diversas enfermedades o afecciones que se espera mejoren mediante el control de la actividad de PDHK. Ejemplos de diversas enfermedades o afecciones que se espera que mejoren mediante el control de la actividad de PDHK incluyen enfermedades tales como diabetes (diabetes tipo 1, diabetes tipo 2), síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperglucemia, hiperlactacidemia, complicación diabéticas (neuropatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética, catarata), insuficiencia cardíaca (insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca crónica), miocardiopatía, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, angina de pecho, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad arterial periférica, claudicación intermitente, enfermedad pulmonar obstructiva crónicas, isquemia cerebral, apoplejía cerebral, enfermedad mitocondrial, encefalomiopatía mitocondrial, cáncer, hipertensión pulmonar (hipertensión arterial pulmonar), enfermedad de Alzheimer, demencia vascular (demencia vascular tipo de vaso grande o tipo pequeño), y similares.

[0124]

"Inhibir PDHK" significa eliminar o atenuar la actividad de PDHK mediante la inhibición su función. Por ejemplo, significa inhibir la función como PDHK sobre la base de las condiciones del Ejemplo Experimental 1 mencionado a continuación. Para "inhibir PDHK", se inhibe con preferencia la PDHK humana. Para "inhibir PDHK", con preferencia, "se inhibe PDHK2".

El "inhibidor de PDHK" significa una sustancia que se une a PDHK e inhibe la función de PDHK. Como "inhibidor de PDHK", se prefiere un "inhibidor de PDHK humano". Como "inhibidor de PDHK", se prefiere un "inhibidor de PDHK2".

[0125]

En la presente memoria descriptiva, el "tratamiento" también incluye la mejora de los síntomas, prevención de la gravedad, mantenimiento de la remisión, prevención de la exacerbación y, además, prevención de la recurrencia.

En la presente memoria descriptiva, "prevención" o "profilaxis" significa suprimir la aparición de síntomas.

[0126]

En la presente memoria descriptiva, la presentación de las formas de realización preferidas y opciones del compuesto, método, uso y composición de la presente invención también incluye las combinaciones de las formas de realización preferidas y opciones siempre que se pueden combinar y están libres de inconsistencia.

[0127]

Los métodos de producción del compuesto de fórmula [I-a] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se explican a continuación. Sin embargo, el método de producción del compuesto de fórmula [I-a] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables no se limita a tales

métodos de producción.

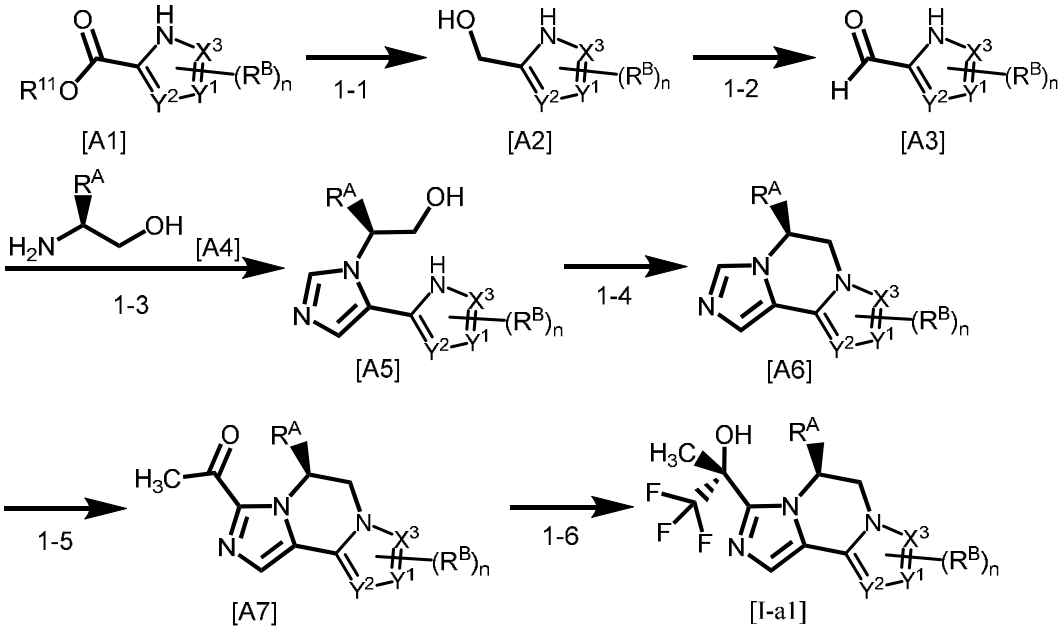
El compuesto obtenido en cada etapa se puede aislar o purificar según sea necesario mediante métodos convencionales tales como destilación, recristalización, cromatografía en columna y similares. En algunos casos, la siguiente etapa se puede realizar sin aislamiento ni purificación. Cuando la reacción para realizar en cada etapa es una reacción anhidra, con preferencia se realiza en una atmósfera de gas inerte de argón, nitrógeno y similares.

[0128]

[Método de producción 1]

El compuesto de la fórmula [I-a1] se puede obtener mediante el Método de producción 1 mostrado por el siguientes esquema.

[0129]



[0130]

en donde R^{11} es alquilo C_{1-4}; y cada otro símbolo es como se define en la fórmula mencionada anteriormente [I-a].

[0131]

Etapa 1-1

El compuesto [A2] se puede obtener mediante la reducción de un grupo éster del compuesto [A1]. Por ejemplo, el compuesto [A2] se puede obtener mediante la reacción del compuesto [A1] con un agente reductor en un solvente a -40 °C a temperatura ambiente.

Los ejemplos del agente reductor incluyen hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio y borohidruro de litio.

Los ejemplos del solvente incluyen tetrahidrofurano, dietil éter y ciclopentil metil éter.

El compuesto [A1] puede ser un producto disponible en el comercio, o se puede obtener mediante la conversión apropiada un producto disponible en el comercio por un método bien conocido por los expertos en la técnica.

[0132]

Etapa 1-2

El Compuesto [A3] se puede obtener mediante la oxidación de un grupo hidroxi del Compuesto [A2]. Por ejemplo, el Compuesto [A3] se puede obtener mediante la reacción del Compuesto [A2] con un agente oxidante en un solvente bajo enfriamiento en hielo a temperatura ambiente.

Los ejemplos del agente oxidante incluyen dióxido de manganeso, peryodinano de Dess-Martin y complejo de trióxido de azufre-piridina.

Los ejemplos del solvente incluyen tetrahidrofurano, dimetoxietano, tolueno, dimetil sulfóxido, cloroformo y diclorometano.

[0133]

Etapa 1-3

El Compuesto [A5] se puede obtener mediante una reacción de iminación del Compuesto [A3] y el Compuesto

[A4], y una reacción de ciclación usando isocianuro de p-toluensulfonilmetilo. Por ejemplo, una reacción de iminación del Compuesto [A3] y el Compuesto [A4] se realiza en un solvente a temperatura ambiente a 60 °C. Sucesivamente, el producto resultante se hace reaccionar con isocianuro de p-toluensulfonilmetilo en un solvente en la presencia de una base bajo enfriamiento en hielo a temperatura ambiente para proporcionar el Compuesto [A5].

Los ejemplos del solvente de la reacción de iminación incluyen metanol.

Los ejemplos de la base incluyen carbonato de potasio.

Los ejemplos del solvente de la reacción de ciclación incluyen dimetoxietano.

Los Compuestos [A3] y [A4] pueden ser productos disponibles en el comercio, o se pueden obtener mediante la conversión apropiada un producto disponible en el comercio por un método bien conocido por los expertos en la técnica.

[0134]

Etapa 1-4

El Compuesto [A6] se puede obtener mediante una reacción de MItsunobu intramolecular del Compuesto [A5]. Por ejemplo, el Compuesto [A6] se puede obtener mediante la reacción del Compuesto [A5] con fosfina y diéster del ácido azodicarboxílico en un solvente a temperatura ambiente a 100 °C.

Los ejemplos de la fosfina incluyen trioctilfosfina, tributilfosfina y trifenilfosfina.

Los ejemplos del diéster del ácido azodicarboxílico incluyen azodicarboxilato de diisopropilo y azodicarboxilato de di-ter-butilo.

Los ejemplos del solvente incluyen toluenon y

tetrahidrofurano.

[0135]

Etapa 1-5

El Compuesto [A7] se puede obtener mediante la reacción del Compuesto [A6] con N-metoxi-N-metilacetamida. Por ejemplo, el Compuesto [A7] se puede obtener mediante la reacción del Compuesto [A6] con N-metoxi-N-metilacetamida en un solvente a -78 °C a temperatura ambiente en la presencia de una base.

Los ejemplos de la base incluyen diisopropilamida de n-butillitio y litio.

Los ejemplos del solvente incluyen ciclopentil metil éter, tetrahidrofurano y tolueno.

[0136]

Etapa 1-6

El Compuesto [I-a1] se puede obtener mediante la reacción del Compuesto [A7] con (trifluorometil)trimetilsilano. Por ejemplo, el compuesto [I-a1] se puede obtener mediante la reacción del Compuesto [A7] con(trifluorometil)trimetilsilano en un solvente en la presencia de un aditivo bajo enfriamiento en hielo a temperatura ambiente.

Los ejemplos del aditivo incluyen fluoruro de tetra-n-butilamonio, acetato de litio, carbonato de potasio y fluoruro de cesio.

Los ejemplos del solvente incluyen tetrahidrofurano, dimetilformamida y dimetilacetamida.

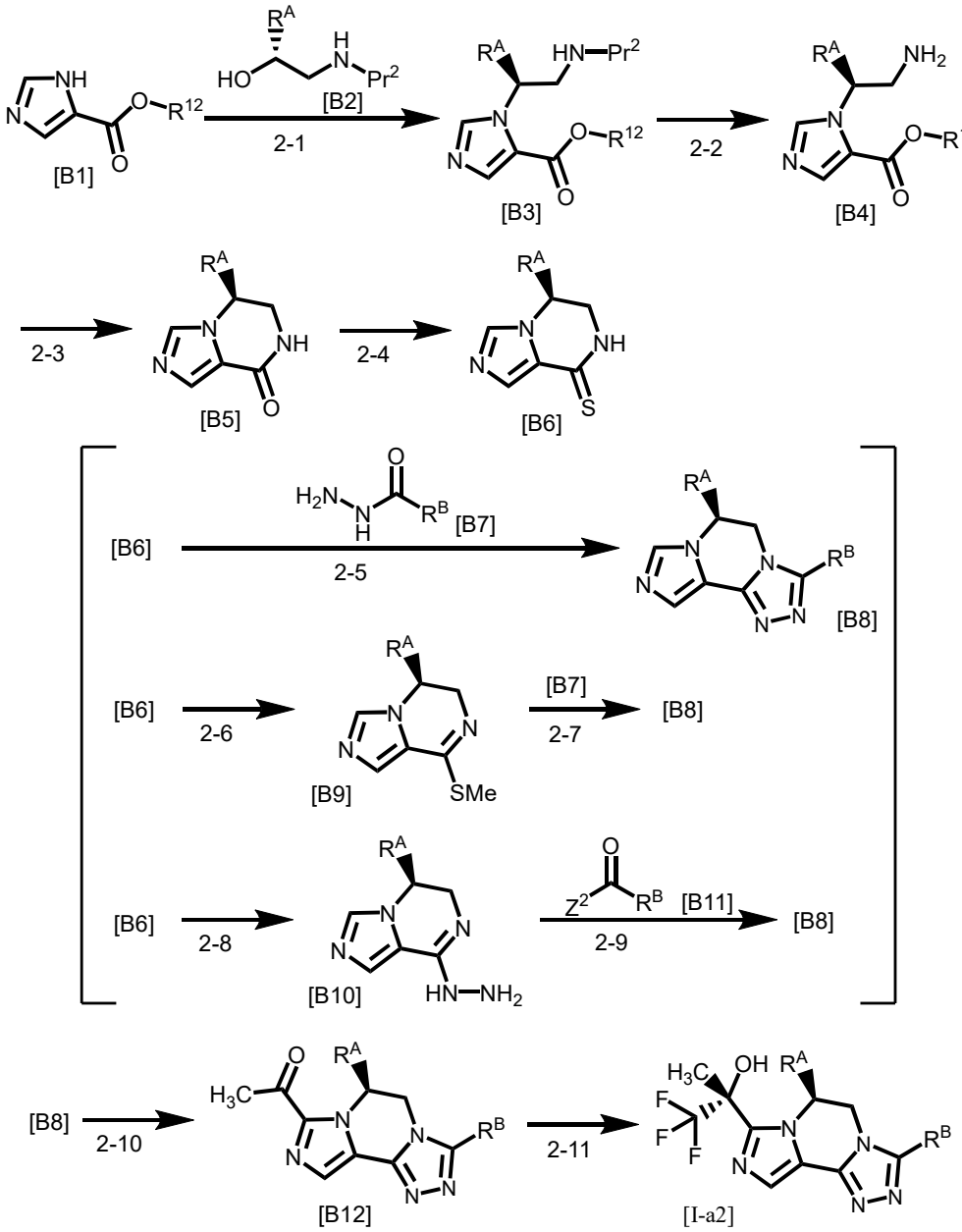
El grupo R^A del Compuesto [A7] es un impedimento estérico y la reacción procede de una manera diastereoselectiva. La configuración estérica del compuesto [I-a1] se puede asumir a partir del mecanismo de reacción y se puede confirmar por el análisis de estructura del cristal de rayos X.

[0137]

[Método de producción 2]

El compuesto de la fórmula [I-a2] se puede obtener mediante el Método de producción 2 mostrado por el siguiente esquema.

[0138]



[0139]

en donde R^{12} es alquilo C_{1-4};

Pr^2 es un grupo protector de amino tal como ter-butoxicarbonilo y similares;

Z^2 es $R^BC(O)O-$ o cloro; y

Cada otro símbolo es como se define en la fórmula mencionada anteriormente [I-a].

[0140]

Etapa 2-1

El Compuesto [B3] se puede obtener mediante una reacción de Mitsunobu del compuesto [B1] y compuesto [B2]. Por ejemplo, el compuesto [B3] se puede obtener mediante la reacción del compuesto [B1] con el compuesto [B2], fosfina y diéster del ácido azodicarboxílico en un solvente a temperatura ambiente a 100 °C.

Los ejemplos de la fosfina incluyen trioctilfosfina, tributilfosfina y trifenilfosfina.

Los ejemplos del diéster del ácido azodicarboxílico incluyen azodicarboxilato de diisopropilo y azodicarboxilato de di-ter-butilo.

Los ejemplos del solvente incluyen tolueno y tetrahidrofurano.

El Compuesto [B1] y el compuesto [B2] pueden ser productos disponibles en el comercio, o se pueden obtener mediante la conversión apropiada un producto disponible en el comercio por un método bien conocido por los expertos en la técnica.

[0141]

Etapa 2-2

El Compuesto [B4] se puede obtener mediante la desprotección de un grupo amino del compuesto [B3]. Por ejemplo, cuando Pr^2 es ter-butoxicarbonilo, el compuesto [B4] se puede obtener mediante el tratamiento del compuesto [B3] con un ácido en un solvente bajo enfriamiento en hielo a temperatura ambiente. El

Compuesto [B4] se puede obtener como una sal con el ácido usado en esta reacción.

Los ejemplos del ácido incluyen ácido trifluoroacético y ácido clorhídrico.

Los ejemplos del solvente incluyen tetrahidrofurano y acetato de etilo.

[0142]

Etapa 2-3

El Compuesto [B5] se puede obtener mediante la lactamización del compuesto [B4]. Por ejemplo, el compuesto [B5] se puede obtener mediante la reacción del compuesto [B4] con una base en un solvente bajo enfriamiento en hielo a temperatura ambiente.

Los ejemplos de la base incluyen hidrógeno carbonato de sodio.

Los ejemplos del solvente incluyen metanol y agua.

[0143]

Etapa 2-4

El Compuesto [B6] se puede obtener mediante la reacción del compuesto [B5] con un reactivo de azufre. Por ejemplo, el compuesto [B6] se puede obtener mediante la reacción del compuesto [B5] con un reactivo de azufre en un solvente a temperatura ambiente a 110 °C.

Los ejemplos del reactivo de azufre incluyen reactivo de Lawesson (2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro).

Los ejemplos del solvente incluyen tolueno y piridina.

[0144]

Etapa 2-5

El Compuesto [B8] se puede obtener mediante una reacción de ciclación del compuesto [B6] y el compuesto [B7]. Por ejemplo, el compuesto [B8] se puede obtener

mediante la reacción del compuesto [B6] con el compuesto [B7] en un solvente a 100 °C a 200 °C. Cuando sea necesario, también se puede utilizar un aparato de microondas.

Los ejemplos del solvente incluyen n-butanol y N-metilpirrolidona.

[0145]

Etapas 2-6 y 2-7

El Compuesto [B9] se obtiene por la metilación del compuesto [B6], y luego el compuesto [B8] también se puede obtener mediante la reacción del compuesto [B9] con el compuesto [B7]. La metilación del compuesto [B6] se puede realizar, por ejemplo, mediante la reacción del compuesto [B6] con un agente de metilación en un solvente bajo enfriamiento en hielo a temperatura ambiente. El Compuesto [B9] también se puede obtener como una sal tal como una sal de yoduro de hidrógeno o similares.

Los ejemplos del agente de metilación incluyen yoduro de metilo.

Los ejemplos del solvente incluyen dimetilformamida y acetona.

La reacción del compuesto [B9] y el compuesto [B7] se puede realizar, por ejemplo, mediante una operación similar a la de la Etapa 2-5.

El Compuesto [B7] puede ser un producto disponible en el comercio, o se puede obtener mediante la conversión apropiada un producto disponible en el comercio por un método bien conocido por los expertos en la técnica.

[0146]

Etapas 2-8 y 2-9

El Compuesto [B10] se obtiene por la reacción del compuesto [B6] con hidrazina, y luego el compuesto [B8]

también se puede obtener mediante la reacción del compuesto [B10] con el compuesto [B11]. La reacción del compuesto [B6] y la hidrazina se puede realizar, por ejemplo, mediante la reacción del compuesto [B6] con hidrazina en un solvente a temperatura ambiente a 80 °C.

Los ejemplos del solvente incluyen etanol e isopropanol.

La reacción del compuesto [B10] y el compuesto [B11] se puede realizar mediante la reacción del compuesto [B10] con el compuesto [B11] en un solvente en la presencia de un ácido bajo enfriamiento en hielo a temperatura ambiente.

Los ejemplos del ácido incluyen ácido trifluoroacético.

Los ejemplos del solvente incluyen cloroformo.

El Compuesto [B11] puede ser un producto disponible en el comercio, o se puede obtener mediante la conversión apropiada un producto disponible en el comercio por un método bien conocido por los expertos en la técnica.

[0147]

Etapa 2-10

El Compuesto [B12] se puede obtener mediante la reacción del compuesto [B8] con N-metoxi-N-metilacetamida. Por ejemplo, el compuesto [B12] se puede obtener mediante una operación similar a la de la Etapa 1-5.

[0148]

Etapa 2-11

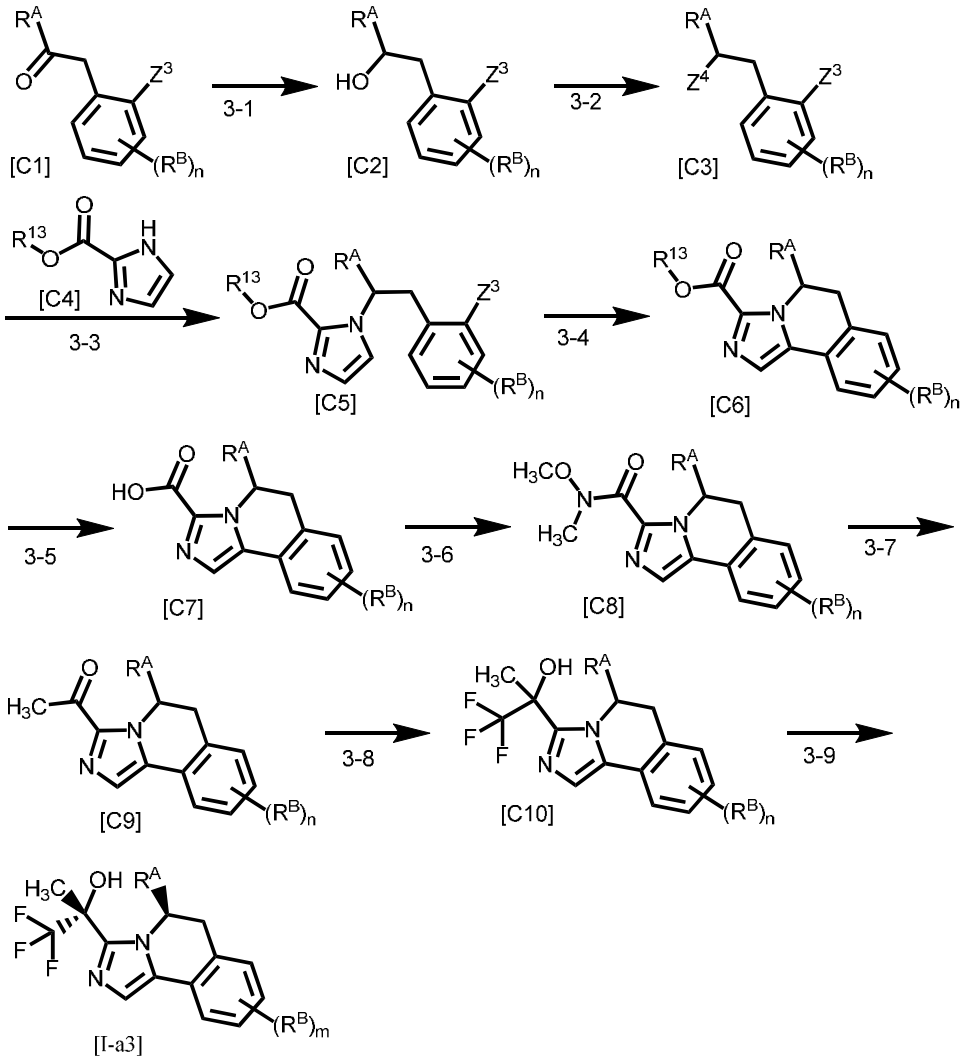
El Compuesto [I-a2] se puede obtener mediante la reacción del compuesto [B12] con (trifluorometil)trimetilsilano. Por ejemplo, el compuesto [I-a2] se puede obtener mediante una operación similar a la de la Etapa 1-6.

[0149]

[Método de producción 3]

El compuesto de la fórmula [I-a3] se puede obtener mediante el Método de producción 3 mostrado por el siguiente esquema.

[0150]



[0151]

en donde R^{13} es alquilo C_{1-4};

Z^3 es un grupo saliente tal como bromo, yodo, trifluorometansulfoniloxi o similares;

Z^4 es un grupo saliente tal como cloro, bromo, metansulfoniloxi o similares; y

cada otro símbolo es como se define en la fórmula

mencionada anteriormente [I-a].

[0152]

Etapa 3-1

El Compuesto [C2] se puede obtener mediante la reducción de un grupo carbonilo del compuesto [C1]. Por ejemplo, el compuesto [C2] se puede obtener mediante la reacción del compuesto [C1] con un agente reductor en un solvente bajo enfriamiento en hielo a temperatura ambiente.

Los ejemplos del agente reductor incluyen borohidruro de sodio.

Los ejemplos del solvente incluyen tetrahidrofurano y metanol.

El Compuesto [C1] puede ser un producto disponible en el comercio, o se puede obtener mediante la conversión apropiada un producto disponible en el comercio por un método bien conocido por los expertos en la técnica.

[0153]

Etapa 3-2

El Compuesto [C3] se puede obtener mediante la conversión de un grupo hidroxi del compuesto [C2] a un grupo saliente. Por ejemplo, cuando Z^4 es metansulfoniloxi, el compuesto [C3] se puede obtener mediante la reacción del compuesto [C2] con anhídrido metansulfónico en un solvente en la presencia de una base bajo enfriamiento en hielo.

Los ejemplos de la base incluyen trietilamina.

Los ejemplos del solvente incluyen tetrahidrofurano, cloroformo y diclorometano.

[0154]

Etapa 3-3

El Compuesto [C5] se puede obtener mediante la reacción del compuesto [C3] con el compuesto [C4]. Por

ejemplo, el compuesto [C5] se puede obtener mediante la reacción del compuesto [C3] con el compuesto [C4] en un solvente en la presencia de una base a temperatura ambiente a 80 °C.

Los ejemplos de la base incluyen carbonato de cesio.

Los ejemplos del solvente incluyen dimetilformamida.

El Compuesto [C4] puede ser un producto disponible en el comercio, o se puede obtener mediante la conversión apropiada un producto disponible en el comercio por un método bien conocido por los expertos en la técnica.

[0155]

Etapa 3-4

El Compuesto [C6] se puede obtener mediante una reacción de ciclación intramolecular del compuesto [C5]. Por ejemplo, el compuesto [C6] se puede obtener mediante la reacción del compuesto [C5] en un solvente en la presencia de un catalizador metálico, un ligando y una base a 120 °C.

Los ejemplos del catalizador metálico incluyen acetato de paladio(II).

Los ejemplos del ligando incluyen di-1-adamantil-n-butilfosfina y 2-diciclohexilfosfino-2’,6’-dimetoxibifenilo.

Los ejemplos de la base incluyen carbonato de potasio.

Los ejemplos del solvente incluyen dimetilacetamida.

[0156]

Etapa 3-5

El Compuesto [C7] se puede obtener mediante la hidrólisis de un grupo éster del compuesto [C6]. Por ejemplo, el compuesto [C7] se puede obtener mediante el tratamiento del compuesto [C6] con un álcali en un

solvente bajo enfriamiento en hielo a 60 °C.

Los ejemplos del álcali incluyen hidróxido de litio e hidróxido de sodio.

Los ejemplos del solvente incluyen metanol, etanol y agua.

[0157]

Etapa 3-6

El Compuesto [C8] se puede obtener mediante una reacción de amidación del compuesto [C7] y N,O-dimetilhidroxilamina. Por ejemplo, el compuesto [C8] se puede obtener mediante la reacción del compuesto [C7] con N,O-dimetilhidroxilamina en un solvente en la presencia de una base y un agente de condensación bajo enfriamiento en hielo a temperatura ambiente.

Los ejemplos de la base incluyen diisopropiletilamina y trietilamina.

Los ejemplos del agente de condensación incluyen HATU.

Los ejemplos del solvente incluyen dimetilformamida.

[0158]

Etapa 3-7

El Compuesto [C9] se puede obtener mediante la reacción del compuesto [C8] con haluro de metilmagnesio. Por ejemplo, el compuesto [C9] se puede obtener mediante la reacción del compuesto [C8] con haluro de metilmagnesio en un solvente a 0 °C a temperatura ambiente.

Los ejemplos del haluro de metilmagnesio incluyen bromuro de metilmagnesio.

Los ejemplos del solvente incluyen tetrahidrofurano y dietil éter.

[0159]

Etapa 3-8

El Compuesto [C10] se puede obtener mediante la reacción del compuesto [C9] con (trifluorometil)trimetilsilano. Por ejemplo, el compuesto [C10] se puede obtener mediante una operación similar a la de la Etapa 1-6.

[0160]

Etapa 3-9

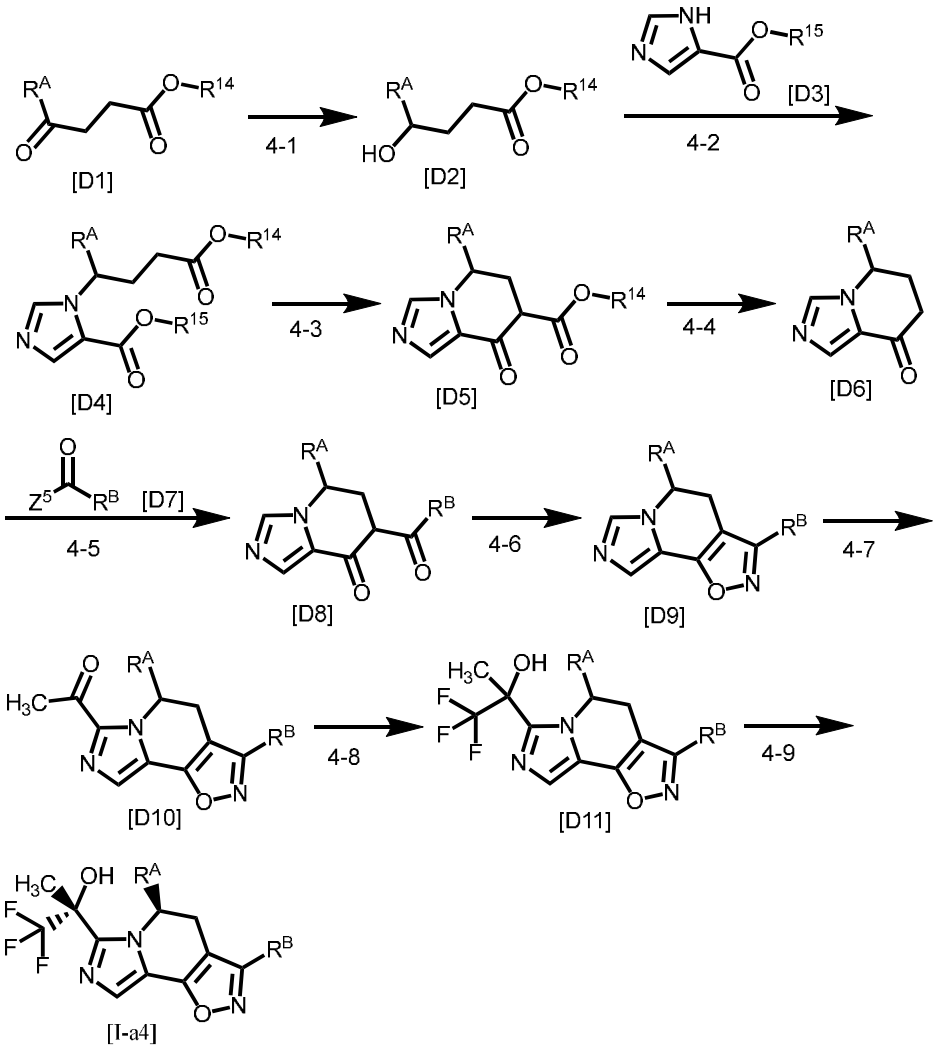
El Compuesto [I-a3] se puede obtener mediante la purificación del compuesto [C10] por cromatografía en columna quiral. La configuración estérica del compuesto [I-a3] se puede determinar, por ejemplo, por análisis de la estructura del cristal por rayos X.

[0161]

[Método de producción 4]

El compuesto de la fórmula [I-a4] se puede obtener mediante el Método de producción 4 mostrado por el siguiente esquema.

[0162]



[0163]

en donde R^{14} y R^{15} son cada uno de modo independiente alquilo C_{1-4};

Z^5 es alcoxi C_{1-4} o cloro; y

cada otro símbolo es como se define en la fórmula mencionada anteriormente [I-a].

[0164]

Etapa 4-1

El Compuesto [D2] se puede obtener mediante la reducción de un grupo carbonilo del compuesto [D1]. Por ejemplo, el compuesto [D2] se puede obtener mediante la reacción del compuesto [D1] con un agente reductor en un

solvente a -78 °C a temperatura ambiente.

Los ejemplos del agente reductor incluyen borohidruro de sodio.

Los ejemplos del solvente incluyen metanol y tetrahidrofurano.

El Compuesto [D1] puede ser un producto disponible en el comercio, o se puede obtener mediante la conversión apropiada un producto disponible en el comercio por un método bien conocido por los expertos en la técnica.

[0165]

Etapa 4-2

El Compuesto [D4] se puede obtener mediante una reacción de Mitsunobu del compuesto [D2] y el compuesto [D3]. Por ejemplo, el compuesto [D4] se puede obtener mediante una operación similar a la de la Etapa 2-1.

El Compuesto [D3] puede ser un producto disponible en el comercio, o se puede obtener mediante la conversión apropiada un producto disponible en el comercio por un método bien conocido por los expertos en la técnica.

[0166]

Etapa 4-3

El Compuesto [D5] se puede obtener mediante una condensación intramolecular de Claisen del compuesto [D4]. Por ejemplo, el compuesto [D5] se puede obtener mediante el tratamiento del compuesto [D4] con una base en un solvente a temperatura ambiente a 110 °C.

Los ejemplos de la base incluyen ter-butóxido de potasio.

Los ejemplos del solvente incluyen tolueno y tetrahidrofurano.

[0167]

Etapa 4-4

El Compuesto [D6] se puede obtener mediante la

decarboxilación de un grupo éster del compuesto [D5]. Por ejemplo, el compuesto [D6] se puede obtener mediante el tratamiento del compuesto [D5] con un ácido o cloruro de sodio en un solvente a 100 °C a 160 °C.

Los ejemplos del ácido incluyen ácido clorhídrico.

Los ejemplos del solvente incluyen agua y dimetil sulfóxido.

[0168]

Etapas 4-5 y 4-6

El Compuesto [D9] se puede obtener mediante la reacción del compuesto [D6] con el compuesto [D7] para dar el compuesto [D8], y someter el compuesto [D8] y la hidroxilamina a una reacción de ciclación. El Compuesto [D8] se puede obtener, por ejemplo, mediante la reacción del compuesto [D6] con el compuesto [D7] en un solvente en la presencia de una base a 0 °C a 70 °C.

Los ejemplos de la base incluyen hidruro de sodio y bis(trimetilsilil)amida de litio.

Los ejemplos del solvente incluyen tetrahidrofurano.

El Compuesto [D9] se puede obtener, por ejemplo, mediante la reacción del compuesto [D8] con hidroxilamina en un solvente a 70 °C a 110 °C, y se puede usar un ácido cuando sea necesario.

Los ejemplos del ácido incluyen ácido sulfúrico concentrado.

Los ejemplos del solvente incluyen ácido acético y metanol.

[0169]

Etapa 4-7

El Compuesto [D10] se puede obtener mediante la reacción del compuesto [D9] con N-metoxi-N-metilacetamida. Por ejemplo, el compuesto [D10] se puede obtener mediante

una operación similar a la de la Etapa 1-5.

[0170]

Etapa 4-8

El Compuesto [D11] se puede obtener mediante la reacción del compuesto [D10] con (trifluorometil)trimetilsilano. Por ejemplo, el compuesto [D11] se puede obtener mediante una operación similar a la de la Etapa 1-6.

[0171]

Etapa 4-9

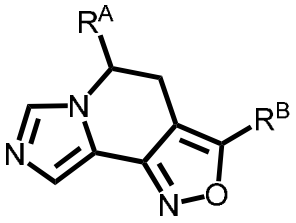
El Compuesto [I-a4] se puede obtener mediante la purificación del compuesto [D11] por cromatografía en columna quiral. La configuración estérica del compuesto [I-a4] se puede determinar, por ejemplo, por análisis de la estructura del cristal por rayos X.

[0172]

[Método de producción 4-a]

En la Etapa 4-6 del Método de producción 4, un compuesto [D12] representado por la fórmula:

[0173]

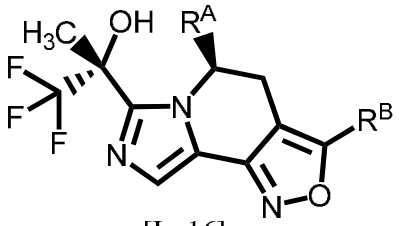


[D12]

[0174]

se puede obtener junto con el compuesto [D9]. El Compuesto [I-a16] representado por la fórmula:

[0175]



[I-a16]

[0176]

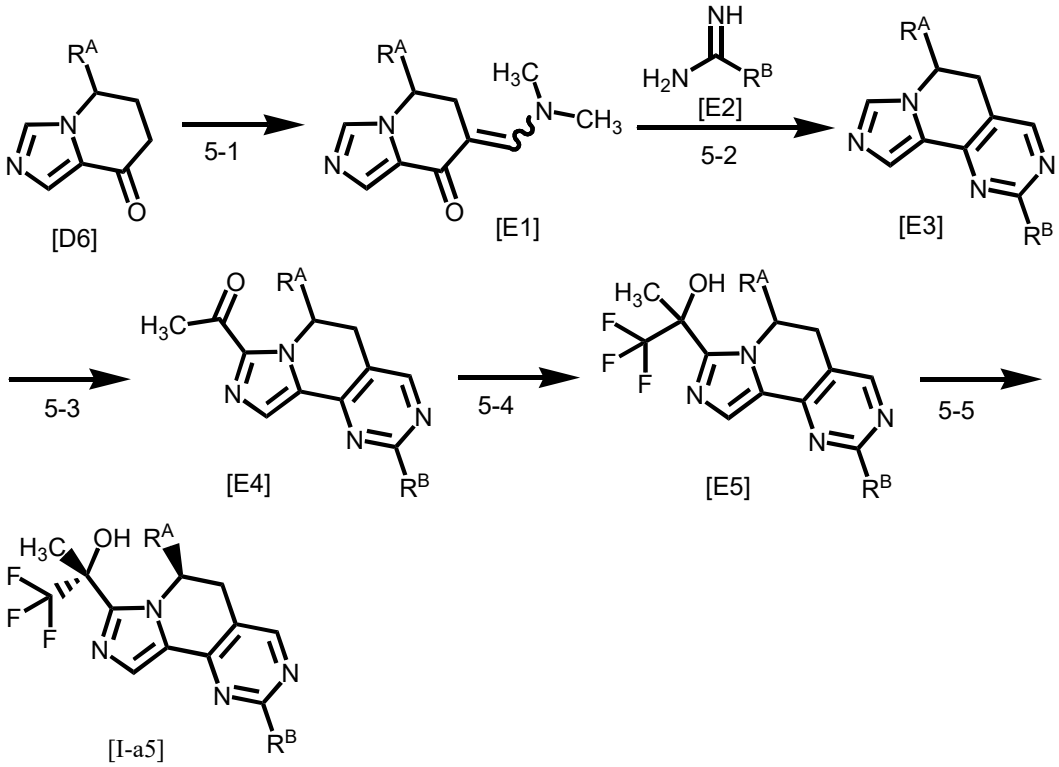
se puede obtener mediante reacciones similares a las de la Etapa 4-7 a Etapa 4-9 y usando el compuesto [D12]. La configuración estérica del compuesto [I-a16] se puede determinar, por ejemplo, por análisis de la estructura del cristal por rayos X.

[0177]

[Método de producción 5]

El compuesto de la fórmula [I-a5] se puede obtener mediante el Método de producción 5 mostrado por el siguiente esquema.

[0178]



[0179]

en donde cada símbolo es como se define en la fórmula mencionada anteriormente [I-a].

[0180]

Etapa 5-1

El Compuesto [E1] se puede obtener mediante la reacción del compuesto [D6] con ter-butoxi bis(dimetilamino)metano. Por ejemplo, el compuesto [E1] se puede obtener mediante la reacción del compuesto [D6] con ter-butoxi bis(dimetilamino)metano en un solvente a temperatura ambiente a 110 °C.

Los ejemplos del solvente incluyen dioxano.

[0181]

Etapa 5-2

El Compuesto [E3] se puede obtener mediante una reacción de ciclación del compuesto [E1] y el compuesto [E2]. Por ejemplo, el compuesto [E3] se puede obtener mediante la reacción del compuesto [E1] con el compuesto [E2] en un solvente en la presencia de una base a temperatura ambiente a 78°C.

Los ejemplos de la base incluyen etóxido de sodio.

Los ejemplos del solvente incluyen etanol.

El Compuesto [E2] puede ser un producto disponible en el comercio, o se puede obtener mediante la conversión apropiada un producto disponible en el comercio por un método bien conocido por los expertos en la técnica.

[0182]

Etapa 5-3

El Compuesto [E4] se puede obtener mediante la reacción del compuesto [E3] con N-metoxi-N-metilacetamida. Por ejemplo, el compuesto [E4] se puede obtener mediante una operación similar a la de la Etapa 1-5.

[0183]

Etapa 5-4

El Compuesto [E5] se puede obtener mediante la reacción del compuesto [E4] con (trifluorometil)trimetilsilano. Por ejemplo, el compuesto [E5] se puede obtener mediante una operación similar a la de la Etapa 1-6.

[0184]

Etapa 5-5

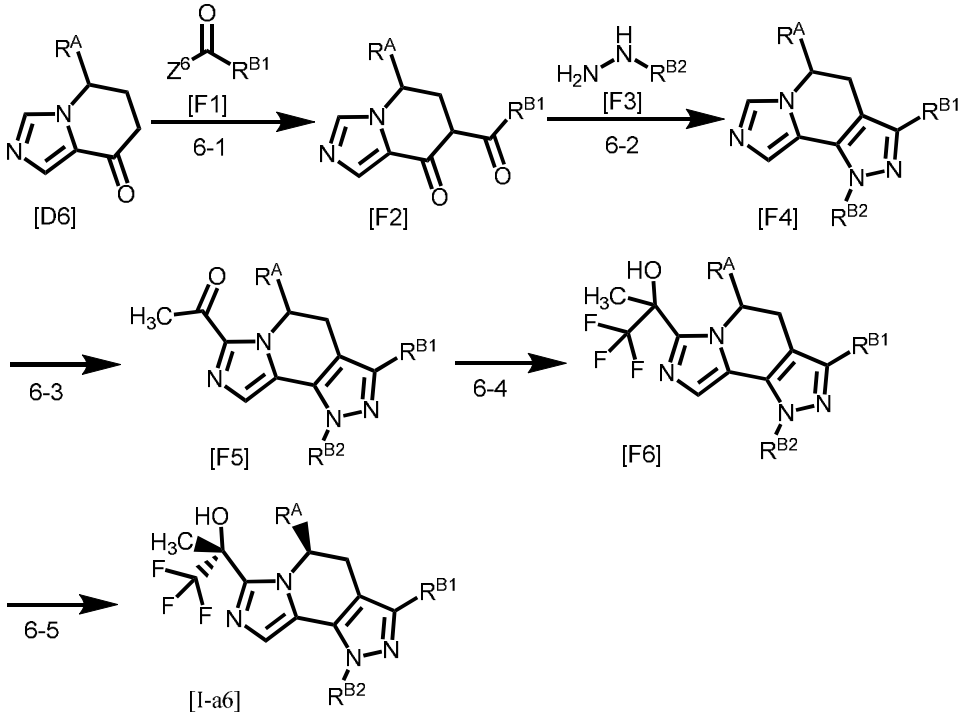
El Compuesto [I-a5] se puede obtener mediante la purificación del compuesto [E5] por cromatografía en columna quiral. La configuración estérica del compuesto [I-a5] se puede determinar, por ejemplo, por análisis de la estructura del cristal por rayos X.

[0185]

[Método de producción 6]

El compuesto de la fórmula [I-a6] se puede obtener mediante el Método de producción 6 mostrado por el siguiente esquema.

[0186]



[0187]

en donde R^{B1} y R^{B2} son cada uno de modo independiente como se define para R^{B} en la fórmula mencionada anteriormente [I-a];

Z^{6} es alcoxi C_{1-4} o cloro; y

Cada otro símbolo es como se define en la fórmula mencionada anteriormente [I-a].

[0188]

Etapa 6-1

El Compuesto [F2] se puede obtener mediante la reacción del compuesto [D6] con compuesto [F1]. Por ejemplo, el compuesto [F2] se puede obtener mediante una operación similar a la de la Etapa 4-5.

[0189]

Etapa 6-2

El Compuesto [F4] se puede obtener mediante una reacción de ciclación del pirazol del compuesto [F2] y el compuesto [F3]. Por ejemplo, el compuesto [F4] se puede

obtener mediante la reacción del compuesto [F2] con compuesto [F3] en un solvente a temperatura ambiente a 100 °C.

Los ejemplos del solvente incluyen ácido acético y etanol.

[0190]

Etapa 6-3

El Compuesto [F5] se puede obtener mediante la reacción del compuesto [F4] con N-metoxi-N-metilacetamida. Por ejemplo, el compuesto [F5] se puede obtener mediante una operación similar a la de la Etapa 1-5.

[0191]

Etapa 6-4

El Compuesto [F6] se puede obtener mediante la reacción del compuesto [F5] con (trifluorometil)trimetilsilano. Por ejemplo, el compuesto [F6] se puede obtener mediante una operación similar a la de la Etapa 1-6.

[0192]

Etapa 6-5

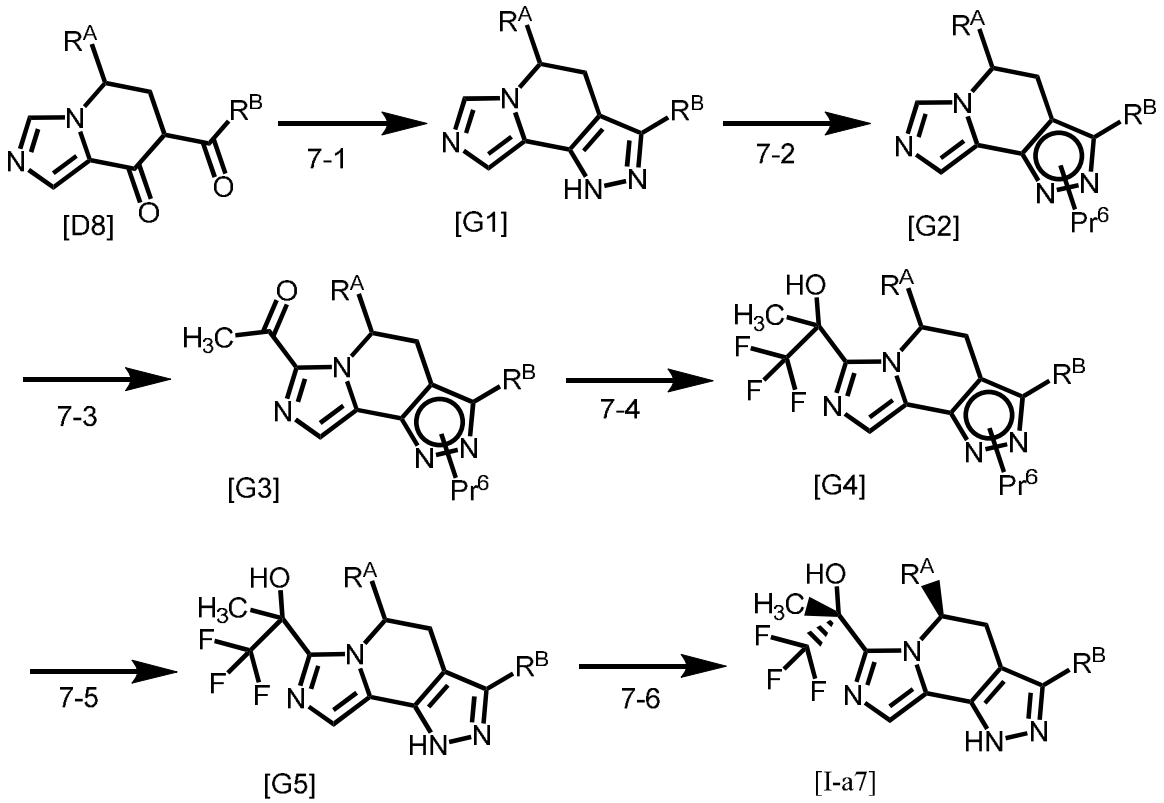
El Compuesto [I-a6] se puede obtener mediante la purificación del compuesto [F6] por cromatografía en columna quiral. La configuración estérica del compuesto [I-a6] se puede determinar, por ejemplo, por análisis de la estructura del cristal por rayos X.

[0193]

[Método de producción 7]

El compuesto de la fórmula [I-a7] se puede obtener mediante el Método de producción 7 mostrado por el siguiente esquema.

[0194]



[0195]

en donde Pr^6 es un grupo protector de pirazol tal como p-metoxibencilo y similares; y

cada otro símbolo es como se define en la fórmula mencionada anteriormente [I-a].

[0196]

Etapa 7-1

El Compuesto [G1] se puede obtener mediante una reacción de ciclación del pirazol del compuesto [D8] e hidrazina. Por ejemplo, el compuesto [G1] se puede obtener mediante una operación similar a la de la Etapa 6-2.

[0197]

Etapa 7-2

El Compuesto [G2] se puede obtener mediante la introducción de un grupo protector en el pirazol del compuesto [G1]. Por ejemplo, cuando Pr^6 es un grupo p-

metoxibencilo, el compuesto [G2] se puede obtener mediante la reacción del compuesto [G1] con cloruro de p-metoxibencilo en un solvente en la presencia de una base bajo enfriamiento en hielo a temperatura ambiente. El grupo protector Pr^6 se puede unir a cualquiera de los dos átomos de nitrógeno del pirazol.

Los ejemplos del solvente incluyen tetrahidrofurano.

Los ejemplos de la base incluyen hidruro de sodio.

[0198]

Etapa 7-3

El Compuesto [G3] se puede obtener mediante la reacción del compuesto [G2] con N-metoxi-N-metilacetamida. Por ejemplo, el compuesto [G3] se puede obtener mediante una operación similar a la de la Etapa 1-5.

[0199]

Etapa 7-4

El Compuesto [G4] se puede obtener mediante la reacción del compuesto [G3] con (trifluorometil)trimetilsilano. Por ejemplo, el compuesto [G4] se puede obtener mediante una operación similar a la de la Etapa 1-6.

[0200]

Etapa 7-5

El Compuesto [G5] se puede obtener mediante la desprotección del pirazol del compuesto [G4]. Por ejemplo, cuando Pr^6 es un grupo p-metoxibencilo, el compuesto [G5] se puede obtener mediante el tratamiento del compuesto [G4] con un ácido en un solvente a 60 °C a 80 °C.

Los ejemplos del ácido incluyen ácido trifluoroacético.

Los ejemplos del solvente incluyen diclorometano.

[0201]

Etapa 7-6

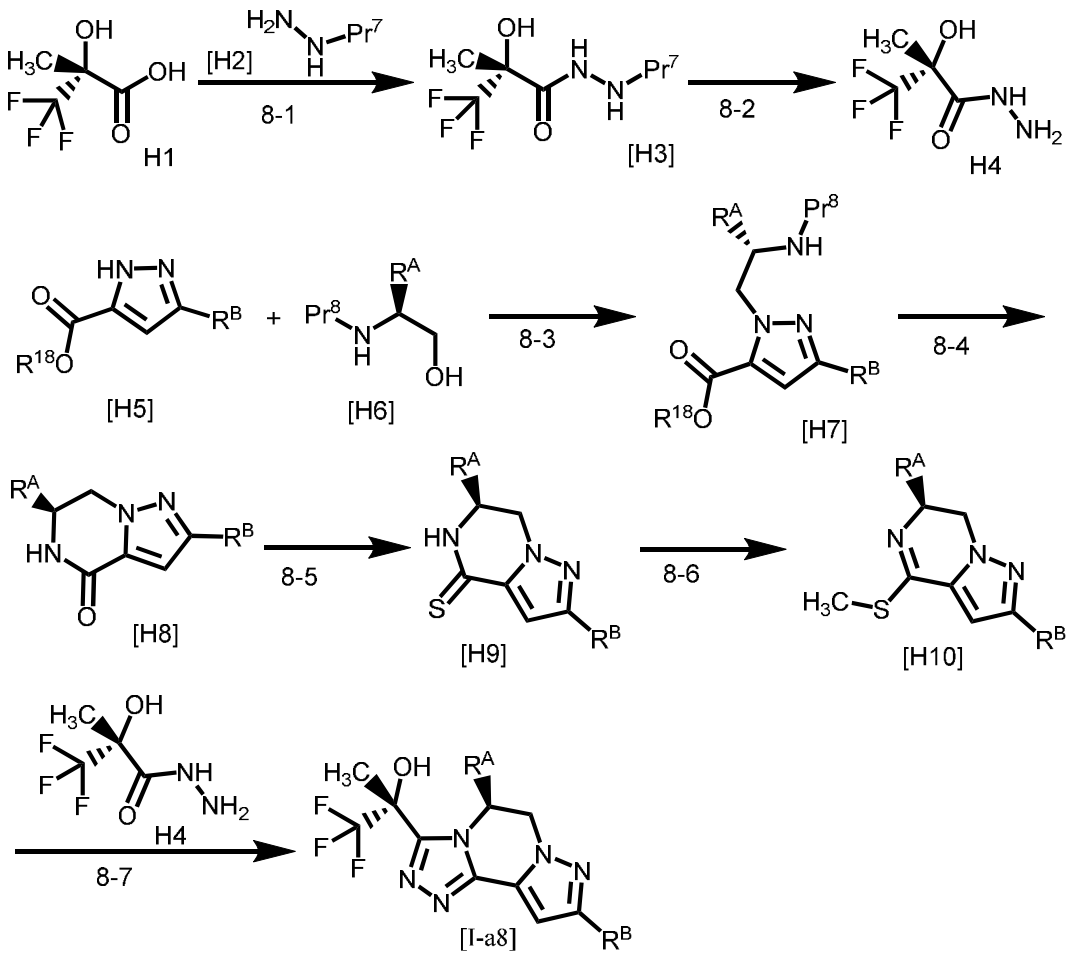
El Compuesto [I-a7] se puede obtener mediante la purificación del compuesto [G5] por cromatografía en columna quiral. La configuración estérica del compuesto [I-a7] se puede determinar, por ejemplo, por análisis de la estructura del cristal por rayos X.

[0202]

[Método de producción 8]

El compuesto de la fórmula [I-a8] se puede obtener mediante el Método de producción 8 mostrado por el siguiente esquema.

[0203]



[0204]

en donde R^{18} es alquilo C_{1-4};

Pr^7 y Pr^8 son cada uno un grupo protector de amino tal

como ter-butoxicarbonilo y similares; y
cada otro símbolo es como se define en la fórmula mencionada anteriormente [I-a].

[0205]

Etapa 8-1

El Compuesto [H3] se puede obtener mediante la reacción del ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropiónico (compuesto H1) y el compuesto [H2]. Por ejemplo, el compuesto [H3] se puede obtener mediante la reacción del compuesto H1 con compuesto [H2] en un solvente en la presencia de un agente de condensación bajo enfriamiento en hielo a temperatura ambiente.

Los ejemplos del agente de condensación incluyen clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol.

Los ejemplos del solvente incluyen acetonitrilo y dimetilformamida.

El Compuesto [H2] puede ser un producto disponible en el comercio, o se puede obtener mediante la conversión apropiada un producto disponible en el comercio por un método bien conocido por los expertos en la técnica.

[0206]

Etapa 8-2

La (R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanohidrazina (compuesto H4) se puede obtener mediante la desprotección del compuesto [H3]. Por ejemplo, cuando Pr^7 es ter-butoxicarbonilo, el compuesto H4 se puede obtener mediante el tratamiento del compuesto [H3] con un ácido en un solvente bajo enfriamiento en hielo a temperatura ambiente. El Compuesto H4 se puede obtener como una sal con el ácido usado en esta reacción.

Los ejemplos del ácido incluyen ácido trifluoroacético y ácido clorhídrico.

Los ejemplos del solvente incluyen tetrahidrofurano, acetato de etilo y cloroformo.

[0207]

Etapa 8-3

El Compuesto [H7] se puede obtener mediante una reacción de Mitsunobu del compuesto [H5] y el compuesto [H6]. Por ejemplo, el compuesto [H7] se puede obtener mediante una operación similar a la de la Etapa 2-1.

El Compuesto [H5] y el compuesto [H6] pueden ser productos disponibles en el comercio, o se puede obtener mediante la conversión apropiada un producto disponible en el comercio por un método bien conocido por los expertos en la técnica.

[0208]

Etapa 8-4

El Compuesto [H8] se puede obtener mediante la desprotección de un grupo amino del compuesto [H7] y la lactamización. La desprotección del grupo amino se puede realizar, por ejemplo, mediante una operación similar a la de la Etapa 2-2. La lactamización se puede realizar, por ejemplo, mediante una operación similar a la de la Etapa 2-3.

[0209]

Etapa 8-5

El Compuesto [H9] se puede obtener mediante la reacción del compuesto [H8] con un reactivo de azufre. Por ejemplo, el compuesto [H9] se puede obtener mediante una operación similar a la de la Etapa 2-4.

[0210]

Etapa 8-6

El Compuesto [H10] se puede obtener mediante la metilación del compuesto [H9]. Por ejemplo, el compuesto [H10] se puede obtener mediante una operación similar a

la de la Etapa 2-6.

[0211]

Etapa 8-7

El Compuesto [I-a8] se puede obtener mediante una reacción de ciclación del compuesto [H10] y el compuesto H4. Por ejemplo, el compuesto [I-a8] se puede obtener mediante la reacción del compuesto [H10] con compuesto H4 en un solvente en la presencia de un ácido a 60 °C a 120 °C.

Los ejemplos del ácido incluyen ácido acético.

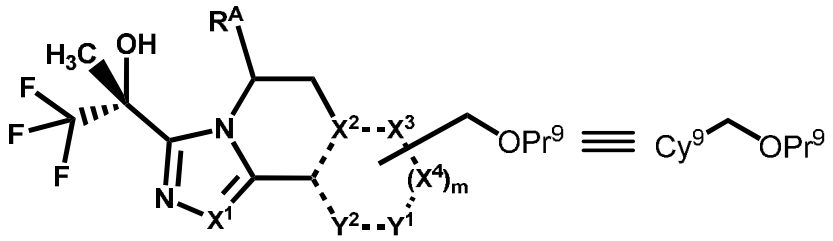
Los ejemplos del solvente incluyen isopropanol y agua.

[0212]

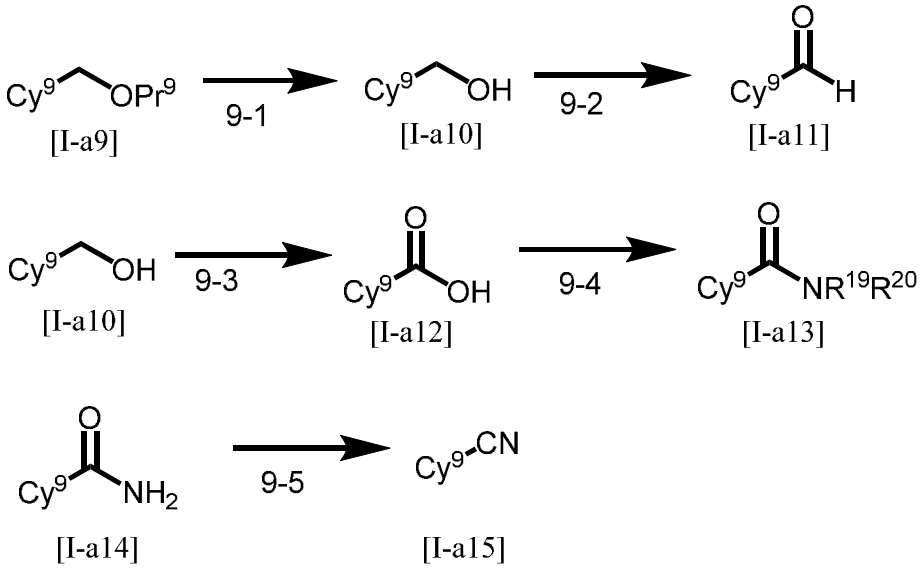
[Método de producción 9]

Un compuesto que tiene un R^B deseado se puede obtener mediante la conversión del grupo funcional en una etapa apropiada en los Métodos de producción 1 a 8. Por ejemplo, los compuestos [I-a10] a [I-a15] se pueden obtener mediante la conversión del compuesto [I-a9] obtenido en cualquiera de los Métodos de producción 1 a 8 por el Método de producción 9 mostrado por el siguiente esquema.

[0213]



[I-a9]



[I-a9] [I-a10] [I-a11]

[I-a10] [I-a12] [I-a13]

[I-a14] [I-a15]

[0214]

en donde Pr^9 es un grupo protector de hidroxi tal como p-metoxibencilo y similares;

R^{19} y R^{20} son cada uno de modo independiente hidrógeno o alquilo C_{1-4}; y

Cada otro símbolo es como se define en la fórmula mencionada anteriormente [I-a].

[0215]

Etapa 9-1

El Compuesto [I-a10] se puede obtener mediante la desprotección de un grupo hidroxi del compuesto [I-a9]. Por ejemplo, el compuesto [I-a10] se puede obtener mediante el tratamiento del compuesto [I-a9] con un ácido en un solvente a temperatura ambiente.

Los ejemplos del ácido incluyen ácido trifluoroacético.

Los ejemplos del solvente incluyen diclorometano.

[0216]

Etapa 9-2

El Compuesto [I-a11] se puede obtener mediante la oxidación de un grupo hidroxi del compuesto [I-a10]. Por ejemplo, el compuesto [I-a11] se puede obtener mediante una operación similar a la de la Etapa 1-2.

[0217]

Etapa 9-3

El Compuesto [I-a12] se puede obtener mediante la oxidación de un grupo hidroxi del compuesto [I-a10]. Por ejemplo, el compuesto [I-a12] se puede obtener mediante la reacción del compuesto [I-a10] con un agente oxidante en un solvente a temperatura ambiente.

Los ejemplos del agente oxidante incluyen permanganato de potasio.

Los ejemplos del solvente incluyen acetona.

[0218]

Etapa 9-4

El Compuesto [I-a13] se puede obtener mediante la amidación del compuesto [I-a12] y $HNR^{19}R^{20}$. Por ejemplo, el compuesto [I-a13] se puede obtener mediante la reacción del compuesto [I-a12] con $HNR^{19}R^{20}$ en un solvente en la presencia de una base y a agente de condensación bajo enfriamiento en hielo a temperatura ambiente.

Los ejemplos de la base incluyen diisopropiletilamina y trietilamina.

Los ejemplos del agente de condensación incluyen HATU.

Los ejemplos del solvente incluyen dimetilformamida.

Cuando R^{19} y R^{20} de $HNR^{19}R^{20}$ don cada uno un hidrógeno en esta Etapa, se puede obtener el compuesto [I-a14].

[0219]

Etapa 9-5

El Compuesto [I-a15] se puede obtener mediante una reacción de cianación del compuesto [I-a14]. Por ejemplo, el compuesto [I-a15] se puede obtener mediante la reacción del compuesto [I-a14] con un anhídrido ácido en un solvente en la presencia de una base bajo enfriamiento en hielo a temperatura ambiente.

Los ejemplos de la base incluyen piridina.

Los ejemplos del anhídrido ácido incluyen anhídrido trifluoroacético.

Los ejemplos del solvente incluyen 1,4-dioxane.

[Ejemplos]

[0220]

El método de producción del compuesto de fórmula [I-a] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se explica específicamente por medio de los siguientes ejemplos de producción. Sin embargo, el método de producción del compuesto de fórmula [I-a] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables no está limitado por los Ejemplos de producción.

A menos que se especifique lo contrario, % muestra % en peso. A menos que se especifique lo contrario, la relación de un solvente mixto es una relación de volumen de mezcla.

En los ejemplos, las abreviaturas significan lo siguiente.

DMSO: dimetilsulfóxido

M: mol/L

N: normalidad

HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

Los resultados de la medición de ^{1}H-RMN se indican usando las siguientes abreviaturas.

s: singlete, d: doblete, dd: doble doblete, dt: doble triplete, t: triplete, q: cuarteto, dq: doble cuarteto, m: multiplete, brs: singlete ancho, brm: multiplete ancho, J: constante de acoplamiento, Hz: hertz

El espectro de ^{1}H-RMN se midió en CDCl3 o DMSO-D6 usando tetrametilsilano como patrón interno, y todos los valores de δ se muestran en ppm.

[0221]

Ejemplo de producción 1

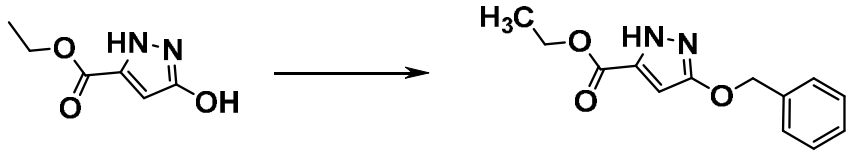
Síntesis de (R)-2-((S)-9-(difluorometoxi)-5-metil-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazolo[5,1-c]pirazin-3-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (compuesto del Ejemplo 23)

[0222]

Etapa 1

3-(benciloxi)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

[0223]



[0224]

3-hidroxi-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (10 g) se mezcló con tetrahidrofurano (100 ml). A la mezcla se añadieron alcohol bencìlico (7,99 ml) y trifenilfosfina (18,48 g). Bajo enfriamiento en hielo, azodicarboxilato de diisopropilo (13,7 ml) se añadió gota a gota, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se añadieron acetato de etilo (70 ml) y hexano (140 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato

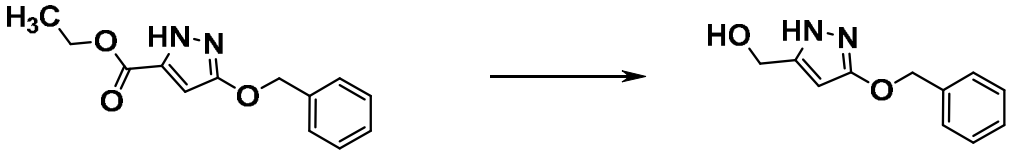
de etilo=92:8 a hexano:acetato de etilo=47:53) para proporcionar el compuesto del título como un producto bruto (20 g). El producto bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0225]

Etapa 2

(3-(benciloxi)-1H-pirazol-5-il)metanol

[0226]



[0227]

El producto bruto (19 g) de 3-(benciloxi)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo obtenido en la etapa previa se disolvió en ciclopentil metil éter (70 ml). Bajo enfriamiento en hielo, la solución se añadió gota a gota a una solución de borohidruro de litio (4,17 g) en ciclopentil metil éter (150 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min. Bajo enfriamiento en hielo, una solución de metanol (8 ml) en ciclopentil metil éter (50 ml), metanol (8 ml), y metanol (8 ml) se añadió sucesivamente gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. A la mezcla de reacción se añadieron solución acuosa saturada de cloruro de amonio y solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. El sulfato de sodio se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=16:84 a acetato de etilo, posteriormente acetato de etilo:metanol=82:18)

para proporcionar el compuesto del título (8,2 g).

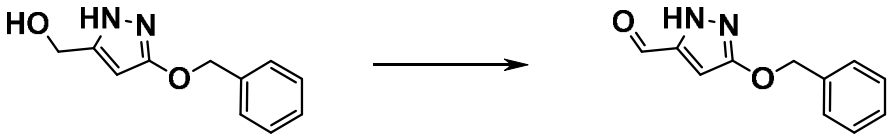
^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) 4,66 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 5,64 (s, 1H), 7,26 - 7,47 (m, 5H)

[0228]

Etapa 3

3-(benciloxi)-1H-pirazol-5-carbaldehído

[0248]



[0230]

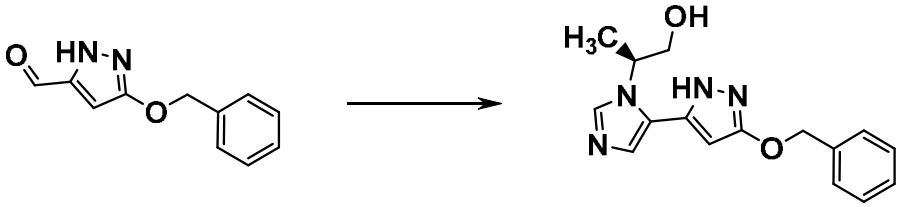
(3-(Benciloxi)-1H-pirazol-5-il)metanol (8,2 g) obtenido en la etapa previa se disolvió en 1,2-dimetoxietano (164 ml). Se añadió dióxido de manganeso (41 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 hr. Después de dejar enfriar, la mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un producto bruto (5,4 g). El producto bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0231]

Etapa 4

(S)-2-(5-(3-(benciloxi)-1H-pirazol-5-il)-1H-imidazol-1-il)propan-1-ol

[0232]



[0233]

El producto bruto (5,4 g) de 3-(benciloxi)-1H-pirazol-5-carbaldehído obtenido en la etapa previa se

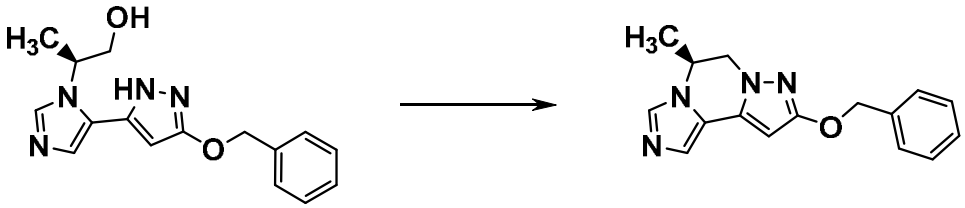
mezcló con metanol (54 ml). Se añadió (S)-2-aminopropan-1-ol (2 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Bajo enfriamiento en hielo, se añadieron 1,2-dimetoxietano (164 ml), isocianuro de p-toluensulfonilmetilo (7,82 g) y carbonato de potasio (11,07 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Al residuo obtenido se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. El sulfato de sodio se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=25:75 a acetato de etilo, posteriormente acetato de etilo:metanol=60:40) para proporcionar el compuesto del título como un producto bruto (4,1 g).

[0234]

Etapa 5

(S)-9-(benciloxi)-5-metil-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazolo[5,1-c]pirazina

[0235]



[0236]

El producto bruto (4,1 g) de (S)-2-(5-(3-(benciloxi)-1H-pirazol-5-il)-1H-imidazol-1-il)propan-1-ol obtenido en la etapa previa y trifenilfosfina (4,69 g) se mezclaron con tetrahidrofurano (123 ml). Bajo

enfriamiento en hielo, se añadió azodicarboxilato de di-ter-butilo (4,11 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=25:75 a acetato de etilo, posteriormente acetato de etilo:metanol=60:40) para proporcionar el compuesto del título (2,98 g).

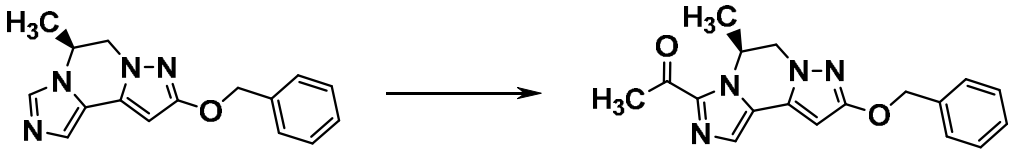
^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) 1,64 (d, J=6,70 Hz, 3H), 3,97 (dd, J=12,95, 8,09 Hz, 1H), 4,31 (dd, J=12,95, 4,39 Hz, 1H), 4,54 - 4,65 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,86 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,29 - 7,49 (m, 5H), 7,59 (s, 1H)

[0237]

Etapa 6

(S)-1-(9-(benciloxi)-5-metil-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazolo[5,1-c]pirazin-3-il)etan-1-ona

[0238]



[0239]

(S)-9-(Benciloxi)-5-metil-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazolo[5,1-c]pirazine (2,98 g) obtenido en la etapa previa se mezcló con tetrahidrofurano (29,8 ml). La mezcla se enfrió a -78 °C, y solución 2 M de diisopropilamida de litio (13,29 ml) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. A la mezcla se añadió N-metoxi-N-metilacetamida (5,25 ml), y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadieron solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo, y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El filtrado se

dividió, y la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. El sulfato de sodio se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Al residuo obtenido se añadió acetato de etilo/hexano=1/1 (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recolectó por filtración, se combinó el sólido recolectado antes por filtración, se mezcló con acetato de etilo, y se concentró para proporcionar el compuesto del título (2 g).

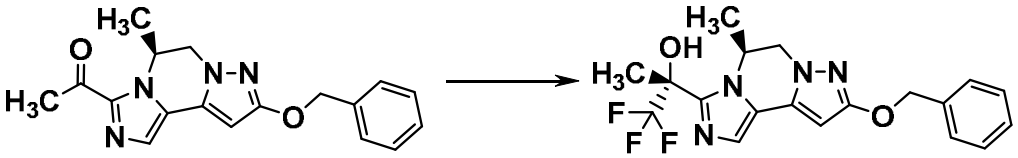
^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) 1,44 (d, J=6,58 Hz, 3H), 2,69 (s, 3H), 4,19 (dd, J=13,45, 1,20 Hz, 1H), 4,29 (dd, J=13,45, 4,63 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,75 - 5,84 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 7,32 - 7,50 (m, 6H)

[0240]

Etapa 7

(R)-2-((S)-9-(benciloxi)-5-metil-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazolo[5,1-c]pirazin-3-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

[0241]



[0242]

(S)-1-(9-(Benciloxi)-5-metil-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazolo[5,1-c]pirazin-3-il)etan-1-ona (2 g) obtenida en la etapa previa se mezcló con tetrahidrofurano (29,8 ml). Bajo enfriamiento en hielo, a la mezcla se añadió fluoruro de cesio (0,195 g), y se añadió gota a gota (trifluorometil)trimetilsilano (1,088 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Bajo enfriamiento en hielo, se añadieron metanol (24,84 ml) y carbonato de potasio

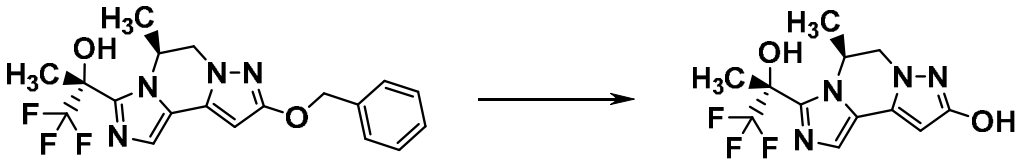
(1,065 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. El sulfato de sodio se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=12:88 a 4:96) para proporcionar el compuesto del título (2,2 g). ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-D_6) 1,28 (d, J=6,70 Hz, 3H), 1,80 (s, 3H), 4,12 - 4,24 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,27 - 5,36 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,29 - 7,46 (m, 5H)

[0243]

Etapa 8

(S)-5-metil-3-((R)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazolo[5,1-c]pirazin-9-ol

[0244]



[0245]

(R)-2-((S)-9-(Benciloxi)-5-metil-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazolo[5,1-c]pirazin-3-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (2,2 g) obtenido en la etapa previa y 10 % paladio en carbono (0,44 g) se mezclaron con etanol (44 g). Bajo una atmósfera de hidrógeno, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 hr. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice

(acetato de etilo:hexano=16:84 a acetato de etilo, posteriormente acetato de etilo:metanol=80:20). Al producto bruto obtenido se añadieron sucesivamente acetato de etilo (6 ml) y hexano (6 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recolectó por filtración para proporcionar el compuesto del título (1,82 g). La configuración estérica del compuesto del título se determinó por análisis de la estructura del cristal por rayos X.

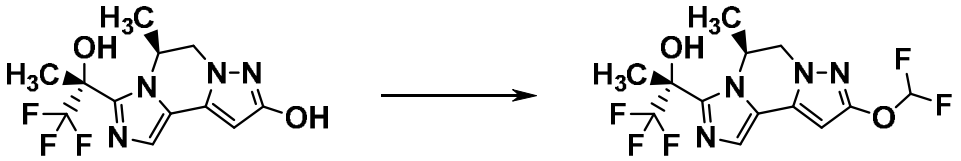
^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-D_6) 1,28 (d, J=6,58 Hz, 3H), 1,81 (s, 3H), 4,07 - 4,11 (m, 2H), 5,23 - 5,36 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,26 (brs, 1H), 9,89 (brs, 1H)

[0246]

Etapa 9

(R)-2-((S)-9-(difluorometoxi)-5-metil-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazolo[5,1-c]pirazin-3-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

[0247]



[0248]

(S)-5-Metil-3-((R)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazolo[5,1-c]pirazin-9-ol (1 g) obtenido en la etapa previa, carbonato de potasio (0,914 g) y clorodifluoroacetato de sodio (1,009 g) se mezclaron con dimetilformamida (6 ml), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 hr. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre

sulfato de sodio. El sulfato de sodio se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=88:12 a acetato de etilo). Al producto bruto obtenido se añadió acetato de etilo/hexano=1/2 (1,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recolectó por filtración para proporcionar el compuesto del título (0,315 g).

^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-D_6) 1,27 (d, J=6,70 Hz, 3H), 1,81 (s, 3H), 4,20 - 4,30 (m, 2H), 5,31 - 5,40 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 7,27 (t, J=73,29 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,32 (s, 1H)

[0249]

Ejemplo de producción 2

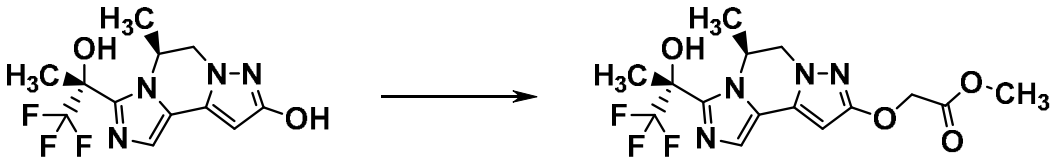
Síntesis de (R)-1,1,1-trifluoro-2-((S)-9-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-metil-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazolo[5,1-c]pirazin-3-il)propan-2-ol (compuesto del Ejemplo 52)

[0250]

Etapa 1

2-(((S)-5-metil-3-((R)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazolo[5,1-c]pirazin-9-il)oxi)acetato de metilo

[0251]



[0252]

(S)-5-Metil-3-((R)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazolo[5,1-c]pirazin-9-ol (0,5 g) y carbonato de potasio (0,288 g) se mezclaron

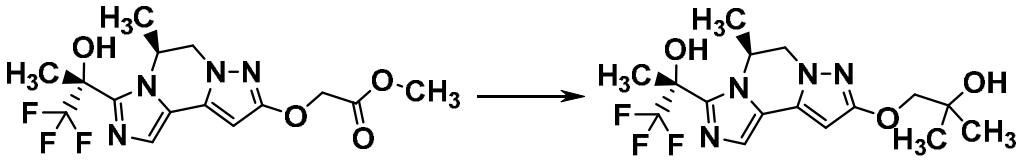
con dimetilformamida (5 ml). Bajo enfriamiento en hielo, se añadió bromoacetato de etilo (0,154 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. El sulfato de sodio se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó sucesivamente por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo=88:12 a acetato de etilo) y amino cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano=12:88 a acetato de etilo, posteriormente acetato de etilo:metanol=90:10) para proporcionar el compuesto del título (0,411 g). ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-D_6) 1,26 (d, J=6,47 Hz, 3H), 1,80 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 4,08 - 4,21 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 5,24 - 5,36 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,27 (s, 1H)

[0253]

Etapa 2

(R)-1,1,1-trifluoro-2-((S)-9-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-5-metil-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazolo[5,1-c]pirazin-3-il)propan-2-ol

[0254]



[0255]

El 2-(((S)-5-metil-3-((R)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazolo[5,1-c]pirazin-9-il)oxi)acetato de metilo

(0,411 g) obtenido en la etapa previa se mezcló con tetrahidrofurano (2 ml). Bajo enfriamiento en hielo, se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio/tetrahidrofurano 1,08 M (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. El sulfato de sodio se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo=88:12 a acetato de etilo) y cromatografía en gel de sílice amino (acetato de etilo:hexano=24:76 a acetato de etilo). Al producto bruto obtenido se añadieron sucesivamente acetato de etilo (0,7 ml) y hexano (1,4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recolectó por filtración para proporcionar el compuesto del título (0,251 g).

^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-D_6) 1,16 (s, 6H), 1,27 (d, J=6,47 Hz, 3H), 1,80 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 4,09 - 4,19 (m, 2H), 4,57 (s, 1H), 5,25 - 5,36 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,26 (s, 1H)

[0256]

Ejemplo de producción 3

Síntesis de (R)-1,1,1-trifluoro-2-((S)-6-metil-3-(trifluorometil)-5,6-dihidroimidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-c]pirazin-8-il)propan-2-ol (compuesto del Ejemplo 2)

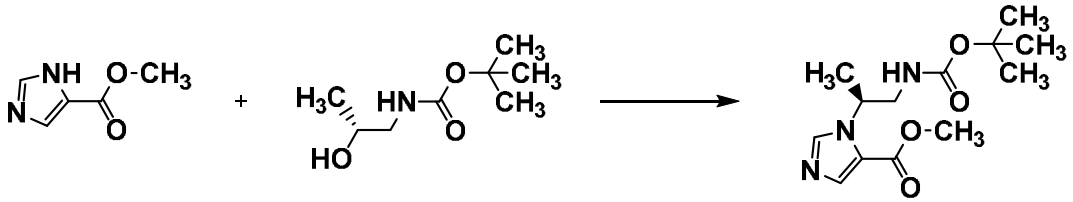
[0257]

Etapa 1

(S)-1-(1-((tert-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)-1H-

imidazol-5-carboxilato de metilo

[0258]



[0259]

1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (250 g), (R)-(2-hidroxipropil)carbamato de ter-butilo (521 g) y trioctilfosfina (1505 ml) se mezclaron con tolueno (1750 ml). La solución de reacción se calentó a 80 °C, y se añadió gota a gota solución de azodicarboxilato de diisopropilo/tolueno 40% (1599 ml). La solución de reacción se agitó a 80 °C durante 1 hr. La mezcla se extrajo dos veces con solución acuosa de hidrógeno sulfato de potasio 1 N. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo:hexano=1:1. Bajo enfriamiento en hielo, a la capa acuosa se añadió solución acuosa de carbonato de sodio 1,4 M (1L) en porciones pequeñas, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se añadieron sulfato de sodio y gel de sílice y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El sulfato de sodio y gel de sílice se filtraron, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Al residuo obtenido se añadió acetato de etilo (250 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 min. Se añadió lentamente hexano (1750 ml), y la mezcla se agitó mientras que se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recolectó por filtración para proporcionar el compuesto del título (432,4 g).

^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) 1,39 (s, 9H), 1,54 (d, J=6,88 Hz, 3H), 3,48 (t, J=6,28 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,63 (brs,

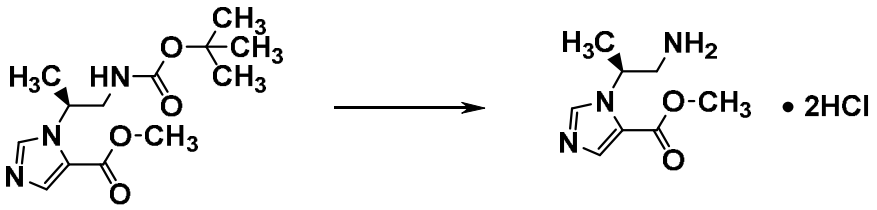
1H), 5,17 - 5,32 (m, 1H), 7,72 - 7,77 (m, 2H)

[0260]

Etapa 2

Diclorhidrato de (S)-1-(1-aminopropan-2-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo

[0261]



[0262]

(S)-1-(1-((ter-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (432,4 g) obtenido en la etapa previa se mezcló con acetato de etilo (865 ml). Bajo enfriamiento en hielo, se añadió gota a gota ácido clorhídrico/acetato de etilo 4 N (1526 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 hr. Bajo enfriamiento en hielo, se añadió gota a gota ácido clorhídrico/acetato de etilo 4 N (382 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Bajo enfriamiento en hielo, ácido clorhídrico 4 N/acetato de etilo (38,2 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. El sólido precipitado se recolectó por filtración para proporcionar el compuesto del título (388,89 g).

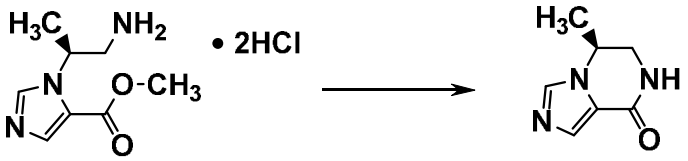
^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-D_6) 1,51 (d, J=6,94 Hz, 3H), 3,20 - 3,36 (m, 1H), 3,42 - 3,57 (m, 1H), 3,85 (d, J=4,62 Hz, 3H), 5,29 - 5,43 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,21 (brs, 3H), 8,95 (s, 1H)

[0263]

Etapa 3

(S)-5-metil-6,7-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-8(5H)-ona

[0263]



[0265]

Diclorhidrato de (S)-1-(1-aminopropan-2-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (388,89 g) obtenido en la etapa previa se mezcló con metanol (1944 ml) y agua (117 ml). A la mezcla se añadió carbonato de sodio (644 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 hr. Se añadió tetrahidrofurano (1944 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y se destiló azeotrópicamente dos veces con tolueno. Al residuo obtenido se añadió tolueno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. El sólido precipitado se recolectó por filtración para proporcionar el compuesto del título (278,65 g).

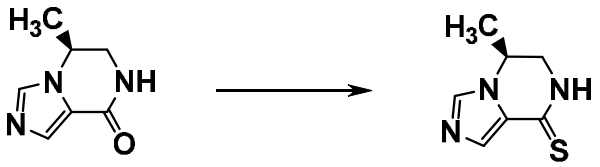
^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-D_6) 1,46 (d, J=6,28 Hz, 3H), 3,19 - 3,28 (m, 1H), 3,46 - 3,58 (m, 1H), 4,37 - 4,48 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,83 - 7,94 (m, 2H)

[0266]

Etapa 4

(S)-5-metil-6,7-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-8(5H)-tiona

[0267]



[0268]

(S)-5-Metil-6,7-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-8(5H)-ona (62,2 g) se mezcló con tolueno (600 ml) y piridina (200 ml). A la mezcla se añadió reactivo de Lawesson (50

g), y la mezcla se agitó a 110 °C durante la noche. Después de dejar enfriar, el solvente se decantó, y la sustancia tipo goma se lavó con tolueno. A la sustancia tipo goma obtenida se añadió metanol (187 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recolectó por filtración para proporcionar el compuesto del título (39,9 g). El compuesto del título (20,7 g) se obtuvo por un método similar.

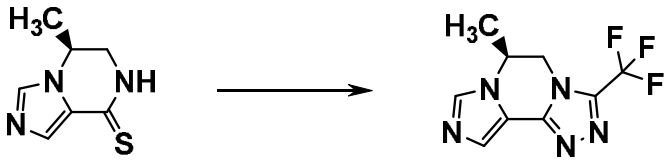
^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-D_6) 1,43 (d, J=6,47 Hz, 3H), 3,23 - 3,31 (m, 1H), 3,58 (dt, J=13,56, 4,10 Hz, 1H), 4,39 - 4,52 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 10,03 (brs, 1H)

[0269]

Etapa 5

(S)-6-metil-3-(trifluorometil)-5,6-dihidroimidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-c]pirazina

[0270]



[0271]

(S)-5-Metil-6,7-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-8(5H)-tiona (3 g) obtenida en la etapa previa se mezcló con alcohol isopropílico (30 ml). Se añadió hidrato de hidrazina (2,62 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 hr. Después de dejar enfriar, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se destiló azeotrópicamente una vez con etanol y dos veces con tolueno. Al residuo obtenido se añadieron ácido trifluoroacético (23,68 ml) y anhídrido trifluoroacético (12,65 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se destiló azeotrópicamente dos veces

con tolueno. El residuo obtenido se purificó por amino cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=75:25 a acetato de etilo, posteriormente acetato de etilo:metanol=80:20) para proporcionar el compuesto del título (3,96 g).

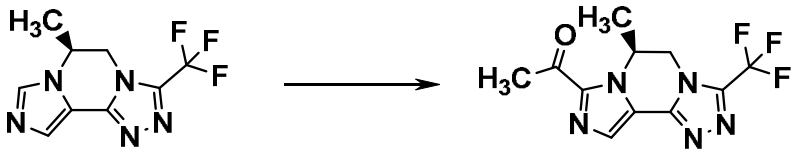
^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-D_6) 1,57 (d, J=6,58 Hz, 3H), 4,26 (dd, J=13,15, 8,67 Hz, 1H), 4,64 (dd, J=13,15, 4,48 Hz, 1H), 4,74 - 4,85 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,13 (s, 1H)

[0272]

Etapa 6

(S)-1-(6-metil-3-(trifluorometil)-5,6-dihidroimidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-c]pirazin-8-il)etan-1-ona

[0273]



[0274]

(S)-6-Metil-3-(trifluorometil)-5,6-dihidroimidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-c]pirazina (3,96 g) obtenida en la etapa previa se mezcló con tetrahidrofurano (80 ml). La mezcla se enfrió a -78 °C, y solución 2 M de diisopropilamida de litio 24,67 ml) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó t -78 °C durante 30 min. A la mezcla se añadió N-metoxi-N-metilacetamida (5,25 ml), y la mezcla se agitó a -78 °C durante 35 min. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. El sulfato de sodio se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El

residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=12:88 a acetato de etilo). Al producto bruto obtenido se añadió tolueno (12 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recolectó por filtración para proporcionar el compuesto del título (2,04 g).

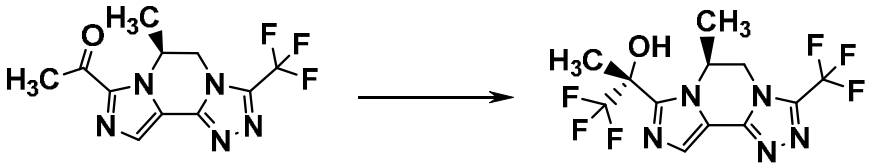
^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-D_6) 1,27 (d, J=6,70 Hz, 3H), 2,63 (s, 3H), 4,49 - 4,61 (m, 2H), 5,66 - 5,78 (m, 1H), 7,94 (s, 1H)

[0275]

Etapa 7

(R)-1,1,1-trifluoro-2-((S)-6-metil-3-(trifluorometil)-5,6-dihidroimidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-c]pirazin-8-il)propan-2-ol

[0276]



[0277]

(S)-1-(6-Metil-3-(trifluorometil)-5,6-dihidroimidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-c]pirazin-8-il)etan-1-ona (2,04 g) obtenido en la etapa previa se mezcló con tetrahidrofurano (40,8 ml). Bajo enfriamiento en hielo, se añadieron fluoruro de cesio (0,217 g) y (trifluorometil)trimetilsilano (2,111 ml), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 25 min. Bajo enfriamiento en hielo, se añadieron metanol (24,48 ml) y carbonato de potasio (1,186 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. A la mezcla de reacción se añadió gel de sílice (40 ml), la mezcla se filtró a través de un lecho de gel de sílice (20 ml) y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=16:84 a acetato de etilo). Al producto bruto obtenido se añadieron tolueno (20 ml) y acetato de etilo (4 ml), y la mezcla se agitó a 80°C. El sólido precipitado se recolectó por filtración. Al sólido obtenido se añadieron acetato de etilo (6 ml) y hexano (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recolectó por filtración para proporcionar el compuesto del título (1,171 g). La configuración estérica del compuesto del título se determinó por análisis de la estructura del cristal por rayos X.

^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-D_6) 1,28 (d, J=6,47 Hz, 3H), 1,86 (s, 3H), 4,48 (dd, J=13,64, 3,93 Hz, 1H), 4,55 (d, J=13,64 Hz, 1H), 5,45 - 5,51 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,75 (s, 1H)

[0278]

Ejemplo de producción 4

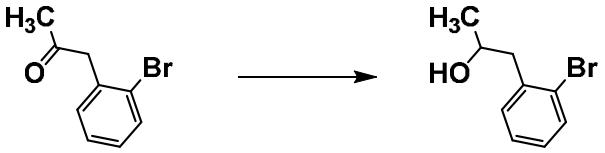
Síntesis de 1,1,1-trifluoro-2-(5-metil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-il)propan-2-ol (compuesto del Ejemplo 1)

[0279]

Etapa 1

1-(2-bromofenil)propan-2-ol

[0280]



[0281]

1-(2-Bromofenil)propan-2-ona (2 g) se mezcló con metanol (10 ml). Bajo enfriamiento en hielo, a la mezcla se añadió borohidruro de sodio (0,533 g), y la mezcla se

agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. El sulfato de sodio se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo=95:5 a 60:40) para proporcionar el compuesto del título (1,937 g).

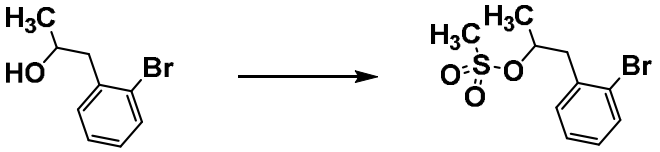
^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) 1,27 (d, J=6,01 Hz, 3H), 1,46 (d, J=3,93 Hz, 1H), 2,83 (dd, J=13,52, 7,98 Hz, 1H), 2,96 (dd, J=13,52, 4,74 Hz, 1H), 4,07 - 4,19 (m, 1H), 7,04 - 7,13 (m, 1H), 7,21 - 7,28 (m, 2H), 7,54 (d, J=8,09 Hz, 1H)

[0282]

Etapa 2

Metansulfonato de 1-(2-bromofenil)propan-2-ilo

[0283]



[0284]

Se mezclaron anhídrido metansulfónico (2,11 g) y diclorometano (10 ml). Bajo enfriamiento en hielo, a la mezcla se añadieron 1-(2-bromofenil)propan-2-ol (1,737 g) obtenido en la etapa previa y trietilamina (3,38 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 hr. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo=95:5 a 60:40) para proporcionar el compuesto del título (2,142 g).

^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) 1,51 (d, J=6,24 Hz, 3H), 2,50 (s,

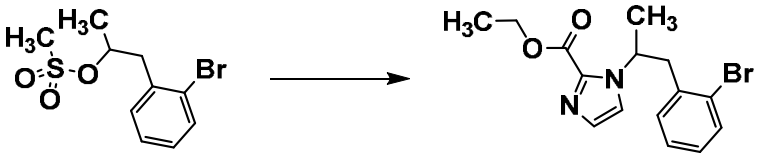
3H), 3,00 - 3,14 (m, 2H), 4,94 - 5,06 (m, 1H), 7,08 - 7,17 (m, 1H), 7,23 - 7,30 (m, 2H), 7,56 (d, J=7,86 Hz, 1H)

[0285]

Etapa 3

1-(1-(2-bromofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo

[0286]



[0287]

1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (3,54 g) y carbonato de cesio (3,29 g) se mezclaron con dimetilformamida (11,85 ml). La solución de reacción se calentó a 80 °C, se añadió metansulfonato de 1-(2-bromofenil)propan-2-ilo (1,54 g) obtenido en la etapa previa, y la mezcla se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente tres veces con agua y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio. El sulfato de sodio se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo=88:12 a acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (0,383 g).

^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) 1,33 (t, J=7,17 Hz, 3H), 1,54 (d, J=6,94 Hz, 3H), 3,04 (dd, J=13,64, 7,86 Hz, 1H), 3,27 (dd, J=13,64, 6,24 Hz, 1H), 4,27 (q, J=7,17 Hz, 2H), 5,74 - 5,86 (m, 1H), 6,87 (dd, J=7,51, 1,73 Hz, 1H), 7,04 (td, J=7,63, 1,70 Hz, 1H), 7,12 (td, J=7,46, 1,31 Hz, 1H),

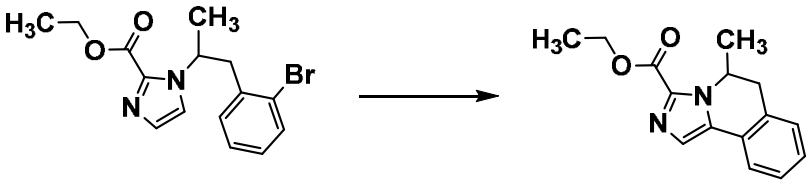
7,17 (s, 1H), 7,50 (dd, J=7,98, 1,27 Hz, 1H)

[0288]

Etapa 4

5-metil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo

[0289]



[0290]

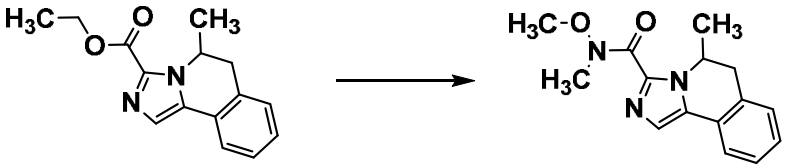
1-(1-(2-bromofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (383 mg) obtenido en la etapa previa, acetato de paladio(II) (74,3 mg), carbonato de potasio (305 mg) y di-1-adamantil-n-butilfosfina (178 mg) se mezclaron con dimetilacetamida (3,7 ml). Bajo una atmósfera de argón, la mezcla se agitó a 120 °C durante 7 hr. Bajo enfriamiento en hielo, se añadió agua, y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El filtrado se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente dos veces con agua y once con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. El sulfato de sodio se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido y el sólido recolectado por filtración se purificaron por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo=88:12 a acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (145 mg). ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) 1,26 (d, J=6,70 Hz, 3H), 1,44 (t, J=7,05 Hz, 3H), 2,84 (d, J=15,95 Hz, 1H), 3,36 (dd, J=15,95, 6,24 Hz, 1H), 4,35 - 4,50 (m, 2H), 5,59 - 5,69 (m, 1H), 7,23 - 7,33 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,59 (d, J=6,94 Hz, 1H)

[0291]

Etapa 5

N-metoxi-N,5-dimetil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxamida

[0292]



[0293]

5-Metil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo (82,4 mg) obtenido en la etapa previa se mezcló con etanol (1,6 ml). Bajo enfriamiento en hielo, se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 hr. La mezcla de reacción se concentró, y se destiló azeotrópicamente con tolueno. El residuo obtenido se mezcló con dimetilformamida. Bajo enfriamiento en hielo, se añadieron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (94 mg), HATU (183 mg) y diisopropiletilamina (0,253 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. El sulfato de sodio se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo=88:12 a acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (80 mg).

^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) 1,29 (d, J=6,58 Hz, 3H), 2,82 (dd, J=15,84, 1,49 Hz, 1H), 3,35 (dd, J=15,84, 5,98 Hz, 1H),

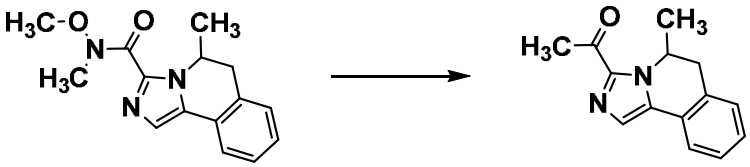
3,61 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 5,38 - 5,50 (m, 1H), 7,11 - 7,34 (m, 3H), 7,43 (s, 1H), 7,59 (d, J=7,47 Hz, 1H)

[0294]

Etapa 6

1-(5-metil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-il)etan-1-ona

[0295]



[0296]

N-Metoxi-N,5-dimetil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinoline-3-carboxamida (80 mg) obtenida en la etapa previa se mezcló con tetrahidrofurano (2 ml). Bajo enfriamiento en hielo, a la mezcla se añadió gota a gota solución de bromuro de metilmagnesio/tetrahidrofurano 1 M (0,59 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hr. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. El sulfato de sodio se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=12:88 a acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (46,3 mg).

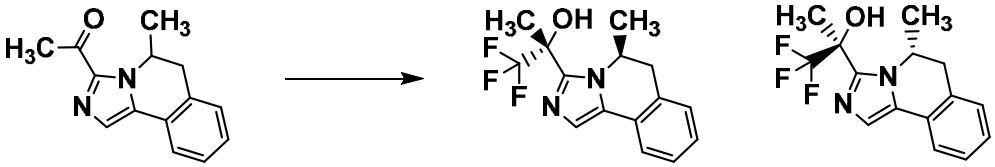
^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) 1,24 (d, J=6,70 Hz, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,82 (dd, J=15,95, 1,39 Hz, 1H), 3,33 (dd, J=15,95, 6,47 Hz, 1H), 5,61 - 5,73 (m, 1H), 7,23 - 7,33 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 7,57 - 7,64 (m, 1H)

[0297]

Etapa 7

1,1,1-trifluoro-2-(5-metil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-il)propan-2-ol

[0298]



[0299]

1-(5-Metil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-il)etan-1-ona (46,3 mg) obtenido en la etapa previa se mezcló con dimetilformamida (1 ml). Bajo enfriamiento en hielo, se añadieron fluoruro de cesio (7,42 mg) y (trifluorometil)trimetilsilano (54,1 µl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Bajo enfriamiento en hielo, se añadieron metanol (0,332 ml) y carbonato de potasio (40,5 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente dos veces con agua y once con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. El sulfato de sodio se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó sucesivamente por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=12:88 a acetato de etilo) y cromatografía en gel de sílice de capa fina (hexano:acetato de etilo=2:1) para proporcionar el compuesto del título (50,8 mg) como un racemato. ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) 1,21 (d, J=6,47 Hz, 3H), 1,95 (s, 3H), 2,77 (dd, J=15,49, 1,62 Hz, 1H), 3,28 (dd, J=15,49, 5,32 Hz, 1H), 3,52 (s, 1H), 5,10 - 5,20 (m, 1H), 7,17 -

7,30 (m, 5H), 7,33 (s, 1H), 7,54 (d, J=7,40 Hz, 1H)

[0300]

Ejemplo de producción 5

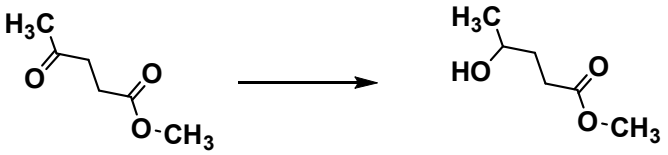
Síntesis de 2-(3-ciclopropil-5-metil-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]isoxazolo[5,4-c]piridin-7-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (compuesto del Ejemplo 34) y 2-(3-ciclopropil-5-metil-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]isoxazolo[3,4-c]piridin-7-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (compuesto del Ejemplo 35)

[0301]

Etapa 1

4-hidroxipentanoato de metilo

[0302]



[0303]

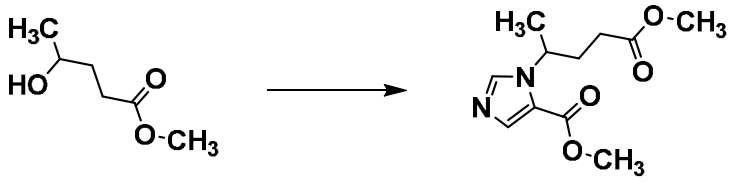
4-oxopentanoato de metilo (14 g) se mezcló con metanol (112 ml). La mezcla se enfrió a -78 °C, se añadió borohidruro de sodio (4,07 g), y la mezcla se agitó a -50 °C durante 2 hr. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. El sulfato de sodio se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo=12:88 a acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como un producto bruto (11,15 g). El producto bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0304]

Etapa 2

1-(5-metoxi-5-oxopentan-2-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo

[0305]



[0306]

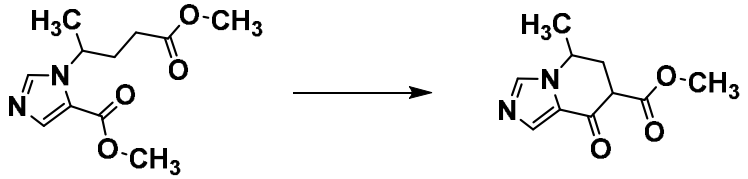
Se mezclaron 1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (3 g) y tolueno (24 ml). A la mezcla se añadieron 4-hidroxipentanoato de metilo como un producto bruto (4,85 g) obtenido en la etapa previa, y trioctilfosfina (10,58 g). La mezcla se calentó a 80°C, se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (5,77 g), y la mezcla se agitó durante 3 hr. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano=50:50 a acetato de etilo, posteriormente acetato de etilo:metanol=90:10) para proporcionar el compuesto del título (2,6 g). ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) 1,52 (d, J=6,94 Hz, 3H), 2,05 - 2,35 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 5,17 - 5,30 (m, 1H), 7,70 - 7,74 (m, 2H)

[0307]

Etapa 3

5-metil-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-7-carboxilato de metilo

[0308]



[0309]

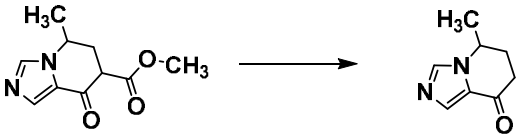
1-(5-Metoxi-5-oxopentan-2-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (1,48 g) obtenido en la etapa previa se mezcló con tetrahidrofurano (45 ml). A la mezcla se añadió ter-butóxido de potasio (0,76 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. El sulfato de sodio se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un producto bruto (1,04 g). El producto bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0310]

Etapa 4

5-metil-6,7-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-8(5H)-ona

[0311]



[0312]

El producto bruto (1 g) de 5-metil-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-7-carboxilato de metilo obtenido en la etapa previa se mezcló con dimetil sulfóxido (6,82 ml). A la mezcla se añadieron cloruro de sodio (0,421 g) y agua (1,73 ml), y la mezcla se agitó a 160 °C durante 3 hr. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para evaporar agua, y se purificó dos veces por cromatografía en columna de intercambio catiónico (metanol a solución de amoníaco/metanol 1 N) para proporcionar el compuesto del título (0,714 g). ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-D_6) 1,54 (d, J=6,70 Hz, 3H), 1,86 -

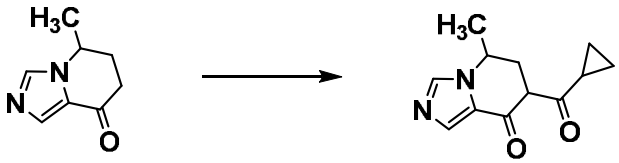
2,02 (m, 1H), 2,16 - 2,28 (m, 1H), 2,52 - 2,59 (m, 2H), 4,35 - 4,50 (m, 1H), 7,63 (d, J=0,69 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H)

[0313]

Etapa 5

7-(ciclopropanecarbonil)-5-metil-6,7-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-8(5H)-ona

[0314]



[0315]

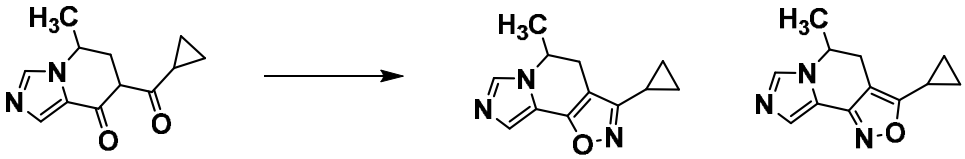
5-Metil-6,7-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-8(5H)-ona (100 mg) obtenida en la etapa previa se mezcló con tetrahidrofurano (1,5 ml). Bajo enfriamiento en hielo, a la mezcla se añadió gota a gota una solución 1,1 M de bis(trimetilsilil)amida de litio/n-hexano (0,908 ml), y la mezcla se agitó durante 40 min. A la mezcla de reacción se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (77 mg), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min y a temperatura ambiente durante 25 min. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio. El sulfato de magnesio se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo a acetato de etilo:metanol=90:10) para proporcionar el compuesto del título como un producto bruto (91,1 mg). El producto bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0316]

Etapa 6

Mezcla de 3-ciclopropil-5-metil-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]isoxazolo[5,4-c]piridina y 3-ciclopropil-5-metil-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]isoxazolo[3,4-c]piridina

[0317]



[0318]

El producto bruto (90 mg) de 7-(ciclopropanecarbonil)-5-metil-6,7-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-8(5H)-ona obtenida en la etapa previa se mezcló con ácido acético (0,9 ml). A la mezcla se añadió clorhidrato de hidroxilamina (86 mg), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 40 min. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se añadió ácido sulfúrico (81 mg), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 hr y a 110 °C durante 4 hr. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio. El sulfato de magnesio se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó sucesivamente por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo a acetato de etilo:metanol=90:10) y cromatografía en capa fina preparativa (acetato de etilo:metanol=90:10) para proporcionar el compuesto del título como un producto bruto (45,2 mg). El producto bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación

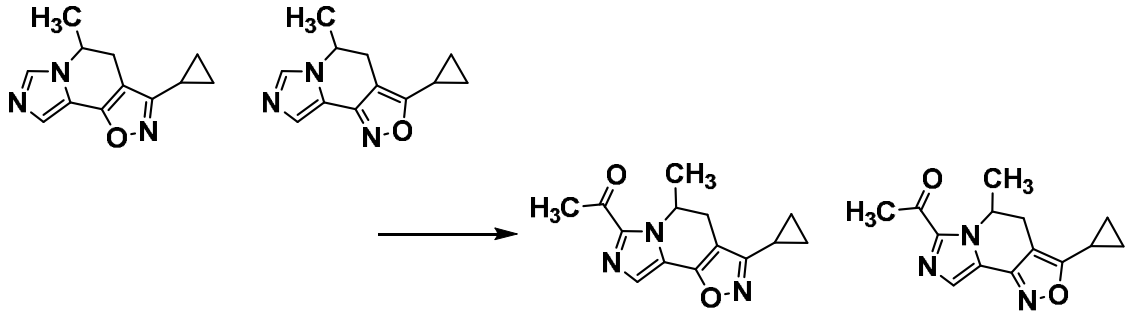
adicional.

[0319]

Etapa 7

Mezcla de 1-(3-ciclopropil-5-metil-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]isoxazolo[5,4-c]piridin-7-il)etan-1-ona y 1-(3-ciclopropil-5-metil-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]isoxazolo[3,4-c]piridin-7-il)etan-1-ona

[0320]



[0321]

El producto bruto (43,2 mg) de 3-ciclopropil-5-metil-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]isoxazolo[5,4-c]piridina y 3-ciclopropil-5-metil-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]isoxazolo[3,4-c]piridina obtenido en la etapa previa se mezcló con tetrahidrofurano (0,864 ml). La mezcla se enfrió a -78 °C, y se añadió gota a gota una solución de diisopropilamida de litio 2 M (0,251 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 40 min. A la mezcla se añadió N-metoxi-N-metilacetamida (62,1 mg), y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hr. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio. El sulfato de magnesio se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por

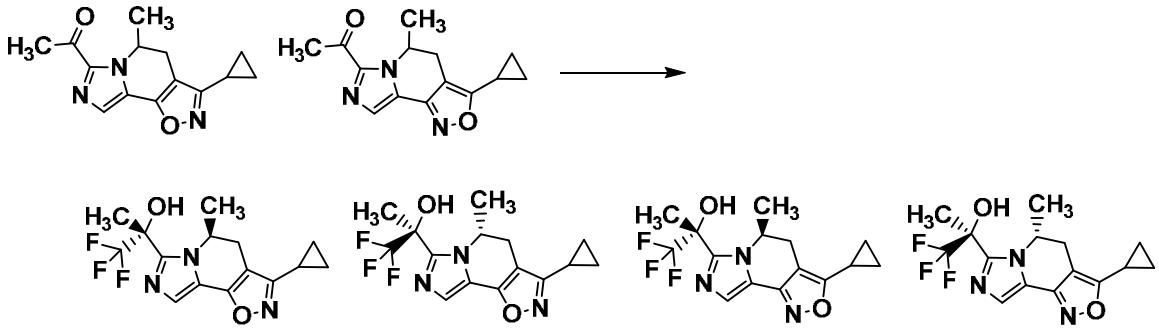
cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=75:25 a 50:50) para proporcionar el compuesto del título como un producto bruto (18,8 mg). El producto bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0322]

Etapa 8

2-(3-ciclopropil-5-metil-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]isoxazolo[5,4-c]piridin-7-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (compuesto del Ejemplo 34) y 2-(3-ciclopropil-5-metil-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]isoxazolo[3,4-c]piridin-7-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (compuesto del Ejemplo 35)

[0323]



[0324]

El producto bruto (17 mg) de 1-(3-ciclopropil-5-metil-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]isoxazolo[5,4-c]piridin-7-il)etan-1-ona y 1-(3-ciclopropil-5-metil-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]isoxazolo[3,4-c]piridin-7-il)etan-1-ona obtenido en la etapa previa se mezcló con tetrahidrofurano (0,34 ml). Bajo enfriamiento en hielo, se añadieron fluoruro de cesio (7,42 mg) y (trifluorometil)trimetilsilano (54,1 µl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Bajo enfriamiento en hielo, se añadieron metanol (0,332 ml) y carbonato de potasio (40,5 mg), y la mezcla se agitó durante 1,5 hr mientras que se deja calentar a

temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio, la mezcla se dividió, y la capa orgánica se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=12:88 a acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del Ejemplo 34 (5,2 mg) y el Compuesto del Ejemplo 35 (8,4 mg) cada uno como un racemato. La estructura del resto isoxazol se determinó por RMN.

2-(3-ciclopropil-5-metil-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]isoxazolo[5,4-c]piridin-7-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) 1,02 - 1,04 (m, 4H), 1,30 (d, J=3,29 Hz, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,63 - 2,67 (m, 1H), 3,05 - 3,11 (m, 1H), 3,33 - 3,37 (m, 1H), 5,30 - 5,36 (m, 1H), 7,41 (s, 1H)

2-(3-ciclopropil-5-metil-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]isoxazolo[3,4-c]piridin-7-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) 1,06 - 1,16 (m, 4H), 1,31 (d, J=6,58 Hz, 3H), 1,85 (s, 3H), 2,79 (dd, J=15,55, 1,79 Hz, 1H), 2,96 - 3,02 (m, 1H), 3,87 - 4,04 (m, 1H), 5,42 - 5,44 (m, 1H), 7,60 (s, 1H)

[0325]

Ejemplo de producción 6

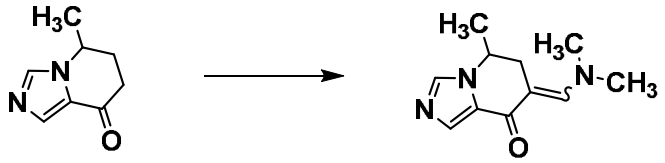
Síntesis de 1,1,1-trifluoro-2-(6-metil-2-(trifluorometil)-5,6-dihidroimidazo[1’,5’:1,2]pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)propan-2-ol (compuesto del Ejemplo 6)

[0326]

Etapa 1

7-((dimetilamino)metilen)-5-metil-6,7-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-8(5H)-ona

[0327]



[0328]

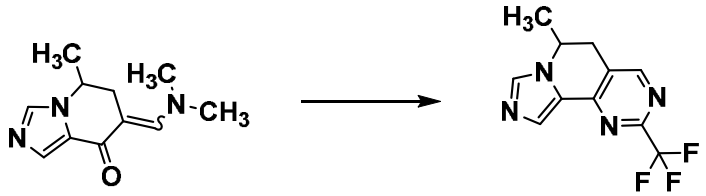
5-Metil-6,7-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-8(5H)-ona (250 mg) se mezcló con 1,4-dioxano (1,25 ml). A la mezcla se añadió ter-butoxi bis(dimetilamino)metano (435 mg), y la mezcla se agitó a 110 °C durante 1 hr. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un producto bruto. El producto bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0329]

Etapa 2

6-metil-2-(trifluorometil)-5,6-dihidroimidazo[1’,5’:1,2]pirido[3,4-d]pirimidina

[0330]



[0331]

El producto bruto de 7-((dimetilamino)metilen)-5-metil-6,7-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-8(5H)-ona obtenida en la etapa previa se mezcló con etanol (0,95 ml). A la mezcla se añadió trifluoroacetamidina (142 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A la mezcla se añadió etóxido de sodio (86 mg), y la mezcla se agitó durante la noche con calentamiento bajo reflujo. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió la solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo dos veces con

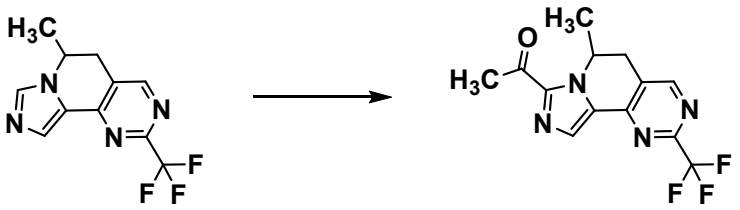
acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. El sulfato de sodio se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=95:5 a 60:40) para proporcionar el compuesto del título (172,6 mg).
^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) 1,62 (d, J=6,47 Hz, 3H), 2,94 (dd, J=16,18, 8,32 Hz, 1H), 3,25 (dd, J=16,18, 5,09 Hz, 1H), 4,44 - 4,58 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,64 (s, 1H)

[0332]

Etapa 3

1-(6-metil-2-(trifluorometil)-5,6-dihidroimidazo[1',5':1,2]pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)etan-1-ona

[0333]



[0334]

6-Metil-2-(trifluorometil)-5,6-dihidroimidazo[1',5':1,2]pirido[3,4-d]pirimidine (50 mg) obtenido en la etapa previa se mezcló con tetrahidrofurano (0,5 ml). La mezcla se enfrió a -78 °C, y se añadió gota a gota solución de diisopropilamida de litio 2 M (0,118 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hr. A la mezcla se añadió N-metoxi-N-metilacetamida (40,6 mg), y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hr. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se dejó

calentar a temperatura ambiente y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. El sulfato de sodio se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=12:88 a acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (17,2 mg).

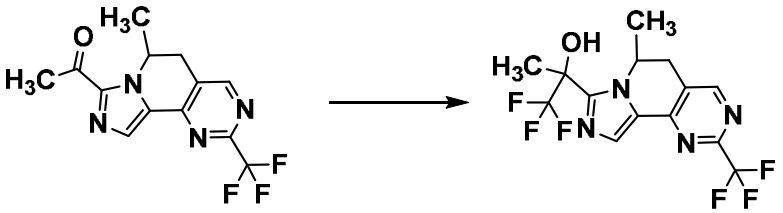
^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) 1,30 (d, J=6,70 Hz, 3H), 3,00 (dd, J=16,30, 1,16 Hz, 1H), 3,38 (dd, J=16,30, 6,59 Hz, 1H), 5,77 - 5,86 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,74 (s, 1H)

[0335]

Etapa 4

1,1,1-trifluoro-2-(6-metil-2-(trifluorometil)-5,6-dihidroimidazo[1’,5’:1,2]pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)propan-2-ol

[0336]



[0337]

1-(6-Metil-2-(trifluorometil)-5,6-dihidroimidazo[1’,5’:1,2]pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)etan-1-ona (17,2 mg) obtenida en la etapa previa se mezcló con tetrahidrofurano (0,172 ml). Bajo enfriamiento en hielo, a la mezcla se añadieron fluoruro de cesio (1,764 mg) y (trifluorometil)trimetilsilano (16,51 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Bajo enfriamiento en hielo, a la mezcla se añadió (trifluorometil)trimetilsilano (16,51 mg), y la mezcla se

agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Bajo enfriamiento en hielo, a la mezcla se añadió (trifluorometil)trimetilsilano (16,51 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Bajo enfriamiento en hielo, a la mezcla de reacción se añadieron metanol (0,103 ml) y carbonato de potasio (9,63 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. El sulfato de sodio se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice de capa fina preparativa (hexano:acetato de etilo=1:1). Al producto bruto obtenido se añadió acetato de etilo/hexano=1/1, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recolectó por filtración para proporcionar el compuesto del título (7,1 mg) como un racemato.

^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-D_6) 1,20 (d, J=6,47 Hz, 3H), 1,84 (s, 3H), 3,14 (d, J=16,41 Hz, 1H), 3,23 (dd, J=16,41, 5,32 Hz, 1H), 5,34 - 5,44 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,92 (s, 1H)

[0338]

Ejemplo de producción 7

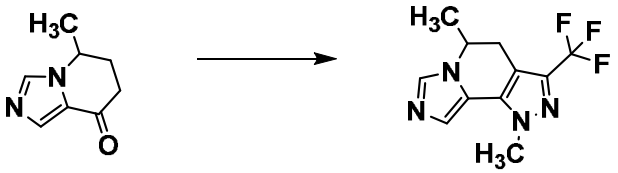
Síntesis de 2-(1,5-dimetil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (compuesto del Ejemplo 24)

[0339]

Etapa 1

1,5-dimetil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazolo[3,4-c]piridina

[0340]



[0341]

Se mezcló 5-Metil-6,7-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-8(5H)-ona (150 mg) con tetrahidrofurano (1,5 ml). A la mezcla se añadió trifluoroacetato de etilo (312 mg). Bajo enfriamiento en hielo, a la mezcla se añadió hidruro de sodio (88 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y a 60 °C durante 1 hr. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se añadieron metilhidrazina (138 mg) y etanol (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 3 hr. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se destiló azeotrópicamente con ácido acético. Al residuo obtenido se añadieron ácido acético (1,5 ml) y metilhidrazina (138 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La mezcla de reacción se concentró, solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio se añadió, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. El sulfato de sodio se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol=95:5 a 60:40) para proporcionar el compuesto del título (170,4 mg). La posición de sustitución del grupo metilo en el resto pirazol se determinó por RMN bidimensional.
^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-D_6) 1,44 (d, J=6,47 Hz, 3H), 2,72 (dd, J=15,95, 7,86 Hz, 1H), 3,09 (dd, J=15,95, 5,55 Hz,

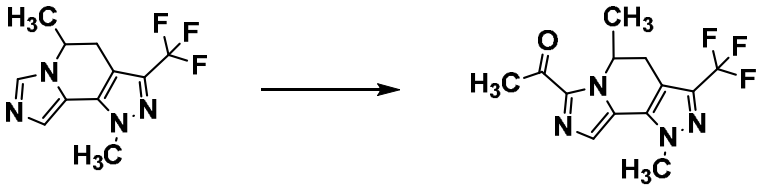
1H), 4,01 (s, 3H), 4,41 - 4,52 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,96 (s, 1H)

[0342]

Etapa 2

1-(1,5-dimetil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)etan-1-ona

[0343]



[0344]

1,5-Dimetil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazolo[3,4-c]piridina (170,4 mg) obtenida en la etapa previa se mezcló con tetrahidrofurano (5,112 ml). La mezcla se enfrió a -78 °C, y se añadió gota a gota solución de diisopropilamida de litio 2 M (0,831 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. A la mezcla se añadió N-metoxi-N-metilacetamida (206 mg), y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hr. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. El sulfato de sodio se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=12:88 a acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (150 mg).

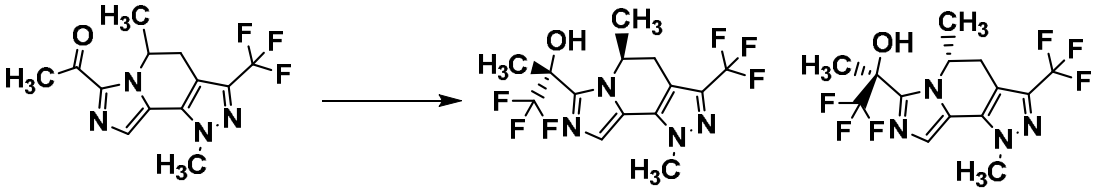
[0345]

Etapa 3

2-(1,5-dimetil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-

imidazo[1,5-a]pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

[0346]



[0347]

1-(1,5-Dimetil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)etan-1-ona (150 mg) obtenido en la etapa previa se mezcló con tetrahidrofurano (1,5 ml). Bajo enfriamiento en hielo, a la mezcla se añadieron fluoruro de cesio (1,764 mg) y (trifluorometil)trimetilsilano (143 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Bajo enfriamiento en hielo, a la mezcla se añadió (trifluorometil)trimetilsilano (143 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Bajo enfriamiento en hielo, a la mezcla de reacción se añadieron metanol (0,103 ml) y carbonato de potasio (9,63 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. El sulfato de sodio se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=12:88 a acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (127,7 mg) como un racemato.

^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-D_6) 1,16 (d, J=6,58 Hz, 3H), 1,84 (s, 3H), 2,90 (d, J=16,14 Hz, 1H), 2,97 (dd, J=16,14,

5,38 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 5,32 - 5,43 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,46 (s, 1H)

[0348]

Ejemplo de producción 8

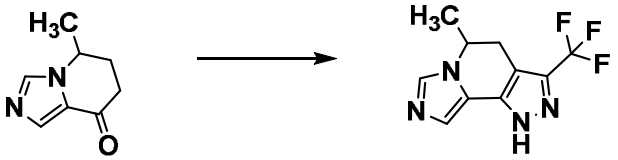
Síntesis de 1,1,1-trifluoro-2-(5-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)propan-2-ol (compuesto del Ejemplo 50)

[0349]

Etapa 1

5-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazolo[3,4-c]piridina

[0350]



[0351]

5-Metil-6,7-dihidroimidazo[1,5-a]piridin-8(5H)-ona (200 mg) se mezcló con tetrahidrofurano (8 ml). A la mezcla se añadió trifluoroacetato de etilo (227 mg). A la mezcla se añadió hidruro de sodio (80 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y a 70 °C durante 1,5 hr. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se añadió trifluoroacetato de etilo (37,8 mg), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 30 min. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se añadió ácido acético (80 mg), y la mezcla se concentró bajo presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron ácido acético (2 ml), monohidrato de hidrazina (233 mg) y ácido sulfúrico (261 mg), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 hr. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía

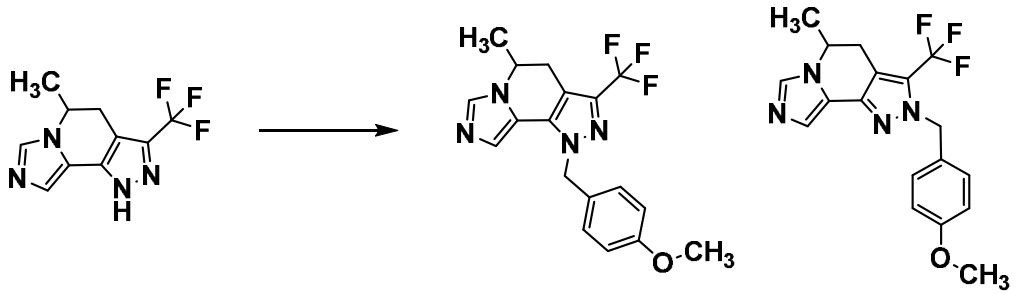
en columna de gel de sílice (acetato de etilo a acetato de etilo:metanol=80:20) para proporcionar el compuesto del título como un producto bruto (316,8 mg). El producto bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0352]

Etapa 2

Mezcla de 1-(4-metoxibencil)-5-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazolo[3,4-c]piridina y 2-(4-metoxibencil)-5-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazolo[3,4-c]piridina

[0353]



[0354]

El producto bruto (82 mg) de 5-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazolo[3,4-c]piridina obtenida en la etapa previa se mezcló con dimetilformamida (0,82 ml). Bajo enfriamiento en hielo, a la mezcla se añadió hidruro de sodio (16,25 mg), y la mezcla se agitó durante 30 min. Bajo enfriamiento en hielo, a la mezcla de reacción se añadió cloruro de 4-metoxibencilo (58,3 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio. El sulfato de magnesio se filtró, y el filtrado

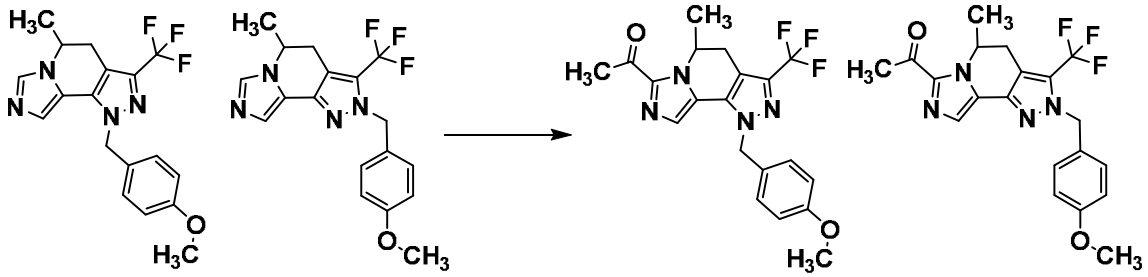
se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=12:88 a acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como un producto bruto (67,1 mg). El producto bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0355]

Etapa 3

Mezcla de 1-(1-(4-metoxibencil)-5-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)etan-1-ona y 1-(2-(4-metoxibencil)-5-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-2H-imidazo[1,5-a]pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)etan-1-ona

[0356]



[0357]

El producto bruto (61,1 mg) de 1-(4-metoxibencil)-5-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazolo[3,4-c]piridina y 2-(4-metoxibencil)-5-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazolo[3,4-c]piridina obtenido en la etapa previa se mezcló con tetrahidrofurano (0,611 ml). La mezcla se enfrió a -78 °C, y se añadió gota a gota una solución de diisopropilamida de litio 2 M (0,211 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 45 min. A la mezcla se añadió N-metoxi-N-metilacetamida (52,2 mg), y la mezcla se agitó a -78 °C durante 40 min. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la

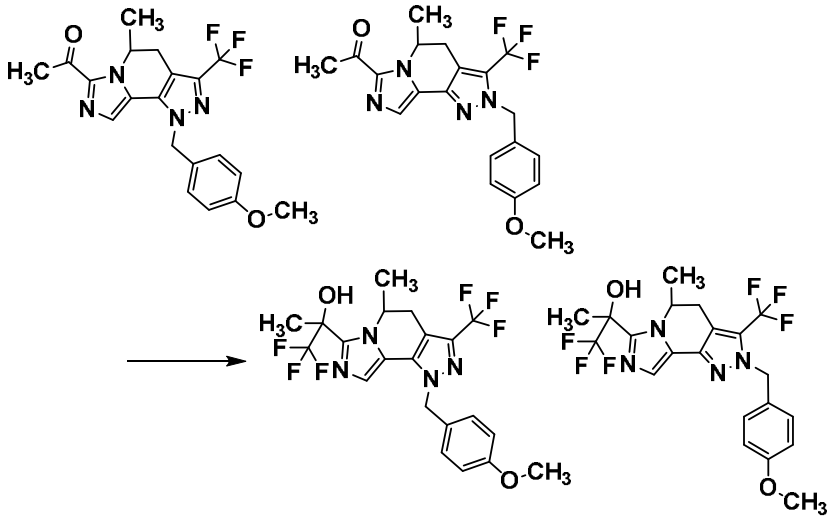
mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se dividió. La capa orgánica se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=20:80 a acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como un producto bruto (48 mg). El producto bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0358]

Etapa 4

Mezcla de 1,1,1-trifluoro-2-(1-(4-metoxibencil)-5-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)propan-2-ol y 1,1,1-trifluoro-2-(2-(4-metoxibencil)-5-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-2H-imidazo[1,5-a]pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)propan-2-ol

[0359]



[0360]

El producto bruto (45 mg) de 1-(1-(4-metoxibencil)-5-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)etan-1-ona y 1-(2-(4-metoxibencil)-5-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-2H-imidazo[1,5-a]pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)etan-1-ona

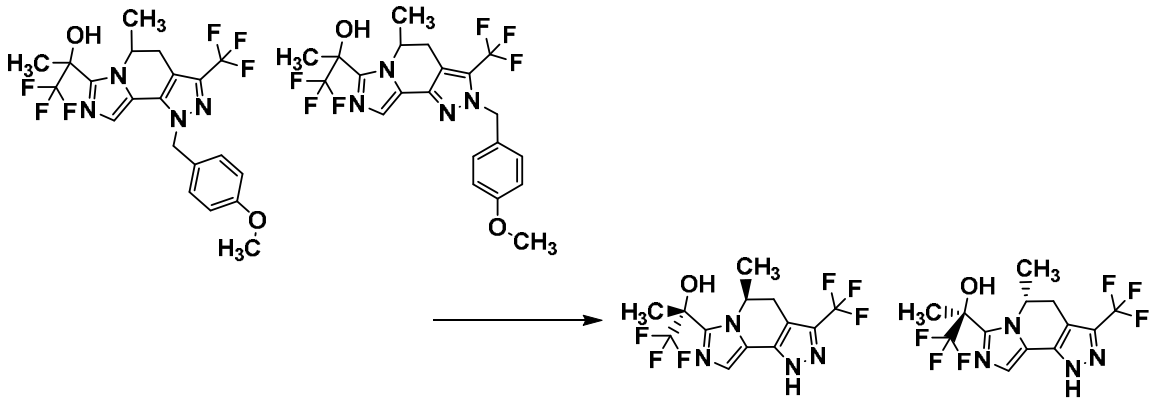
obtenido en la etapa previa se mezcló con tetrahidrofurano (0,9 ml). Bajo enfriamiento en hielo, a la mezcla se añadieron fluoruro de cesio (5,07 mg) y (trifluorometil)trimetilsilano (47,5 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. Bajo enfriamiento en hielo, a la mezcla de reacción se añadieron metanol (0,45 ml) y carbonato de potasio (77 mg), y la mezcla se agitó durante 2 hr. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El sulfato de magnesio se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice de capa fina preparativa (hexano:acetato de etilo=50:50) para proporcionar el compuesto del título como un producto bruto (11,8 mg). El producto bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0361]

Etapa 5

1,1,1-trifluoro-2-(5-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)propan-2-ol

[0362]



[0363]

El producto bruto (11,5 mg) de 1,1,1-trifluoro-2-(1-(4-metoxibencil)-5-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)propan-2-ol y 1,1,1-trifluoro-2-(2-(4-metoxibencil)-5-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-2H-imidazo[1,5-a]pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)propan-2-ol obtenido en la etapa previa se mezcló con diclorometano (0,46 ml). A la mezcla se añadió ácido trifluoroacético (0,0467 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días a 60 °C durante 2 hr. A la mezcla se añadió ácido trifluoroacético (0,3 ml), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 hr y a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio se añadieron. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El sulfato de magnesio se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice de capa fina preparativa (hexano:acetato de etilo=1:2) para proporcionar el compuesto del título (6,5 mg) como un racemato.

^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-D_6) 1,17 (d, J=6,58 Hz, 3H), 1,84 (s, 3H), 2,87 - 3,02 (m, 2H), 3,41 - 3,48 (m, 2H), 5,30 - 5,45 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 14,06 (s, 1H)

[0364]

Ejemplo de producción 9

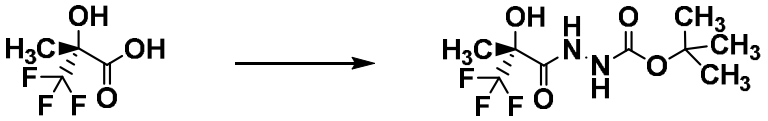
Síntesis de (R)-1,1,1-trifluoro-2-((S)-5-metil-9-(trifluorometil)-5,6-dihidropirazolo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-c]pirazin-3-il)propan-2-ol (compuesto del Ejemplo 13)

[0365]

Etapa 1

(R)-2-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanoil)hidrazina-1-carboxilato de ter-butilo

[0366]



[0367]

ter-Butoxicarbonilhidrazina (1,17 g) se mezcló con acetonitrilo (15 ml). A la mezcla se añadió ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropiónico (1 g). Bajo enfriamiento en hielo, a la mezcla se añadieron monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,581 g) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,455 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, acetato de etilo se añadió al residuo obtenido, y la mezcla se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 0,5 N y solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El sulfato de sodio se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,66 g).

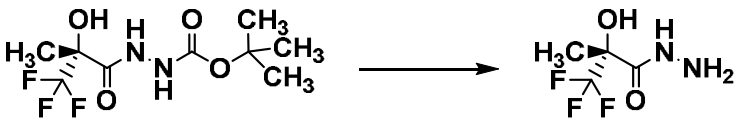
^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-D_6) 1,27 - 1,42 (m, 9H), 1,46 (s, 3H), 6,99 (s, 1H), 8,31 (s, 0,25H), 8,76 (s, 0,75H), 9,64 - 9,96 (m, 1H)

[0368]

Etapa 2

(R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanhidrazida

[0369]



[0370]

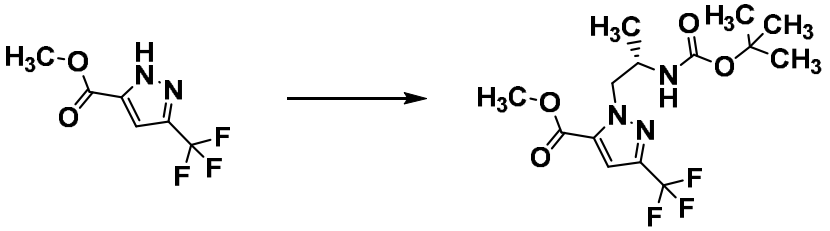
(R)-2-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanoil)hidrazina-1-carboxilato de ter-Butilo (0,6 g) obtenido en la etapa previa se mezcló con acetato de etilo (1,114 ml). Bajo enfriamiento en hielo, a la mezcla se añadió ácido trifluoroacético (2,78 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 hr. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se purificó por cromatografía en columna de intercambio catiónico (metanol a solución de amoníaco/metanol 1 N) para proporcionar el compuesto del título (155,8 mg). ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-D_6) 1,44 (s, 3H), 4,32 (s, 2H), 6,82 (s, 1H), 9,28 (brs, 1H)

[0371]

Etapa 3

(S)-1-(2-((tert-butoxicarbonil)amino)propil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

[0372]



[0373]

3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (200 mg), N-(ter-butoxicarbonil)-L-alaninol (271 mg) y trifenilfosfina (405 mg) se mezclaron con tetrahidrofurano (2 ml). La mezcla se calentó a 80 °C, y se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 hr y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna

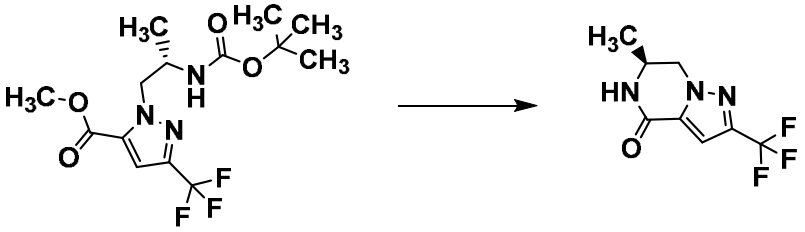
de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=92:8 a 44:66) para proporcionar el compuesto del título (388,9 mg).
^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) 1,18 (d, J=6,70 Hz, 3H), 1,31 (s, 9H), 3,90 (s, 3H), 4,14 - 4,29 (m, 1H), 4,37 - 4,52 (m, 1H), 4,55 - 4,79 (m, 2H), 7,06 (s, 1H)

[0374]

Etapa 4

(S)-6-metil-2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona

[0375]



[0376]

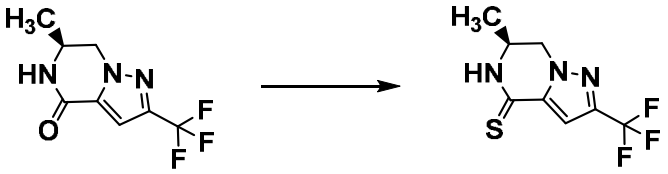
(S)-1-(2-((ter-butoxicarbonil)amino)propil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (362 mg) obtenido en la etapa previa se mezcló con cloroformo (2 ml). Bajo enfriamiento en hielo, a la mezcla se añadió ácido trifluoroacético (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se destiló azeotrópicamente con tolueno. Al residuo obtenido se añadieron metanol (3,62 ml) y carbonato de sodio (437 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El sólido precipitado se recolectó por filtración para proporcionar el compuesto del título (193,4 mg).
^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-D_6) 1,22 (d, J=6,47 Hz, 3H), 3,97 - 4,16 (m, 2H), 4,49 (dd, J=12,60, 4,05 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 8,50 (s, 1H)

[0377]

Etapa 5

(S)-6-metil-2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazine-4(5H)-tiona

[0378]



[0379]

(S)-6-Metil-2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona (193,4 mg) obtenida en la etapa previa se mezcló con tetrahidrofurano (3,868 ml). A la mezcla se añadió 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro (250 mg), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 7 hr. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=92:8 a 44:66) para proporcionar el compuesto del título (199,8 mg).

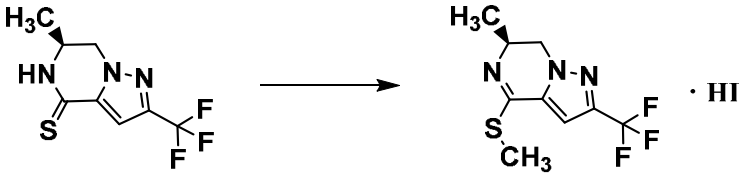
^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) 1,47 (d, J=6,47 Hz, 3H), 4,03 - 4,23 (m, 2H), 4,48 (dd, J=12,25, 3,47 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,62 (brs, 1H)

[0380]

Etapa 6

Yodhidrato de (S)-6-metil-4-(metiltio)-2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina

[0381]



[0382]

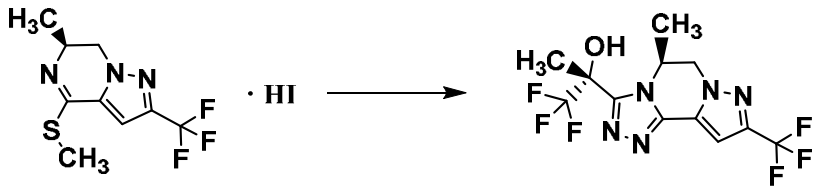
(S)-6-Metil-2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazine-4(5H)-tiona (80 mg) obtenida en la etapa previa se mezcló con acetona (0,8 ml). Bajo enfriamiento en hielo, a la mezcla se añadió yoduro de metilo (57,9 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Bajo enfriamiento en hielo, a la mezcla se añadió yoduro de metilo (57,9 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 hr. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un producto bruto (128 mg). El producto bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0383]

Etapa 7

(R)-1,1,1-trifluoro-2-((S)-5-metil-9-(trifluorometil)-5,6-dihidropirazolo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-c]pirazin-3-il)propan-2-ol

[0384]



[0385]

El producto bruto (128 mg) de yodhidrato de (S)-6-metil-4-(metilthio)-2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina obtenido en la etapa previa y (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanhidrazida (61 mg) obtenido en la Etapa 2 se mezclaron con isopropanol (1 ml). A la mezcla se añadió ácido acético (0,039 ml), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1,5 hr. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se añadieron acetato de

sodio (56 mg) y agua (0,256 ml), y la mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó sucesivamente por cromatografía en columna de intercambio catiónico (metanol) y cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=88:12 a acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (32,2 mg).

^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-D_6) 1,30 (d, J=6,58 Hz, 3H), 1,91 (s, 3H), 4,62 (d, J=13,75 Hz, 1H), 4,70 (dd, J=13,75, 4,04 Hz, 1H), 5,31 - 5,42 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,71 (s, 1H)

[0386]

Los compuestos de los ejemplos 1 a 103 se obtuvieron de acuerdo con métodos similares al método de producción 1 al método de producción 9 y los ejemplos de producción 1 a 9 mencionados anteriormente, u otros métodos conocidos según sea necesario. Las fórmulas estructurales y los datos de propiedades de los compuestos de ejemplo se muestran en las siguientes Tablas. Los comentarios de las tablas muestran los siguientes contenidos.

[0387]

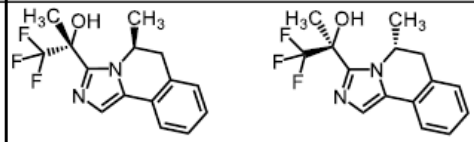
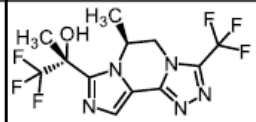
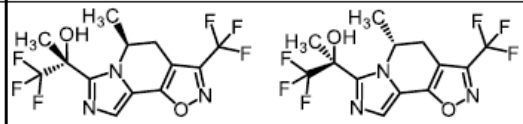
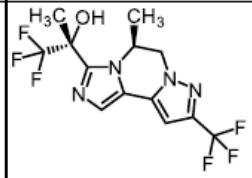
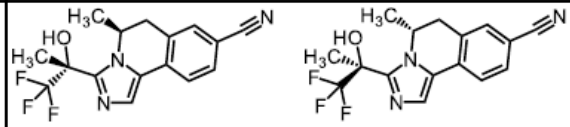
1 (Ejemplos 1, 3, 5, 6, 24, 25, 34, 35 y 50)
racematos

2 (Ejemplo 26)
mezcla de dos clases de diastereómeros

3 (Ejemplo 97)
La configuración estérica del resto de ciclopropano es trans, mezcla de dos clases de diastereómeros.

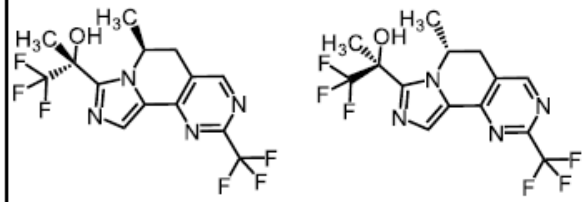
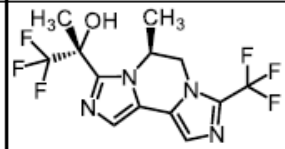
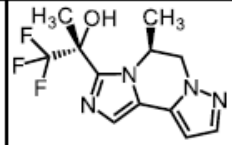
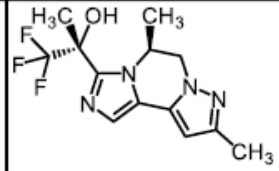
[0388]

[Tabla 1-1]

Ejemplo	Estructura	^{1}H-RMN	Masa M+1	Masa M-1	Comentarios
1		(400 MHz, CDCl3) 1.21 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.77 (dd, J=15.49, 1.62Hz, 1H), 3.28 (dd, J=15.49, 5.32Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 5.10 - 5.20 (m, 1H), 7.17 - 7.30 (m, 5H), 7.33 (s, 1H), 7.54 (d, J=7.40Hz, 1H)	297	-	1
2		(400 MHz, DMSO-D6) 1.28 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.86 (s, 3H), 4.48 (dd, J=13.64, 3.93Hz, 1H), 4.55 (d, J=13.64Hz, 1H), 5.45 - 5.51 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.75 (s, 1H)	356	354	
3		(400 MHz, DMSO-D6) 1.21 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.86 (s, 3H), 3.09 - 3.18 (m, 2H), 5.44 - 5.50 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.68 (s, 1H)	356	354	1
4		(400 MHz, DMSO-D6) 1.24 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.40 - 4.56 (m, 2H), 5.37 - 5.46 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.40 (s, 1H)	355	-	
5		(400 MHz, DMSO-D6) 1.12 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.98 (dd, J=16.07, 1.62Hz, 1H), 3.11 (dd, J=16.07, 5.43Hz, 1H), 5.20 - 5.31 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.82 (d, J=8.09Hz, 1H)	322	-	1

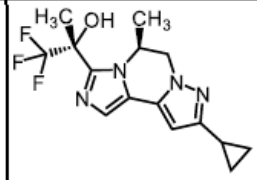
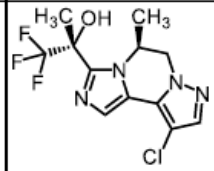
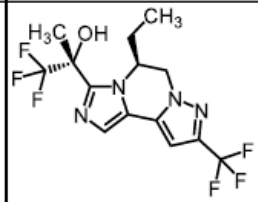
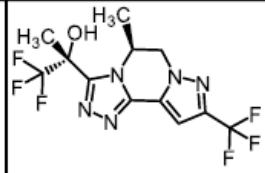
[0389]

[Tabla 1-2]

Ejemplo	Estructura	^{1}H-RMN	Masa M+1	Masa M-1	Comentarios
6		(400 MHz, DMSO-D6) 1.20 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.84 (s, 3H), 3.14 (d, J=16.41Hz, 1H), 3.23 (dd, J=16.41, 5.32Hz, 1H), 5.34 - 5.44 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.92 (s, 1H)	367	-	1
7		(400 MHz, DMSO-D6) 1.20 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 4.31 (dd, J=13.76, 3.81Hz, 1H), 4.51 (d, J=13.76Hz, 1H), 5.33 - 5.44 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.45 (s, 1H)	355	-	
8		(400 MHz, DMSO-D6) 1.21 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 4.28 (dd, J=13.64, 3.93Hz, 1H), 4.42 (dd, J=13.64, 1.16Hz, 1H), 5.30 - 5.41 (m, 1H), 6.53 (d, J=2.08Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.51 (d, J=2.08Hz, 1H)	287	-	
9		(400 MHz, DMSO-D6) 1.22 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 4.19 (dd, J=13.52, 4.05Hz, 1H), 4.29 (dd, J=13.52, 1.04Hz, 1H), 5.26 - 5.36 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.24 (s, 1H)	301	299	

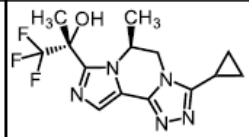
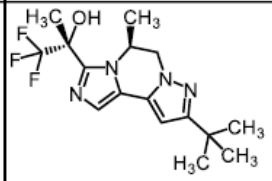
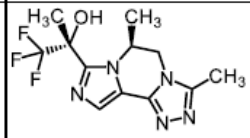
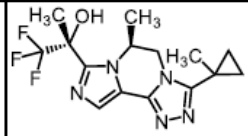
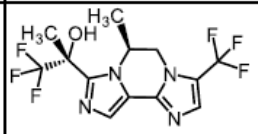
[0390]

[Tabla 1-3]

Ejemplo	Estructura	^{1}H-RMN	Masa M+1	Masa M-1	Comentarios
10		(400 MHz, DMSO-D6) 0.62 - 0.69 (m, 2H), 0.82 - 0.90 (m, 2H), 1.21 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.83 - 1.91 (m, 1H), 4.18 (dd, J=13.64, 3.93Hz, 1H), 4.28 (dd, J=13.64, 1.04Hz, 1H), 5.25 - 5.36 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.24 (s, 1H)	327	325	
11		(400 MHz, DMSO-D6) 1.23 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.34 (dd, J=13.64, 3.81Hz, 1H), 4.41 (dd, J=13.64, 1.39Hz, 1H), 5.34 - 5.44 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.67 (s, 1H)	321	319	
12		(400 MHz, CDCl3) 0.96 (t, J=7.47Hz, 3H), 1.51 - 1.55 (m, 1H), 1.75 - 1.77 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.94 (s, 1H), 4.35 (d, J=13.75Hz, 1H), 4.61 (d, J=13.75Hz, 1H), 5.11 - 5.13 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.32 (s, 1H)	369	367	
13		(400 MHz, DMSO-D6) 1.30 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.91 (s, 3H), 4.62 (d, J=13.75Hz, 1H), 4.70 (dd, J=13.75, 4.04Hz, 1H), 5.31 - 5.42 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.71 (s, 1H)	356	-	

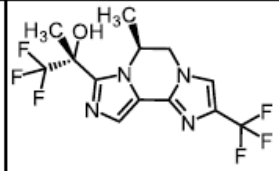
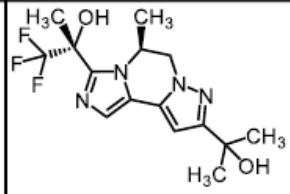
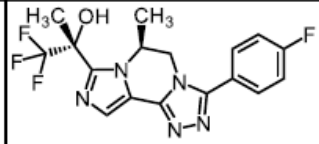
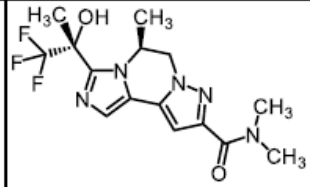
[0391]

[Tabla 1-4]

Ejemplo	Estructura	^{1}H-RMN	Masa M+1	Masa M-1	Comentarios
14		(400 MHz, DMSO-D6) 1.30 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.91 (s, 3H), 4.62 (d, J=13.75Hz, 1H), 4.70 (dd, J=13.75, 4.04Hz, 1H), 5.31 - 5.42 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.71 (s, 1H)	328	-	
15		(400 MHz, CDCl3) 1.34 (s, 9H), 1.37 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.99 (s, 3H), 3.11 (s, 1H), 4.28 - 4.36 (m, 2H), 5.31 - 5.34 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.22 (s, 1H)	343	-	
16		(400 MHz, DMSO-D6) 1.20 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.83 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.09 (dd, J=13.52, 4.05Hz, 1H), 4.33 (dd, J=13.52, 1.16Hz, 1H), 5.34 - 5.45 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.48 (s, 1H)	302	-	
17		(400 MHz, DMSO-D6) 0.71 - 0.88 (m, 3H), 1.07 - 1.14 (m, 1H), 1.21 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 4.25 (dd, J=13.52, 4.05Hz, 1H), 4.46 (dd, J=13.52, 1.16Hz, 1H), 5.35 - 5.46 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.49 (s, 1H)	342	-	
18		(400 MHz, DMSO-D6) 1.26 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.83 (s, 3H), 4.29 - 4.41 (m, 2H), 5.36 - 5.48 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.63 - 7.65 (m, 1H)	355	-	

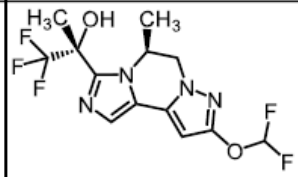
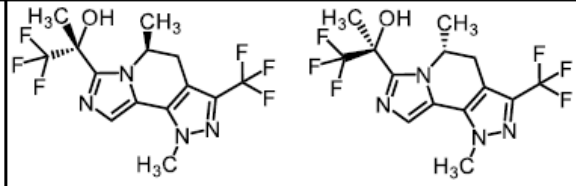
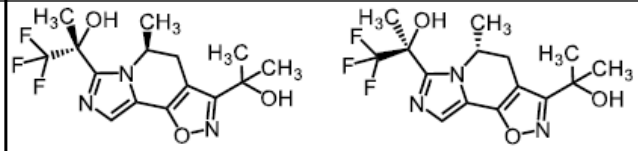
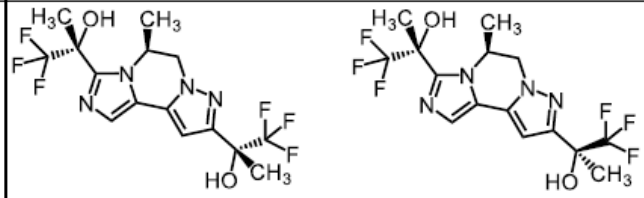
[0392]

[Tabla 1-5]

Ejemplo	Estructura	^{1}H-RMN	Masa M+1	Masa M-1	Comentarios
19		(400 MHz, DMSO-D6) 1.23 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.83 (s, 3H), 4.26 (dd, J=13.64, 3.93Hz, 1H), 4.38 (dd, J=13.64, 1.16Hz, 1H), 5.35 - 5.46 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.95 - 7.98 (m, 1H)	355	-	
20		(400 MHz, CDCl3) 1.61 (s, 6H), 2.00 (s, 3H), 2.45 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 4.30 - 4.36 (m, 2H), 5.35 - 5.36 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 7.25 (s, 1H)	345	-	
21		(400 MHz, DMSO-D6) 1.17 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.85 (s, 3H), 4.38 (dd, J=13.52, 1.04Hz, 1H), 4.52 (dd, J=13.52, 4.05Hz, 1H), 5.37 - 5.48 (m, 1H), 7.37 - 7.48 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.76 - 7.85 (m, 2H)	382	-	
22		(400 MHz, CDCl3) 2.06 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 4.26 (d, J=13.75Hz, 1H), 4.36 - 4.40 (m, 2H), 5.39 - 5.40 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.33 (s, 1H)	358	356	

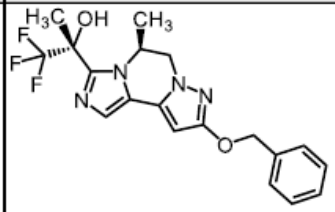
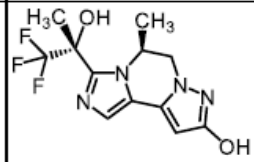
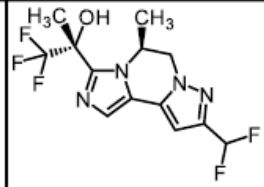
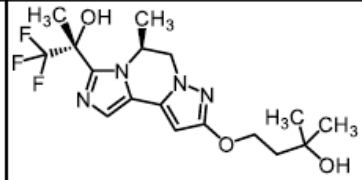
[0393]

[Tabla 1-6]

Ejemplo	Estructura	^{1}H-RMN	Masa M+1	Masa M-1	Comentarios
23		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 4.20 - 4.30 (m, 2H), 5.31 - 5.40 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 7.27 (t, J=73.29Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.32 (s, 1H)	353	351	
24		(400 MHz, DMSO-D6) 1.16 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.84 (s, 3H), 2.90 (d, J=16.14Hz, 1H), 2.97 (dd, J=16.14, 5.38Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 5.32 - 5.43 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.46 (s, 1H)	369	367	1
25		(400 MHz, DMSO-D6) 1.20 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.94 (dd, J=16.53, 5.90Hz, 1H), 3.05 (d, J=16.41Hz, 1H), 5.29 - 5.39 (m, 1H), 5.44 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.37 (s, 1H)	346	344	1
26		(400 MHz, CDCl3) 1.37 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.73 (d, J=3.89Hz, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.99 (s, 1H), 4.31 - 4.43 (m, 2H), 5.39 - 5.40 (m, 1H), 6.46 (d, J=2.69Hz, 1H), 7.29 (s, 1H)	399	-	2

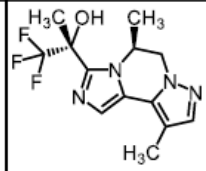
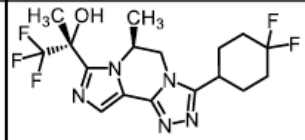
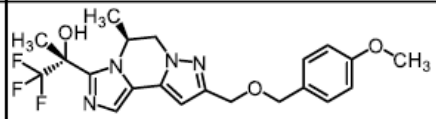
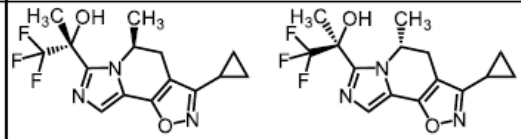
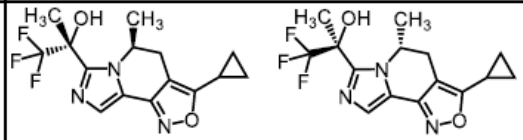
[0394]

[Tabla 1-7]

Ejemplo	Estructura	^{1}H-RMN	Masa M+1	Masa M-1	Comentarios
27		(400 MHz, DMSO-D6) 1.28 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.11 - 4.24 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.27 - 5.36 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.28 - 7.48 (m, 5H)	393	-	
28		(400 MHz, DMSO-D6) 1.26 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.04 - 4.10 (m, 2H), 5.23 - 5.33 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.23 (brs, 1H), 9.85 (brs, 1H)	303	-	
29		(400 MHz, CDCl3) 1.37 (d, J=6.58Hz, 3H), 2.01 (s, 3H), 3.09 (s, 1H), 4.34 - 4.44 (m, 2H), 5.41 - 5.43 (m, 1H), 6.62 - 6.78 (m, 2H), 7.30 (d, J=4.78Hz, 1H)	337	-	
30		(400 MHz, DMSO-D6) 1.13 (s, 6H), 1.27 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.76 - 1.84 (m, 5H), 4.12 - 4.21 (m, 4H), 4.32 (brs, 1H), 5.25 - 5.35 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.25 (s, 1H)	389	-	

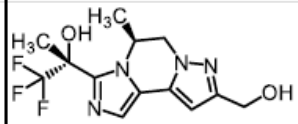
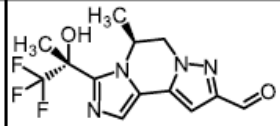
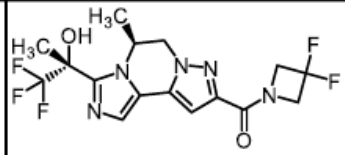
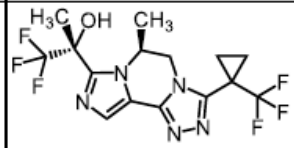
[0395]

[Tabla 1-8]

Ejemplo	Estructura	^{1}H-RMN	Masa M+1	Masa M-1	Comentarios
31		(400 MHz, DMSO-D6) 1.19 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 4.23 (dd, J=13.64, 3.93Hz, 1H), 4.34 (dd, J=13.64, 1.27Hz, 1H), 5.29 - 5.39 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.33 (s, 1H)	301	-	
32		(400 MHz, DMSO-D6) 1.20 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.67 - 2.27 (m, 11H), 3.02 - 3.12 (m, 1H), 4.18 (dd, J=13.41, 3.93Hz, 1H), 4.43 (d, J=13.41Hz, 1H), 5.34 - 5.49 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.51 (s, 1H)	406	-	
33		(400 MHz, CDCl3) 1.36 (d, J=6.58Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.97 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.35 (dd, J=7.92, 2.84Hz, 2H), 4.55 (d, J=3.29Hz, 4H), 6.47 (s, 1H), 6.89 (d, J=8.67Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.31 (d, J=8.67Hz, 2H)	437	435	
34		(400 MHz, CDCl3) 1.02 - 1.04 (m, 4H), 1.30 (d, J=3.29Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.63 - 2.67 (m, 1H), 3.05 - 3.11 (m, 1H), 3.33 - 3.37 (m, 1H), 5.30 - 5.36 (m, 1H), 7.41 (s, 1H)	328	-	1
35		(400 MHz, CDCl3) 1.06 - 1.16 (m, 4H), 1.31 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.85 (s, 3H), 2.79 (dd, J=15.55, 1.79Hz, 1H), 2.96 - 3.02 (m, 1H), 3.87 - 4.04 (m, 1H), 5.42 - 5.44 (m, 1H), 7.60 (s, 1H)	328	-	1

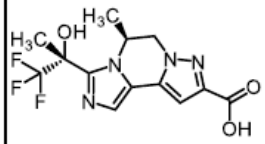
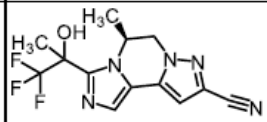
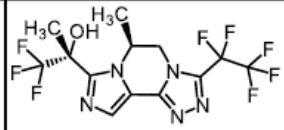
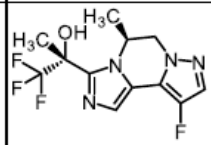
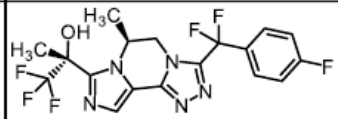
[0396]

[Tabla 1-9]

Ejemplo	Estructura	^{1}H-RMN	Masa M+1	Masa M-1	Comentarios
36		(400 MHz, DMSO-D6) 1.22 (d, J=6.28Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.32 (d, J=6.13Hz, 2H), 4.39 - 4.43 (m, 2H), 5.29 - 5.37 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.25 (s, 1H)	317	631 (Mx2-1)	
37		(400 MHz, DMSO-D6) 1.25 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.83 (s, 3H), 4.48 - 4.61 (m, 2H), 5.44 - 5.46 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 9.90 (s, 1H)	315	-	
38		(400 MHz, DMSO-D6) 1.24 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.83 (s, 3H), 4.44 - 4.46 (m, 4H), 4.88 - 4.91 (m, 2H), 5.42 - 5.44 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.39 (s, 1H)	406	404	
39		(400 MHz, DMSO-D6) 1.20 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 4.28 (dd, J=13.64, 3.70Hz, 1H), 4.71 (d, J=12.48Hz, 1H), 5.31 - 5.42 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.57 (s, 1H)	398	-	
40		(400 MHz, DMSO-D6) 1.21 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.24 - 1.32 (m, 1H), 1.45 - 1.59 (m, 3H), 1.84 (s, 3H), 4.25 (dd, J=13.64, 3.93Hz, 1H), 4.46 (d, J=12.72Hz, 1H), 5.40 - 5.50 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.58 (s, 1H)	396	-	

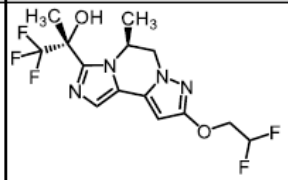
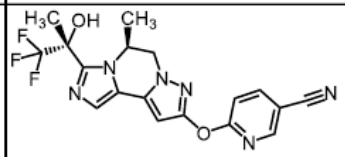
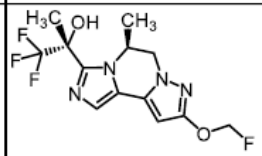
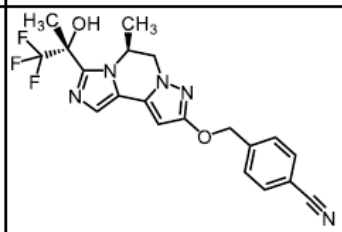
[0397]

[Tabla 1-10]

Ejemplo	Estructura	^{1}H-RMN	Masa M+1	Masa M-1	Comentarios
41		(400 MHz, DMSO-D6) 1.16 - 1.21 (m, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.26 - 4.41 (m, 1H), 4.41 - 4.54 (m, 1H), 5.31 - 5.46 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.33 (s, 1H)	331	659 (Mx2-1)	
42		(400 MHz, CDCl3) 1.36 (d, J=6.58Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.98 (s, 1H), 4.43 (d, J=2.69Hz, 2H), 5.45 - 5.47 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.35 (s, 1H)	312	621 (Mx2-1)	
43		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.86 (s, 3H), 4.50 - 4.58 (m, 2H), 5.47 - 5.49 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.76 (s, 1H)	406	405	
44		(400 MHz, DMSO-D6) 1.25 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.83 (s, 3H), 4.33 - 4.35 (m, 2H), 5.36 - 5.39 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.63 (d, J=4.19Hz, 1H)	305	349 (M-1+46)	
45		(400 MHz, DMSO-D6) 1.21 (d, J=6.24Hz, 3H), 1.84 (s, 3H), 4.34 - 4.42 (m, 1H), 4.49 - 4.56 (m, 1H), 5.40 - 5.48 (m, 1H), 7.36 - 7.45 (m, 3H), 7.65 - 7.74 (m, 3H)	432	430	

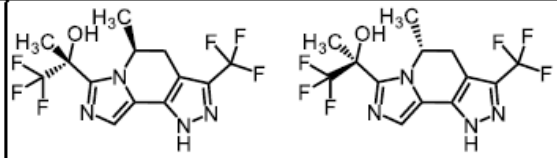
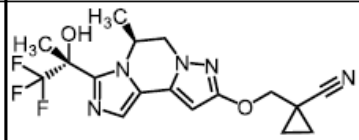
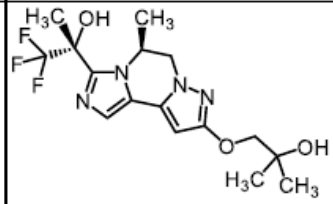
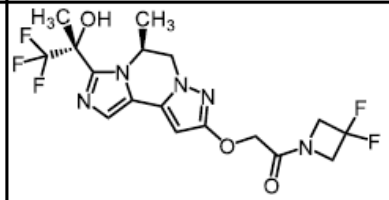
[0398]

[Tabla 1-11]

Ejemplo	Estructura	^{1}H-RMN	Masa M+1	Masa M-1	Comentarios
46		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.17 - 4.21 (m, 2H), 4.38 (td, J=14.80, 3.80Hz, 2H), 5.30 - 5.33 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 6.35 (tt, J=54.56, 3.93Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.29 (s, 1H)	367	365	
47		(400 MHz, DMSO-D6) 1.30 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.25 - 4.33 (m, 2H), 5.32 - 5.43 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.29 (dd, J=8.67, 0.69Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 8.34 (dd, J=8.67, 2.43Hz, 1H), 8.72 (dd, J=2.43, 0.69Hz, 1H)	405	403	
48		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 4.15 - 4.27 (m, 2H), 5.28 - 5.38 (m, 1H), 5.83 (d, J=53.64Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 7.29 (s, 2H)	335	667 (Mx2-1)	
49		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.11 - 4.22 (m, 2H), 5.24 - 5.36 (m, 3H), 6.06 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.32Hz, 2H), 7.85 (d, J=8.32Hz, 2H)	418	-	

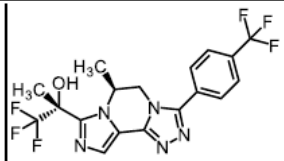
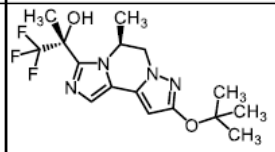
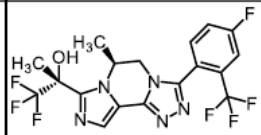
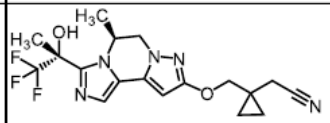
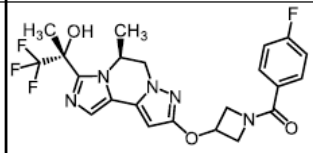
[0399]

[Tabla 1-12]

Ejemplo	Estructura	^{1}H-RMN	Masa M+1	Masa M-1	Comentarios
50		(400 MHz, DMSO-D6) 1.17 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.84 (s, 3H), 2.87 - 3.02 (m, 2H), 3.41 - 3.48 (m, 2H), 5.30 - 5.45 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 14.06 (s, 1H)	355	-	1
51		(400 MHz, DMSO-D6) 1.18 - 1.18 (m, 2H), 1.28 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.33 - 1.37 (m, 2H), 1.80 - 1.84 (m, 3H), 4.13 (s, 2H), 4.15 - 4.19 (m, 2H), 5.28 - 5.38 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.29 (s, 1H)	382	-	
52		(400 MHz, DMSO-D6) 1.16 (s, 6H), 1.27 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 4.09 - 4.19 (m, 2H), 4.57 (s, 1H), 5.25 - 5.36 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.26 (s, 1H)	375	-	
53		(DMSO-D6) δ: 1.26 (d, J = 6.47 Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.10-4.21 (m, 2H), 4.27-4.39 (m, 2H), 4.62-4.74 (m, 4H), 5.26-5.35 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.27 (s, 1H).	436	-	

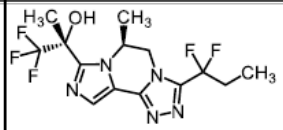
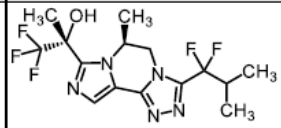
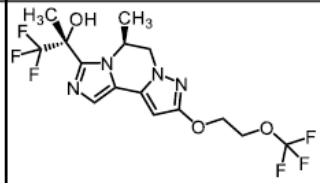
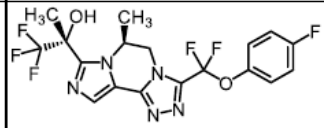
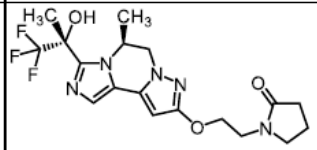
[0400]

[Tabla 1-13]

Ejemplo	Estructura	^{1}H-RMN	Masa M+1	Masa M-1	Comentarios
54		(400 MHz, DMSO-D6) 1.20 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.87 (s, 3H), 4.48 - 4.58 (m, 2H), 5.45 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.96 - 8.01 (m, 4H)	432	-	
55		(400 MHz, CDCl3) 1.36 (d, J=7.17Hz, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.97 (s, 3H), 4.11 - 4.15 (m, 1H), 4.26 - 4.29 (m, 1H), 5.33 - 5.27 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 7.19 (s, 1H)	359	-	
56		(400 MHz, DMSO-D6) 1.17 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.86 (s, 3H), 3.97 (d, J=13.45Hz, 1H), 4.24 (dd, J=13.60, 4.04Hz, 1H), 5.38 - 5.39 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.79 - 7.84 (m, 2H), 7.96 (dd, J=9.12, 2.24Hz, 1H)	450	-	
57		(400 MHz, DMSO-D6) 0.67 (dt, J=23.02, 5.38Hz, 4H), 1.18 (d, J=5.98Hz, 2H), 1.28 (d, J=6.28Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 4.14 - 4.18 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.28 (s, 1H)	396	394	
58		(400 MHz, DMSO-D6) 1.26 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 3.96 - 4.09 (m, 1H), 4.09 - 4.23 (m, 2H), 4.28 - 4.37 (m, 1H), 4.38 - 4.50 (m, 1H), 4.58 - 4.69 (m, 1H), 5.09 - 5.17 (m, 1H), 5.27 - 5.35 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.22 - 7.32 (m, 4H), 7.69 - 7.76 (m, 2H)	480	-	

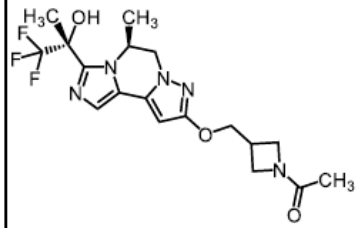
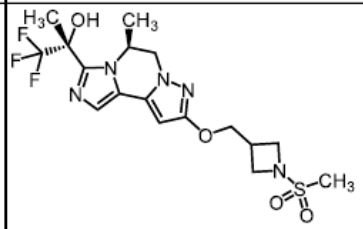
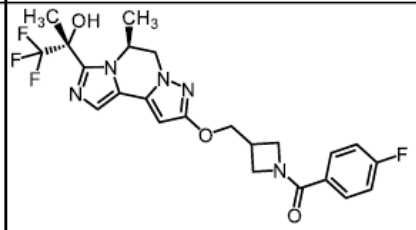
[0401]

[Tabla 1-14]

Ejemplo	Estructura	^{1}H-RMN	Masa M+1	Masa M-1	Comentarios
59		(400 MHz, DMSO-D6) 1.09 (t, J=7.51Hz, 3H), 1.23 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.84 (s, 3H), 2.40 - 2.58 (m, 2H), 4.38 (dd, J=13.64, 3.93Hz, 1H), 4.57 (d, J=13.64Hz, 1H), 5.38 - 5.48 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.65 (s, 1H)	366	-	
60		(400 MHz, DMSO-D6) 1.08 - 1.13 (m, 6H), 1.23 (d, J=6.47Hz, 3H), 2.65 - 2.82 (m, 1H), 4.38 (dd, J=13.87, 3.93Hz, 1H), 4.56 (d, J=13.87Hz, 1H), 5.37 - 5.47 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.64 (s, 1H)	380	-	
61		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.10 - 4.22 (m, 2H), 4.29 - 4.42 (m, 4H), 5.26 - 5.37 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)	415	459 (M-1+46)	
62		(400 MHz, DMSO-D6) 1.23 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.85 (s, 3H), 4.47 (dd, J=13.87, 3.93Hz, 1H), 4.68 (d, J=13.87Hz, 1H), 5.42 - 5.53 (m, 1H), 7.28 - 7.37 (m, 2H), 7.41 - 7.48 (m, 3H), 7.69 (s, 1H)	448	-	
63		(400 MHz, CDCl3) 1.37 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.98 - 2.05 (m, 3H), 2.35 - 2.39 (m, 2H), 3.53 - 3.58 (m, 2H), 3.63 - 3.67 (m, 2H), 4.02 - 4.09 (m, 2H), 4.20 - 4.29 (m, 3H), 5.32 - 5.37 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 7.20 (s, 1H)	414	412	

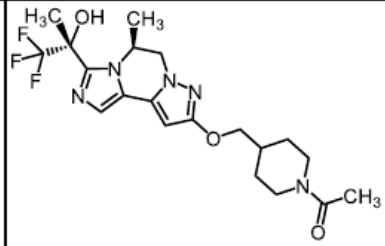
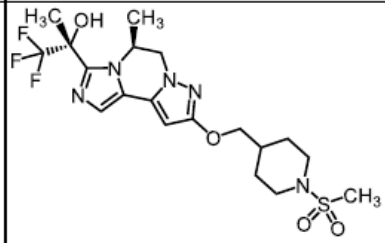
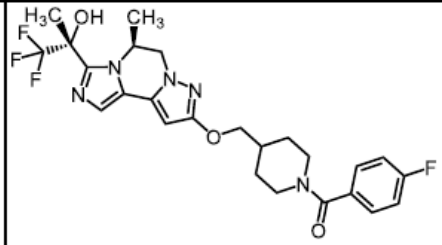
[0402]

[Tabla 1-15]

Ejemplo	Estructura	^{1}H-RMN	Masa M+1	Masa M-1	Comentarios
64		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.90 - 3.01 (m, 1H), 3.58 - 3.64 (m, 1H), 3.88 - 3.92 (m, 2H), 4.13 - 4.24 (m, 5H), 5.28 - 5.35 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)	414	-	
65		(400 MHz, DMSO-D6) 1.28 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.98 - 3.04 (m, 4H), 3.73 - 3.78 (m, 2H), 3.94 - 4.00 (m, 2H), 4.15 - 4.20 (m, 2H), 4.23 - 4.27 (m, 2H), 5.38 - 5.30 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.30 (s, 1H)	450	-	
66		(400 MHz, DMSO-D6) 1.26 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 3.01 - 3.09 (m, 1H), 3.81 - 3.90 (m, 1H), 4.09 - 4.19 (m, 4H), 4.25 - 4.30 (m, 2H), 4.37 - 4.45 (m, 1H), 5.28 - 5.32 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 7.20 - 7.29 (m, 4H), 7.73 - 7.67 (m, 2H)	494	-	

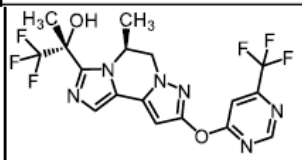
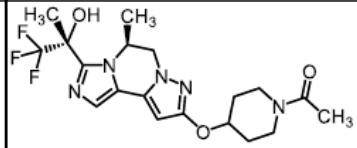
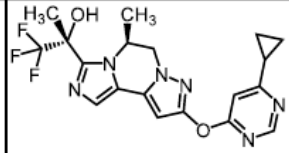
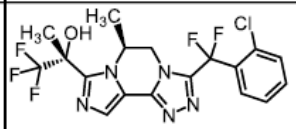
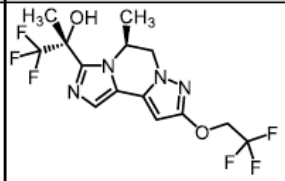
[0403]

[Tabla 1-16]

Ejemplo	Estructura	^{1}H-RMN	Masa M+1	Masa M-1	Comentarios
67		(400 MHz, DMSO-D6) 1.01 - 1.27 (m, 5H), 1.71 - 1.78 (m, 5H), 1.93 - 2.02 (m, 4H), 2.51 - 2.55 (m, 1H), 2.98 - 3.05 (m, 1H), 3.78 - 3.86 (m, 1H), 3.92 - 3.94 (m, 2H), 4.10 - 4.18 (m, 2H), 4.33 - 4.42 (m, 1H), 5.28 - 5.33 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)	442	-	
68		(400 MHz, DMSO-D6) 1.21 - 1.35 (m, 5H), 1.78 - 1.87 (m, 6H), 2.66 - 2.73 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 3.53 - 3.60 (m, 2H), 3.96 (d, J=6.24Hz, 2H), 4.10 - 4.20 (m, 2H), 5.26 - 5.35 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)	478	-	
69		(400 MHz, DMSO-D6) 1.20 - 1.30 (m, 5H), 1.75 - 1.83 (m, 5H), 1.98 - 2.06 (m, 1H), 2.81 - 3.04 (m, 2H), 3.50 - 3.67 (m, 1H), 3.96 (d, J=6.47Hz, 2H), 4.10 - 4.19 (m, 2H), 4.41 - 4.56 (m, 1H), 5.27 - 5.34 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 7.20 - 7.28 (m, 4H), 7.47 - 7.41 (m, 2H)	522	-	

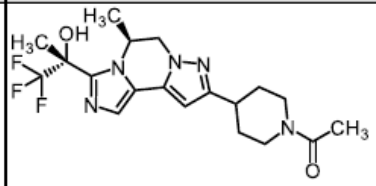
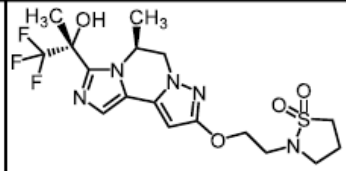
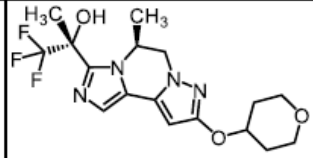
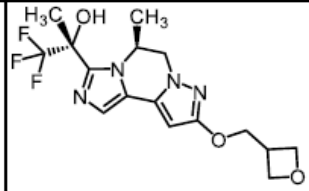
[0404]

[Tabla 1-17]

Ejemplo	Estructura	^{1}H-RMN	Masa M+1	Masa M-1	Comentarios
70		(400 MHz, DMSO-D6) 1.31 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.26 - 4.38 (m, 2H), 5.33 - 5.45 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 9.06 (s, 1H)	449	-	
71		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.44 - 1.56 (m, 1H), 1.56 - 1.68 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.88 - 2.05 (m, 5H), 3.09 - 3.21 (m, 2H), 3.61 - 3.71 (m, 1H), 3.80 - 3.90 (m, 1H), 4.09 - 4.22 (m, 2H), 4.59 - 4.69 (m, 1H), 5.25 - 5.37 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.26 (s, 1H)	428	-	
72		(400 MHz, DMSO-D6) 0.98 - 1.08 (m, 4H), 1.31 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.08 - 2.17 (m, 1H), 4.24 - 4.36 (m, 2H), 5.33 - 5.42 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.10 (d, J=0.92Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 8.61 (d, J=0.92Hz, 1H)	421	-	
73		(400 MHz, DMSO-D6) 1.28 (d, J=6.36Hz, 3H), 1.86 (s, 3H), 4.49 (dd, J=13.69, 3.91Hz, 1H), 4.68 (d, J=13.45Hz, 1H), 5.54 - 5.44 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 3H), 7.86 (d, J=7.34Hz, 1H)	448	-	
74		(400 MHz, DMSO-D6) 1.28 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.15 - 4.26 (m, 2H), 4.81 (q, J=8.97Hz, 2H), 5.29 - 5.40 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.30 (s, 1H)	385	383	

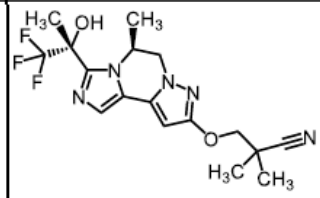
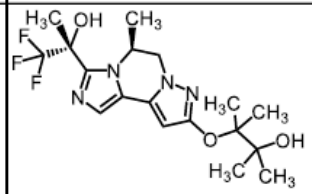
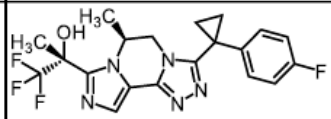
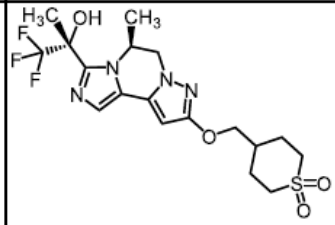
[0405]

[Tabla 1-18]

Ejemplo	Estructura	^{1}H-RMN	Masa M+1	Masa M-1	Comentarios
75		(400 MHz, DMSO-D6) 1.43 - 1.55 (m, 3H), 1.88 - 1.92 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.67 - 2.70 (m, 1H), 2.84 - 2.87 (m, 1H), 3.13 - 3.16 (m, 1H), 3.84 (d, J=14.35Hz, 1H), 4.23 (dd, J=13.60, 4.04Hz, 1H), 4.34 - 4.37 (m, 2H), 5.34 - 5.35 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.26 (s, 1H)	412	-	
76		(400 MHz, DMSO-D6) 1.28 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.19 - 2.27 (m, 2H), 3.19 (t, J=7.62Hz, 2H), 3.28 - 3.33 (m, 4H), 4.13 - 4.18 (m, 2H), 4.23 (t, J=5.53Hz, 2H), 5.32 - 5.33 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.28 (s, 1H)	450	-	
77		(400 MHz, DMSO-D6) 1.28 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.58 - 1.63 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 2.00 - 2.02 (m, 2H), 3.45 (tt, J=10.16, 2.29Hz, 2H), 3.84 - 3.85 (m, 2H), 4.12 - 4.20 (m, 2H), 4.59 - 4.65 (m, 1H), 5.31 - 5.32 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)	387	-	
78		(400 MHz, DMSO-D6) 1.29 (d, J=6.28Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 3.30 - 3.37 (m, 1H), 4.13 - 4.21 (m, 2H), 4.31 (d, J=6.58Hz, 2H), 4.41 (t, J=5.98Hz, 2H), 4.69 (dd, J=7.92, 6.13Hz, 2H), 5.32 - 5.34 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.28 (s, 1H)	373	-	

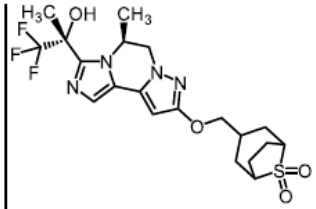
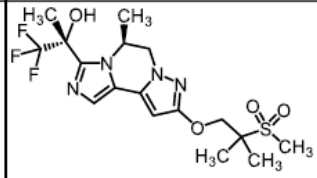
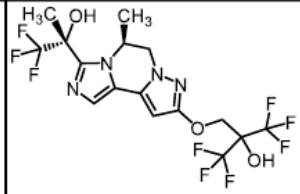
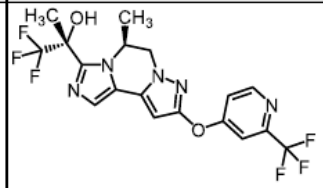
[0406]

[Tabla 1-19]

Ejemplo	Estructura	^{1}H-RMN	Masa M+1	Masa M-1	Comentarios
79		(400 MHz, DMSO-D6) 1.29 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.40 (s, 6H), 1.82 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 5.33 - 5.34 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.29 (s, 1H)	384	382	
80		(400 MHz, DMSO-D6) 1.19 (s, 6H), 1.25 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.11 - 4.23 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 5.26 - 5.36 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.25 (s, 1H)	403	401	
81		(400 MHz, DMSO-D6) 1.06 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.39 - 1.59 (m, 4H), 1.83 (s, 3H), 4.00 - 4.08 (m, 2H), 5.31 - 5.33 (m, 1H), 7.10 - 7.14 (m, 4H), 7.34 (s, 1H), 7.54 (s, 1H)	422	-	
82		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.68 - 1.80 (m, 5H), 2.05 - 2.13 (m, 3H), 3.01 - 3.07 (m, 2H), 3.13 - 3.20 (m, 2H), 3.97 - 4.00 (m, 2H), 4.10 - 4.19 (m, 2H), 5.34 - 5.27 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)	449	-	

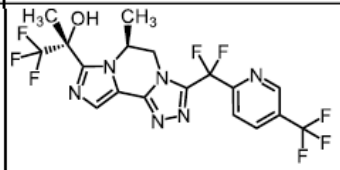
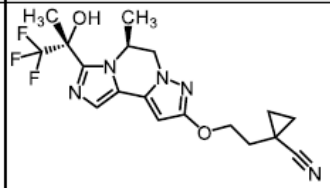
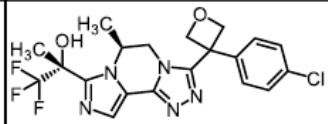
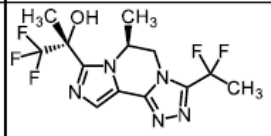
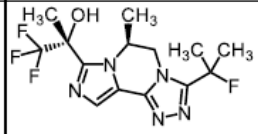
[0407]

[Tabla 1-20]

Ejemplo	Estructura	^{1}H-RMN	Masa M+1	Masa M-1	Comentarios
83		(400 MHz, DMSO-D6) 1.26 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.95 - 2.02 (m, 6H), 2.08 - 2.14 (m, 2H), 2.19 - 2.32 (m, 1H), 3.11 (s, 2H), 3.94 - 3.98 (m, 2H), 4.10 - 4.19 (m, 2H), 5.29 - 5.32 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.28 (s, 1H)	475	-	
84		(400 MHz, CDCl3) 1.39 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.50 - 1.59 (m, 9H), 1.98 (s, 3H), 4.08 - 4.11 (m, 1H), 4.22 - 4.28 (m, 1H), 4.33 - 4.35 (m, 2H), 5.29 - 5.35 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 7.21 (s, 1H)	437	-	
85		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.12 - 4.25 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 5.27 - 5.38 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 8.42 (s, 1H)	483	-	
86		(400 MHz, DMSO-D6) 1.32 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.28 - 4.36 (m, 2H), 5.33 - 5.44 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 7.31 - 7.35 (m, 2H), 7.42 (dd, J=5.78, 2.31Hz, 1H), 7.63 (d, J=2.31Hz, 1H), 8.67 (d, J=5.78Hz, 1H)	448	-	

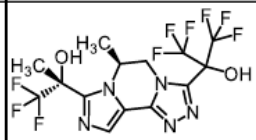
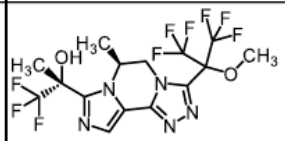
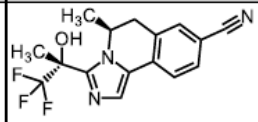
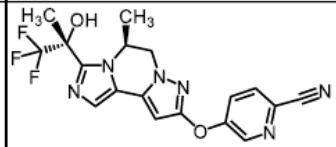
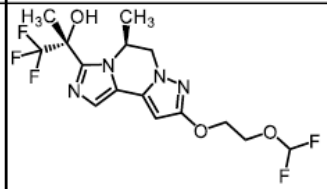
[0408]

[Tabla 1-21]

Ejemplo	Estructura	^{1}H-RMN	Masa M+1	Masa M-1	Comentarios
87		(400 MHz, DMSO-D6) 1.26 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.84 (s, 3H), 4.40 (dd, J=13.64, 3.93Hz, 1H), 4.63 (d, J=13.64Hz, 1H), 5.40 - 5.52 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.19 (d, J=8.44Hz, 1H), 8.54 (dd, J=8.44, 1.97Hz, 1H), 9.12 (s, 1H)	483	-	
88		(400 MHz, CDCl3) 0.94 (dd, J=7.03, 5.23Hz, 2H), 1.28 (dd, J=7.17, 5.08Hz, 2H), 1.41 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.96 (t, J=6.43Hz, 2H), 1.99 (s, 3H), 3.24 (s, 1H), 4.11 (dd, J=11.06, 2.84Hz, 1H), 4.26 (dd, J=13.15, 3.89Hz, 1H), 4.39 (t, J=6.43Hz, 2H), 5.31 - 5.34 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 7.22 (s, 1H)	396	-	
89		(400 MHz, DMSO-D6) 0.99 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 3.69 (d, J=12.56Hz, 1H), 4.00 (dd, J=13.90, 5.23Hz, 1H), 4.99 (d, J=6.28Hz, 1H), 5.10 (d, J=6.28Hz, 1H), 5.24 - 5.25 (m, 1H), 5.37 (dd, J=7.92, 6.13Hz, 2H), 7.36 - 7.39 (m, 3H), 7.46 - 7.49 (m, 2H), 7.60 (s, 1H)	454	-	
90		(400 MHz, DMSO-D6) 1.23 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.84 (s, 3H), 2.20 (t, J=19.54Hz, 3H), 4.38 (dd, J=13.87, 3.93Hz, 1H), 4.56 (d, J=13.87Hz, 1H), 5.39 - 5.50 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.66 (s, 1H)	352	-	
91		(400 MHz, DMSO-D6) 1.22 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.74 - 1.88 (m, 9H), 4.32 (dd, J=13.76, 3.81Hz, 1H), 4.61 (d, J=13.76Hz, 1H), 5.34 - 5.46 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.57 (s, 1H)	348	-	

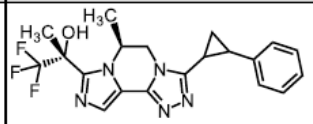
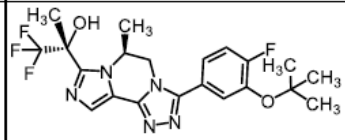
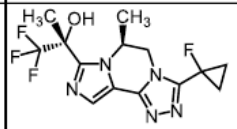
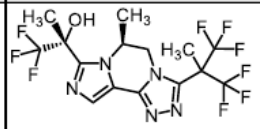
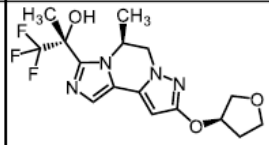
[0409]

[Tabla 1-22]

Ejemplo	Estructura	^{1}H-RMN	Masa M+1	Masa M-1	Comentarios
92		(400 MHz, DMSO-D6) 1.19 - 1.22 (m, 3H), 1.85 (s, 3H), 4.24 - 4.26 (m, 1H), 4.86 (d, J=13.15Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 9.79 (brs, 1H)	454	-	
93		(400 MHz, DMSO-D6) 1.25 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.86 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 4.44 (dd, J=13.75, 3.59Hz, 1H), 4.66 (d, J=12.86Hz, 1H), 5.43 - 5.46 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.71 (s, 1H)	468	466	
94		(400 MHz, DMSO-D6) 1.12 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.95 - 3.01 (m, 1H), 3.07 - 3.14 (m, 1H), 5.23 - 5.29 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.71 - 7.75 (m, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 2H)	322	-	
95		(400 MHz, DMSO-D6) 1.31 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.23 - 4.35 (m, 2H), 5.32 - 5.42 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.80 (dd, J=8.67, 2.89Hz, 1H), 8.07 (dd, J=8.67, 0.58Hz, 1H), 8.66 (dd, J=2.89, 0.58Hz, 1H)	405	403	
96		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.08 - 4.21 (m, 4H), 4.24 - 4.30 (m, 2H), 5.26 - 5.36 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 6.71 (t, J=75.83Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.26 (s, 1H)	397	395	

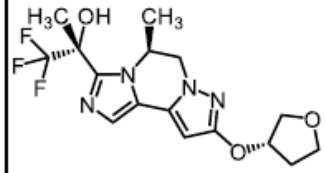
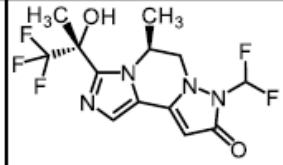
[0410]

[Tabla 1-23]

Ejemplo	Estructura	^{1}H-RMN	Masa M+1	Masa M-1	Comentarios
97		(400 MHz, DMSO-D6) 1.23 (d, J=6.60Hz, 4H), 1.50 - 1.57 (m, 1H), 1.58 - 1.65 (m, 1H), 2.35 - 2.42 (m, 1H), 2.54 - 2.60 (m, 1H), 4.19 (dd, J=13.45, 3.91Hz, 1H), 4.43 (d, J=12.47Hz, 1H), 5.47 - 5.39 (m, 1H), 7.39 - 7.19 (m, 7H), 7.52 (s, 1H)	404	402	3
98		(400 MHz, DMSO-D6) 1.18 (d, J=6.97Hz, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.86 (s, 3H), 4.35 (d, J=12.72Hz, 1H), 4.56 (dd, J=13.57, 4.03Hz, 1H), 5.49 - 5.41 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 3H), 7.61 (s, 1H)	454	452	
99		(400 MHz, CDCl3) 1.37 - 1.65 (m, 7H), 2.03 (s, 3H), 4.14 (s, 1H), 4.26 - 4.32 (m, 1H), 4.49 - 4.56 (m, 1H), 5.49 - 5.55 (m, 1H), 7.74 (s, 1H)	346	-	
100		(400 MHz, DMSO-D6) 1.19 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.84 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 4.37 (dd, J=13.76, 3.58Hz, 1H), 4.70 (d, J=13.76Hz, 1H), 5.35 - 5.46 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.65 (s, 1H)	452	-	
101		(400 MHz, DMSO-D6) 1.28 (d, J=6.28Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.01 - 2.04 (m, 1H), 2.12 - 2.21 (m, 1H), 3.74 (td, J=8.37, 4.48Hz, 1H), 3.81 - 3.85 (m, 3H), 4.15 - 4.20 (m, 2H), 5.09 - 5.10 (m, 1H), 5.31 - 5.33 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.28 (s, 1H)	373	-	

[0411]

[Tabla 1-24]

Ejemplo	Estructura	^{1}H-RMN	Masa M+1	Masa M-1	Comentarios
102		(400 MHz, DMSO-D6) 1.28 (d, J=6.28Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.01 - 2.09 (m, 1H), 2.15 - 2.19 (m, 1H), 3.74 (td, J=8.30, 4.58Hz, 1H), 3.79 - 3.85 (m, 3H), 4.15 - 4.19 (m, 2H), 5.09 - 5.10 (m, 1H), 5.31 - 5.32 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.28 (s, 1H)	373	-	
103		(400 MHz, DMSO-D6) 1.57 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 3.70 (dd, J=11.44, 3.35Hz, 1H), 3.98 (d, J=11.44Hz, 1H), 5.23 - 5.33 (m, 1H), 5.83 (d, J=1.62Hz, 1H), 7.40 (t, J=57.22Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.73 (s, 1H)	353	351	

[0412]

Ejemplo experimental 1

(Acción inhibidora de la actividad de PDHK2)

En el caso de la PDHK2 humana (hPDHK2, número de acceso a la base de datos de referencia del NCBI NM_002611.4), el ADNc de hPDHK2 modificado en el que la secuencia FLAG-Tag se añadió al extremo N terminal del clon de ADNc de hPDHK2 (pReceiver-M01/PDK2-GeneCopoeia) como base se preparó mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y ligado al sitio NdeI/EcoRI del vector pET-17b (Merck KGaA, número de catálogo 69663-3). El constructo recombinante se transformó en Escherichia coli DH5α. Se identificaron los clones recombinantes y se aisló el ADN plasmídico y se sometió al análisis de la secuencia de ADN. Se seleccionó un clon que tenía la secuencia de ácido nucleico esperada para el trabajo de expresión.

[0413]

Para la expresión de la actividad de hPDHK2, se transformaron células de la cepa BL21 (DE3) de Escherichia coli (Merck KGaA, número de catálogo 69450-4) con el vector pET17b que contiene ADNc de hPDHK2 modificado. La Escherichia coli se cultivó hasta una densidad óptica de 0,6 (600 nmol/L) a 30 °C. La expresión de proteínas se indujo mediante la adición de 500 μmol/L de isopropil-β-tiogalactopiranósido. La Escherichia coli se cultivó a 20 °C durante 17-18 horas y se recogió por centrifugación. La Escherichia coli recolectada se resuspendió en un buffer de suspensión (20 mmol/L de HEPES-NaOH, cloruro de sodio 500 mmol/L, etilenglicol 1%, Pluronic 0,1% F-68 (pH 8,0), completo, libre de EDTA (Roche) (pH 8,0)) y disgregado por un microfluidiificador M-110H (MIZUHO INDUSTRIAL CO., LTD.). El precipitado se

eliminó mediante centrifugación y el sobrenadante se añadió a GEL DE PURIFICACIÓN de proteínas marcado con DDDDK (MEDICAL & BIOLOGICAL LABORATORIES CO., LTD., Código N.° 3329). El GEL de PURIFICACIÓN de proteínas marcado con DDDDK se lavó con un buffer de lavado (HEPES-NaOH 20 mmol/L, cloruro de sodio 500 mmol/L, etilenglicol 1%, Pluronic F-68 0,1% (pH 8,0)) y se eluyó la proteína unida con buffer de elución 1 (HEPES-NaOH 20 mmol/L, péptido 100 µg/ml (secuencia de aminoácidos DYKDDDDK) (SEQ ID NO: 1), cloruro de sodio 500 mmol/L, etilenglicol 1%, Pluronic F- 68 0,1% (pH 8,0)). Las fracciones eluidas que contienen la proteína marcada con FLAG se combinaron, se concentraron mediante un método de ultrafiltración, se añadieron a una columna de filtración en gel (HiLoad 26/60 Superdex 200 (GE Healthcare Life Sciences, Código No. 17-1070-01)) y se eluyeron con buffer de elución 2 (HEPES-NaOH 20 mmol/L, cloruro de sodio 150 mmol/L, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) 0,5 mmol/L, etilenglicol 1%, Pluronic F-68 0,1% (pH 8,0)). Las fracciones eluidas se combinaron y se conservaron a -80 °C.

[0414]

Se mezclaron PDH (complejo de PDH de corazón porcino, Sigma P7032) y 0,5 µg/ml de hPDHK2 en un buffer de ensayo (ácido 3-morfolinopropanosulfónico 50 mmol/L (pH 7,0), hidrógeno fosfato dipotásico 20 mmol/L, cloruro de potasio 60 mmol/L, cloruro de magnesio 2 mmol/L, EDTA 0,4 mmol/L, poloxámero 0,2%, ditiotreitol 2 mmol/L) de manera que la concentración final de PDH fue de 0,025 U/mL, y la mezcla se incubó a 4 °C durante la noche para obtener una solución de complejo de PDH/hPDHK2.

Se mezcló PDH con el buffer de ensayo de modo que la concentración final fuera de 0,025 U/ml y se incubó la mezcla a 4 °C durante la noche para preparar una solución

de PDH.

Los compuestos de prueba se diluyeron con DMSO. Para medir una acción inhibidora del compuesto de prueba sobre la actividad de PDHK en la solución de complejo PDH/hPDHK2, solución de complejo de PDH/hPDHK2 (20 µL), compuesto de prueba (1,5 µL) y 1,06 µmol/L ATP (diluido con buffer de ensayo) (8,5 µl) a una microplaca de 384 pocillos (Greiner Bio-One 781801) y la reacción de PDHK se realizó a temperatura ambiente durante 45 min (pocillo del compuesto de prueba). Se añadió DMSO (1,5 µl) a los pocillos de control en lugar del compuesto de prueba. Además, se añadió DMSO (1,5 µl) a los pocillos de blanco en lugar del compuesto de prueba, y se añadió la solución de PDH en lugar de la solución del complejo PDH/hPDHK2. Para medir la acción inhibidora del compuesto de prueba sobre la actividad de PDHK inherente a la solución de PDH, se añadió un compuesto de prueba y la solución de PDH en lugar de la solución del complejo de PDH/hPDHK2 se añadió a un pocillo de compuesto de prueba + blanco.

[0415]

A continuación, se añadieron 10 µl de sustratos (piruvato de sodio 5 mmol/L, Coenzima A 5 mmol/L, NAD 12 mmol/L, pirofosfato de tiamina 5 mmol/L, diluido con buffer de ensayo). La mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 90 min y se midió la actividad residual de PDH.

[0416]

La absorbancia de cada pocillo a 340 nm se midió usando un lector de microplacas para detectar NADH producido por la reacción de PDH. La actividad de PDH de cada pocillo se calculó a partir de los cambios en la absorbancia antes y después de la reacción de PDH. La actividad de PDH de la muestra tratada con el compuesto

de prueba se calculó a partir de la fórmula {actividad de PDH del pocillo del compuesto de prueba - (actividad de PDH del blanco + pocillo del compuesto de prueba - actividad de PDH del pocillo del blanco)}. La tasa de inhibición de hPDHK2 (%) del compuesto de prueba se calculó a partir de la fórmula [{(actividad de PDH de la muestra tratada con el compuesto de prueba - actividad de PDH del pocillo de control)/actividad de PDH del pocillo blanco - actividad de PDH del pocillo de control)} × 100]. El valor de IC_{50} se calculó de acuerdo con un método de regresión logística basado en la concentración del compuesto de prueba y la tasa de inhibición de hPDHK2 (%).

[0417]

Los resultados se muestran en las siguientes tablas. Cuando no se pudo calcular el valor de IC_{50}, se muestra la tasa de inhibición a la concentración más baja o más alta del compuesto de prueba en el ensayo. Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 12 mostró una tasa de inhibición de hPDHK2 del 35% a 0,1 µM.

[0418]

[Tabla 2-1]

Ejemplo N.°	hPDHK2 IC_{50} (µM)
1	0,016
2	0,026
3	0,017
4	0,014
5	0,021
6	0,22
7	0,0075
8	0,0077
9	0,013
10	0,013

11	0,034
12	>0,1 (35%)
13	0,013
14	0,0063
15	0,014
16	0,012
17	0,0073
18	0,0065
19	0,011
20	0,022
21	0,0063
22	0,012
23	0,013
24	>0,1 (31%)
25	0,018
26	0,031
27	0,011
28	0,022
29	0,038
30	0,012

[0419]

[Tabla 2-2]

Ejemplo N.°	hPDHK2 IC_{50} (µM)
31	0,081
32	0,0075
33	0,029
34	0,021
35	0,019
36	0,019
37	0,021
38	0,014
39	0,0081
40	0,011
41	0,021
42	0,024
43	0,020
44	0,017
45	0,0091
46	0,013
47	0,020
48	0,014
49	0,0088
50	0,027
51	0,017
52	0,021
53	0,013
54	0,0093
55	0,016
56	0,0070
57	0,0220
58	0,0088
59	0,010
60	0,0068

[0420]

[Tabla 2-3]

Ejemplo N.°	hPDHK2 IC_{50} (µM)
61	0,014
62	0,0063
63	0,014
64	0,019
65	0,013
66	0,018
67	0,019
68	0,014
69	0,015
70	0,019
71	0,026
72	0,012
73	0,0074
74	0,012
75	0,019
76	0,013
77	0,017
78	0,017
79	0,015
80	0,013
81	0,0073
82	0,023
83	0,016
84	0,042
85	0,023
86	0,016
87	0,0087
88	0,017
89	0,0088
90	0,015

[0421]

[Tabla 2-4]

Ejemplo N.°	hPDHK2 IC_{50} (μM)
91	0,011
92	0,016
93	0,021
94	0,0086
95	0,018
96	0,013
97	0,0062
98	0,012
99	0,0085
100	0,0095
101	0,0140
102	0,0160
103	0,026

[0422]

Como ejemplos de formulación de la presente invención, se pueden mencionar las siguientes preparaciones. Sin embargo, la presente invención no está limitada por estos ejemplos de formulación.

[0423]

<u>Ejemplo de producción 1: Producción de cápsula</u>

1) compuesto del Ejemplo 1 30 mg
2) celulosa cristalina 10 mg
3) lactosa 19 mg
4) estearato de magnesio 1 mg

1), 2), 3) y 4) se mezclan y llenan en una cápsula de gelatina.

[0424]

<u>Ejemplo de producción 2: Producción de comprimido</u>

1)	compuesto del Ejemplo 1	10 g
2)	lactosa	50 g
3)	almidón de maíz	15 g
4)	carmelosa cálcica	44 g
5)	estearato de magnesio	1 g

La cantidad total de 1), 2), 3) y 30 g de 4) se amasan con agua, se secan al vacío y se tamizan. El polvo tamizado se mezcla con 14 g de 4) y 1 g de 5), y la mezcla se perfora mediante una máquina para fabricar comprimidos. De esta manera, se obtienen 1000 comprimidos que contienen cada uno 10 mg del compuesto del Ejemplo 1 por comprimido.

[0425]

Ejemplo de producción 3: Producción de inyección

1)	compuesto del Ejemplo 1	5 mg
2)	D-manitol	5 g
3)	agua destilada	100 mL

1) y 2) se disuelven en 3) y la solución se llena en un recipiente para inyección, se sella y esteriliza.

[Aplicabilidad industrial]

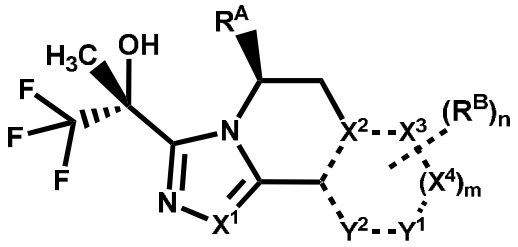
[0426]

Debido a que el compuesto de la fórmula [I-a] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables tiene una actividad inhibidora de PDHK, es útil como un ingrediente activo de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de diabetes (diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 etc.), síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperglucemia, hiperlactacidemia, complicación diabéticas (neuropatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética, catarata etc.), insuficiencia cardíaca (insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca crónica), miocardiopatía, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, angina de

pecho, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad arterial periférica, claudicación intermitente, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, isquemia cerebral, apoplejía cerebral, enfermedad mitocondrial, encefalomiopatía mitocondrial, cáncer, hipertensión pulmonar, enfermedad de Alzheimer o demencia vascular (demencia vascular de tipo de grandes vasos o tipo de pequeños vasos).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula [I-a], o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



[I-a]

caracterizado porque

un enlace en una línea de puntos es un enlace simple o un enlace doble,

X^1, X^2, X^3 y X^4 son cada uno de modo independiente C o N,

Y^1 e Y^2 son cada uno de modo independiente C, N u O (en donde el número total de N y O para X^2, X^3, X^4, Y^1 o Y^2 es 0 a 3),

R^A es alquilo C_{1-4},

R^B es

(1) halógeno,

(2) ciano,

(3) hidroxi,

(4) oxo,

(5) $-COR^1$ {en donde R^1 es

(A) hidrógeno,

(B) -OH,

(C) $-NR^2R^3$ (en donde R^2 y R^3 son cada uno de modo independiente hidrógeno o alquilo C_{1-4}), o

(D) un heterociclilo saturado de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno (en donde el heterociclilo saturado está opcionalmente sustituido con 1 o 2 halógenos)},

(6) alquilo C_{1-8} {en donde el alquilo C_{1-8} está

opcionalmente sustituido con 1 a 8 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en

(A) halógeno,

(B) hidroxi,

(C) fenilo opcionalmente sustituido con halógeno,

(D) piridilo opcionalmente sustituido con haloalquilo C_{1-4}, y

(E) $-OR^4$ (en donde R^4 es

(a) alquilo C_{1-4},

(b) fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, o

(c) bencilo opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4})},

(7) alcoxi C_{1-8} {en donde el alcoxi C_{1-8} está opcionalmente sustituido con 1 a 8 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en

(A) halógeno,

(B) ciano,

(C) hidroxi,

(D) alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos,

(E) alquil C_{1-4}sulfonilo,

(F) cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en ciano y ciano alquilo C_{1-4},

(G) fenilo opcionalmente sustituido con ciano,

(H) $-COCy^1$ (en donde Cy^1 es un heterociclilo saturado de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno, y el heterociclilo saturado está opcionalmente sustituido con 1 o 2 halógenos), y

(I) un heterociclilo saturado de 4 a 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de modo

independiente de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre (en donde el heterociclilo saturado está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de

(a) alquilo C_{1-4},

(b) oxo,

(c) alquil C_{1-4}carbonilo,

(d) benzoílo opcionalmente sustituido con halógeno, y

(e) alquil C_{1-4}sulfonilo,

Cuando el heterociclilo saturado está sustituido con dos alquilos C_{1-4}, los dos alquilos C_{1-4} están opcionalmente unidos entre sí para formar un anillo con puente junto con los átomos unidos a este)},

(8) $-Cy^2$ {en donde Cy^2

(A) cicloalquilo C_{3-6} (en donde el cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de

(a) halógeno,

(b) alquilo C_{1-4},

(c) haloalquilo C_{1-4}, y

(d) fenilo opcionalmente sustituido con halógeno),

(B) fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo C_{1-4}, y alcoxi C_{1-4}, o

(C) un heterociclilo saturado de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno o átomo de oxígeno (en donde el heterociclilo saturado está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en (a) fenilo opcionalmente sustituido con halógeno y (b) alquil C_{1-4}carbonilo)}, o

(9) $-OCy^3$ {en donde Cy^3 es

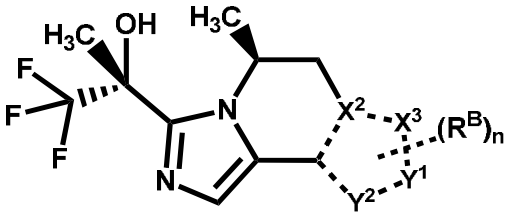
(A) un heterociclilo saturado de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno o átomo de oxígeno (en donde el heterociclilo saturado está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en (a) benzoílo opcionalmente sustituido con halógeno y (b) alquil C_{1-4}carbonilo), o

(B) un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno (en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de ciano, haloalquilo C_{1-4}, y cicloalquilo C_{3-6})},

m es 0 o 1, y

n es 0, 1 o 2, cuando n es 2, cada R^B puede ser el mismo o diferente.

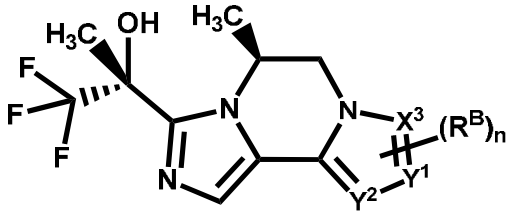
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque es un compuesto de la fórmula [I-b]:



[I-b]

en donde cada símbolo es como se define en la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque es un compuesto de la fórmula [I-c]:

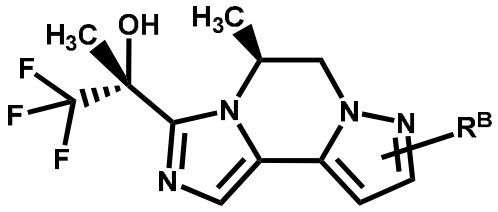


[I-c]

en donde cada símbolo es como se define en la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque n es 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

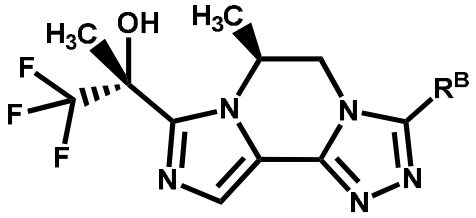
5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque es un compuesto de la fórmula [I-d]:



[I-d]

en donde cada símbolo es como se define en la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque es un compuesto de la fórmula [I-e]:



[I-e]

en donde cada símbolo es como se define en la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque R^B es

(1) alquilo C_{1-8} {en donde el alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con 1 a 8 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en

(A) halógeno,

(B) hidroxi,

(C) fenilo opcionalmente sustituido con halógeno,

(D) piridilo opcionalmente sustituido con haloalquilo C_{1-4}, y

(E) $-OR^4$ (en donde R^4 es

(a) alquilo C_{1-4},

(b) fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, o

(c) bencilo opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4})}, o

(2) alcoxi C_{1-8} {en donde el alcoxi C_{1-8} está opcionalmente sustituido con 1 a 8 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en

(A) halógeno,

(B) ciano,

(C) hidroxi,

(D) alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos,

(E) alquil C_{1-4}sulfonilo,

(F) cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en ciano y ciano alquilo C_{1-4},

(G) fenilo opcionalmente sustituido con ciano,

(H) $-COCy^1$ (en donde Cy^1 es un heterociclilo saturado de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno, y el heterociclilo saturado está opcionalmente sustituido con 1 o 2 halógenos), y

(I) un heterociclilo saturado de 4 a 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de modo independiente de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre (en donde el heterociclilo saturado está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de

(a) alquilo C_{1-4},

(b) oxo,

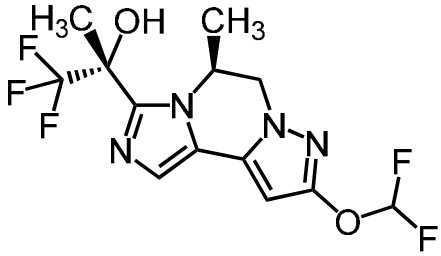
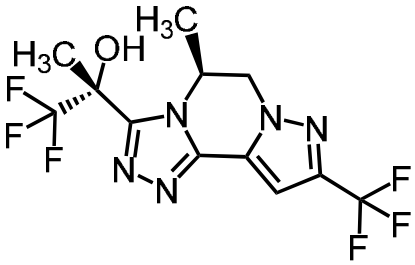
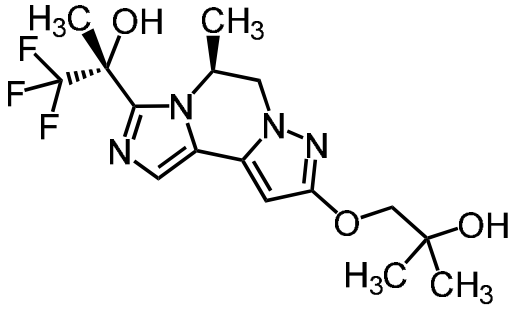
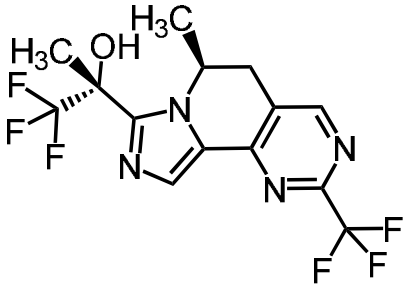
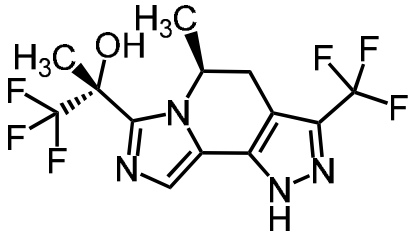
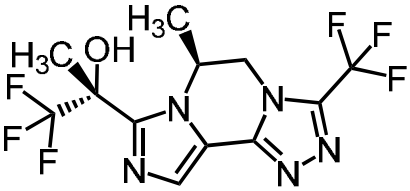
(c) alquil C_{1-4}carbonilo,

(d) benzoílo opcionalmente sustituido con halógeno, y

(e) alquil C_{1-4}sulfonilo,

cuando el heterociclilo saturado está sustituido con dos alquilos C_{1-4}, los dos alquilos C_{1-4} están opcionalmente unidos entre sí para formar un anillo con puente junto con los átomos unidos a este)}.

8. Un compuesto caracterizado porque está seleccionado de las siguientes fórmulas:







,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un portador farmacéuticamente aceptable.

10. Un inhibidor de PDHK caracterizado porque comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. Un inhibidor de PDHK2 caracterizado porque comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una de sus sales

farmacéuticamente aceptables.

12. Un agente para el tratamiento o profilaxis de diabetes, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperglucemia, hiperlactacidemia, complicación diabética, insuficiencia cardíaca, miocardiopatía, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, angina de pecho, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad arterial periférica, claudicación intermitente, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, isquemia cerebral, apoplejía cerebral, enfermedad mitocondrial, encefalomiopatía mitocondrial, cáncer, hipertensión pulmonar, enfermedad de Alzheimer o demencia vascular, el agente caracterizado porque comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

13. El agente de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque la diabetes es diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2.

14. El agente de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque la demencia vascular es un demencia vascular tipo de grandes vasos o un demencia vascular tipo de pequeños vasos.

15. El agente de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque la insuficiencia cardíaca es insuficiencia cardíaca aguda o insuficiencia cardíaca crónica.

16. El agente de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque la hipertensión pulmonar es

hipertensión arterial pulmonar.

17. Un método para inhibir PDHK, caracterizado porque comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a un mamífero.

18. Un método para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en diabetes, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperglucemia, hiperlactacidemia, complicación diabética, insuficiencia cardíaca, miocardiopatía, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, angina de pecho, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad arterial periférica, claudicación intermitente, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, isquemia cerebral, apoplejía cerebral, enfermedad mitocondrial, encefalomiopatía mitocondrial, cáncer, hipertensión pulmonar, enfermedad de Alzheimer y demencia vascular, el método caracterizado porque comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a un mamífero.

19. El método de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque la diabetes es diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2.

20. El método de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque la demencia vascular es un demencia vascular tipo de grandes vasos o un demencia vascular

tipo de pequeños vasos.

21. El método de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque la insuficiencia cardíaca es insuficiencia cardíaca aguda o insuficiencia cardíaca crónica.

22. El método de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque la hipertensión pulmonar es hipertensión arterial pulmonar.

23. Uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables caracterizado porque se usa en la fabricación de un inhibidor de PDHK.

24. Uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables caracterizado porque se usa en la fabricación de un agente para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en diabetes, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperglucemia, hiperlactacidemia, complicación diabética, insuficiencia cardíaca, miocardiopatía, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, angina de pecho, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad arterial periférica, claudicación intermitente, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, isquemia cerebral, apoplejía cerebral, enfermedad mitocondrial, encefalomiopatía mitocondrial, cáncer, hipertensión pulmonar, enfermedad de Alzheimer y demencia vascular.

25. El uso de acuerdo con la reivindicación 24, caracterizado porque la diabetes es diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2.

26. El uso de acuerdo con la reivindicación 24, caracterizado porque la demencia vascular es de una demencia vascular tipo de grandes vasos o una demencia vascular tipo de pequeños vasos.

27. El uso de acuerdo con la reivindicación 24 caracterizado porque la insuficiencia cardíaca es insuficiencia cardíaca aguda o insuficiencia cardíaca crónica.

28. El uso de acuerdo con la reivindicación 24 caracterizado porque la hipertensión pulmonar es hipertensión arterial pulmonar.

29. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables caracterizado porque es para usar en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en diabetes, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperglucemia, hiperlactacidemia, complicación diabética, insuficiencia cardíaca, miocardiopatía, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, angina de pecho, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad arterial periférica, claudicación intermitente, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, isquemia cerebral, apoplejía cerebral, enfermedad mitocondrial, encefalomiopatía mitocondrial, cáncer e hipertensión pulmonar.

30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 29 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque la diabetes es diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2.

31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 29 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque la complicación diabética se selecciona del grupo que consiste en neuropatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética y cataratas..

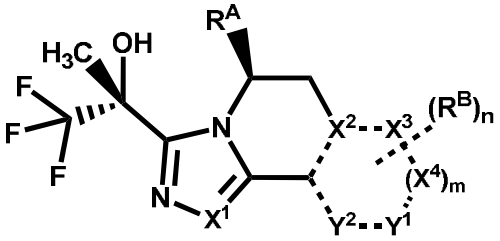
32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 29 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque la insuficiencia cardíaca es insuficiencia cardíaca aguda o insuficiencia cardíaca crónica.

33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 29 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque la hipertensión pulmonar es hipertensión arterial pulmonar.

RESUMEN

[Problema] Proveer un compuesto que tiene un inhibidor de actividad de PDHK y útil para el tratamiento o profilaxis de diabetes (diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 etc.), síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperglucemia, hiperlactacidemia, complicación diabéticas (neuropatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética, catarata etc.), insuficiencia cardíaca (insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca crónica), miocardiopatía, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, angina de pecho, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad de las arterias periféricas, claudicación intermitente, enfermedad pulmonar obstructiva crónica s, isquemia cerebral, apoplejía cerebral, enfermedad mitocondrial, encefalomiopatía mitocondrial, cáncer, hipertensión pulmonar, enfermedad de Alzheimer o demencia vascular.

[Medios de solución]La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula [I-a], o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



[I-a]

en donde cada símbolo es como se define en el capítulo descriptivo.

[DIBUJO PRINCIPAL] NINGUNO.