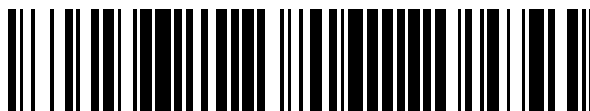


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 177**

51 Int. Cl.:
C07D 413/12 (2006.01) **A61P 9/12** (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05799893 .2**
96 Fecha de presentación: **28.10.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1852433**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.11.2007**

54 Título: **Derivado de carbazol, solvato del mismo o sal del mismo farmacéuticamente aceptable**

30 Prioridad:
29.10.2004 JP 2004316872

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.04.2012

73 Titular/es:
**ZERIA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
10-11, NIHONBASHI KOBUNA-CHO, CHUO-KU
TOKYO 103-8351, JP**

72 Inventor/es:
**MURATA, Masakazu;
ITOKAZU, Yoshihiko y
NAKAO, Ryu**

74 Agente/Representante:
de Elizaburu Márquez, Alberto

ES 2 378 177 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivado de carbazol, solvato del mismo o sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a derivados de carbazol, sus solvatos o sus sales farmacéuticamente aceptables, así como composiciones médicas y medicinas que contienen tales compuestos. Para ser más específicos, la presente invención se refiere a nuevos derivados de carbazol, sus solvatos, sus sales farmacéuticamente aceptables, y similares que tienen un excelente efecto de reducción del peso del tejido adiposo, efecto hipoglucemiante y efecto hipolipidemiante, que son de utilidad como un agente preventivo y/o terapéutico para hígado graso, obesidad, anormalidad metabólica lipídica, adiposidad visceral, diabetes, hiperlipemia, tolerancia alterada a la glucosa, hipertensión, enfermedad de hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica, y similares.

15 Técnica anterior

En los últimos años, se han cuestionado las enfermedades relacionadas con el estilo de vida tales como obesidad y diabetes. Conforme a ello, los factores de transcripción relacionados con las inducciones de expresión de los genes marcadores de la diferenciación de adipocitos están obteniendo más atención. Se sabe que un receptor activado por el proliferador de peroxisomas (de ahora en más en la presente, también mencionado como "PPAR") está relacionado con una cantidad de fenómenos fisiológicos y/o patológicos tales como metabolismo de las grasas, regulación de la inflamación, diferenciación celular y regulación funcional, por lo cual adquieren mayor atención.

25 El PPAR es un receptor nuclear que pertenece a una superfamilia de receptores de esteroides/retinoides de factores de transcripción que responden a ligandos (Curr. Opin. Chem. Biol., (1997), 1, 235-241; Cell, (1995), 83, 841-850). Los cADN de PPAR se clonan de diversas especies animales y se hallan varios genes de isoformas de PPAR. Entre los mamíferos, se conocen tres subtipos, PPAR α , PPAR γ y PPAR δ (J. Steroid Biochem. Molec. Biol., (1994), 51, 157; Gene Expression (1995), 4, 281; Biochem. Biophys. Res. Commun., (1996), 224, 431; Mol. Endocrinol. (1992), 6, 1634).

35 Se sabe que el PPAR γ se expresa principalmente en el tejido adiposo, los órganos inmunes, la glándula adrenal, el bazo, el intestino delgado, el músculo esquelético y el hígado. Por otro lado, se sabe que el PPAR α se expresa principalmente en el hígado, el corazón, el riñón, la glándula adrenal, el músculo esquelético y la retina. Además, se sabe que el PPAR δ se expresa universalmente sin especificidad tisular. Cada una de las formas de los PPAR forma un heterodímero estable con un receptor de retinoide X (RXR) y se une con una secuencia específica de reconocimiento de ADN (PPRE) del gen blanco para control.

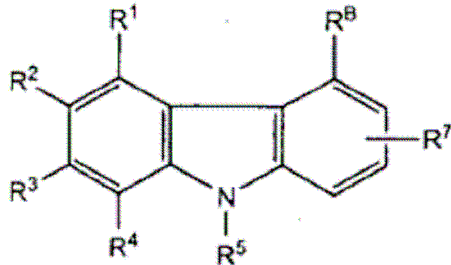
40 El PPAR γ se induce en una fase muy temprana de una diferenciación de adipocitos y desempeña un papel importante en la diferenciación de adipocitos como un factor de regulación clave (de control). El primer químico identificado como un ligando directo de PPAR era BRL49653, las tiazolidindionas (TZD) que tienen un efecto antidiabético sobre la diabetes de tipo II. Además, la pioglitazona y la ciglitazona que son fármacos antidiabéticos para la diabetes de tipo II y de tipo TZD (Lehmann, J. M., J. (1995) Biol. Chem. 270, 12953-12956 (documento no patente 1), así como 15-desoxi- Δ 12,14-prostaglandina J2 que es un tipo de metabolito de prostaglandina (Cell (1995), 83, 803-812; Cell (1995), 83, 813-819 (documento no patente 2)) se conocen como candidatos para ligandos intrínsecos de PPAR γ . Más aún, se probó que el derivado de tiazolidindiona que es un sintetizador insulínico aumenta la actividad de transcripción de PPAR γ y se sabe que tiene un efector mejorador de la resistencia a la insulina, efecto hipoglucemiante y efecto antihiperlipidemiante.

50 Además, como la hipertrofia adipocítica, la acumulación de las grasas y la expresión de la resistencia a la insulina se suprimen en un ratón heterodeficiente en PPAR γ , se propuso un modelo en el que el PPAR γ media la hipertrofia adipocítica, la acumulación de grasas y la resistencia insulínica (Mol. Cell. (1999), 4, 597 (documento no patente 3)). Por otro lado, se informa que un derivado de tiazolidindiona (TZD) que es un agonista de PPAR γ tiene un efecto inductivo de la diferenciación de adipocitos y que aumenta la cantidad de células adiposas y el peso de los tejidos adiposos (J. Clin. Invest. (1996), 98, 1004-1009 (documento no patente 4)). Por ello, como el derivado de TZD es útil como una medicina curativa de diabetes, se cuestiona la posibilidad de promover la obesidad. Además, mientras que la leptina se conoce como un factor antiobesidad, se informa que el nivel de expresión de la leptina se reduce cuando se administra el derivado de TZD (J. Biol. Chem. (1996), 271, 9455-9459 (documento no patente 5)). En base a estos antecedentes, se espera que el antagonista de PPAR γ controle la diferenciación de la célula adiposa mientras aumenta simultáneamente el nivel de expresión de leptina, actuando así como un agente antiobesidad.

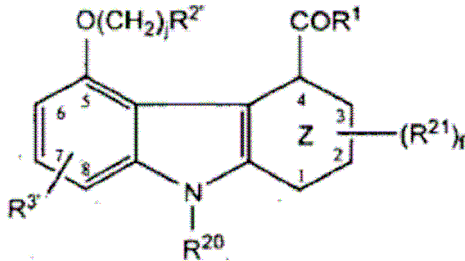
60 Los compuestos que son ligadores del receptor de PPAR γ con efecto antagonista de PPAR γ se revelan en los documentos WO 01/30343, WO 02/060388, WO 03/000685, WO 2004/024705, y similares. Se supone que estos

compuestos tienen un efecto antiobesidad, un efecto de reducción del peso del tejido adiposo, un efecto hipoglucemiante, un efecto hipolipidemiante, y similares.

- 5 Por otro lado, los documentos WO 01/26653, WO 02/00255, WO 02/00256, WO 02/00257 y WO 02/074342 (documentos de patente 1-5) revelan el siguiente compuesto como un derivado de carbazol. En estos documentos, el siguiente compuesto se revela como un inhibidor de fosfolipasa A2 (sPLA2).

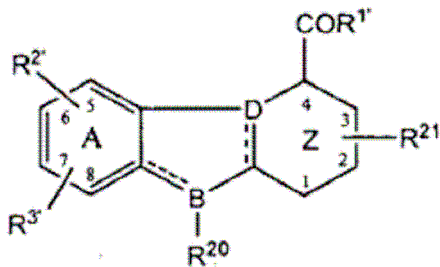


El documento WO 02/079154 (documento de patente 6) revela el siguiente compuesto como un inhibidor de sPLA2.

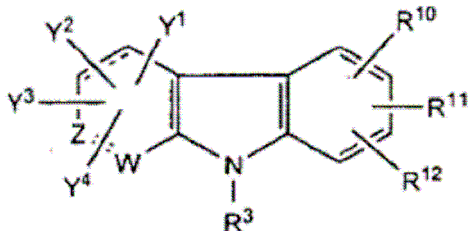


10

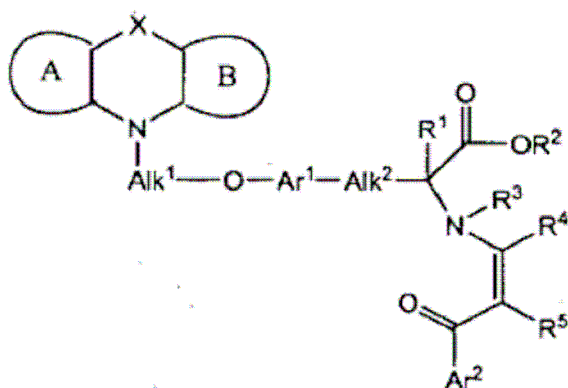
El documento WO 98/18464 (documento de patente 7) revela el siguiente compuesto como un inhibidor de sPLA2.



- 15 El documento WO 96103377 (documento de patente 8) revela el siguiente compuesto como un efector alostérico del receptor muscarínico.



El documento WO 2004/048333 (documento de patente 9) revela el siguiente compuesto como agonista de PPAR γ .



Referencias

- 5 Documento de patente 1: WO 01/26653
 Documento de patente 2: WO 02/00255
 Documento de patente 3: WO 02/00256
 Documento de patente 4: WO 02/00257
 Documento de patente 5: WO 02/074342
 Documento de patente 6: WO 02/079154
 10 Documento de patente 7: WO 98/18464
 Documento de patente 8: WO 96/03377
 Documento de patente 9: WO 2004/048333
 Documento no patente 1: Lehmann, J. M., J. (1995) Biol. Chem. 270, 12953-12956
 Documento no patente 2: Cell, (1995), 83, 803-812; Cell, (1995), 83, 813-819
 15 Documento no patente 3: Mol. Cell, (1999), 4, 597
 Documento no patente 4: J. Clin. Invest., (1996), 98, 1004-1009
 Documento no patente 5: J. Biol. Chem., (1996), 271, 9455-9459

Descripción de la invención

20 Un objeto de la presente invención consiste en proporcionar nuevos derivados de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable que tienen un excelente efecto de reducción del peso del tejido graso, efecto hipoglucemiante y efecto de reducción de lípidos en sangre que son de utilidad como un agente preventivo y/o terapéutico para hígado graso, obesidad, anomalía metabólica lipídica, adiposidad visceral, diabetes, hiperlipemia, tolerancia alterada a la glucosa, hipertensión, enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), y similares.

30 Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar un nuevo derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable que es un modulador de PPAR. Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar un nuevo derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable que muestra un efecto inhibidor de PPAR γ o un efecto inhibidor parcial (o efecto agonista parcial). Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar un nuevo derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable que muestra un efecto inhibidor de PPAR γ o efecto inhibidor parcial (o efecto agonista parcial) y que muestra un efecto agonista de PPAR α .

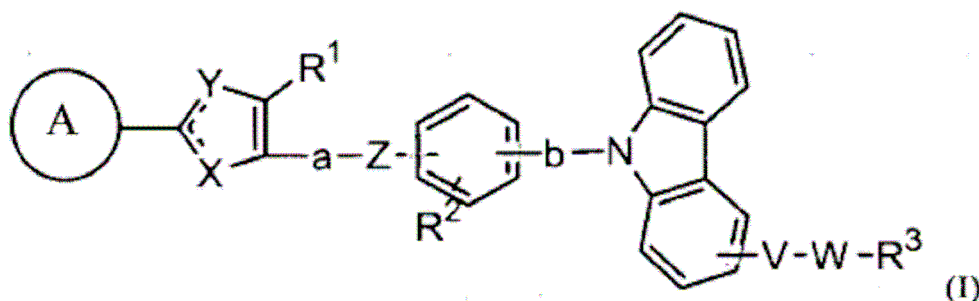
35 Otro objeto más de la presente invención consiste en proporcionar un agente preventivo y/o terapéutico para el síndrome metabólico, y similares incluyendo un nuevo derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable como un ingrediente activo.

40 Otro objeto más de la presente invención consiste en proporcionar una composición médica o medicina incluyendo los nuevos compuestos antes mencionados.

45 Además, otro objeto más de la presente invención consiste en proporcionar un nuevo compuesto intermediario de utilidad para la preparación de los nuevos compuestos antes mencionados.

50 Teniendo en cuenta las circunstancias antes mencionadas, los presentes inventores llevaron a cabo cuidadosos estudios y, en consecuencia, sintetizaron por primera vez derivados de carbazol y sus sales que tienen la siguiente estructura. Más aún, los presentes inventores hallaron que estos compuestos controlan el PPAR y tienen un efecto preventivo y/o terapéutico para trastornos relacionados con el PPAR y completaron la presente invención.

[1] A saber, la presente invención se refiere a un derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable representado por la siguiente fórmula general (I):

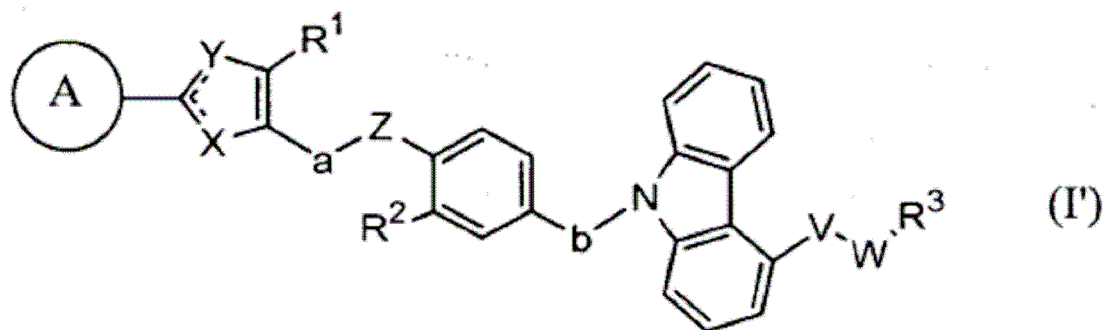


En la fórmula (I),

- 5 un anillo A representa un grupo arilo C₆-C₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados de un grupo A de grupos sustituyentes o un grupo heterocíclico aromático de 5 a 7 miembros que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo A de grupos sustituyentes;
- 10 X representa =N-, =CH-, -O- o -S-;
- Y representa =N-, -O- o -S-;
- 15 a y b pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo alquileo C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquenileno C₂-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes o un grupo alquinileno C₂-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes;
- 20 V y Z pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo metileno, =N-, -NH-, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -C(=O)-, -C(=O)NH- o -NHC(=O)-;
- 25 W representa un grupo alquileo C₁-C₁₀ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquenileno C₂-C₁₀ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquinileno C₂-C₁₀ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo hidrocarbonado cicloalifático C₃-C₇ que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo A de grupos sustituyentes o un grupo arileno C₆-C₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo A de grupos sustituyentes;
- 30 R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquenilo C₂-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquinilo C₂-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes o un grupo alcoxi C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes;
- 35 R² representa, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquenilo C₂-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquinilo C₂-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alcoxi C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes o un grupo alquil C₁-C₄-tio que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes;
- 40 R³ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, -C(=O)R⁴ (R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alcoxi C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes o un grupo alquil C₁-C₄-tio que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes) o -C(=O)NR⁵R⁶ (R⁵ y R⁶ pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno; un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alcoxi C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquil C₁-C₄-sulfonilo que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes o un grupo aril C₆-C₁₂-sulfonilo que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes),

el grupo A de grupos sustituyentes representa un grupo que incluye:

- halógeno;
- 5 un grupo hidroxilo;
- un grupo carboxilo;
- un grupo ciano;
- 10 un grupo alquilo C₁-C₆ cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamilo;
- un grupo alqueno C₂-C₆ cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamilo;
- 15 un grupo alquino C₂-C₆ cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamilo;
- 20 un grupo alcoxi C₁-C₆ cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamilo;
- un grupo alquil C₁-C₆-tio cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamilo;
- 25 un grupo hidrocarbonado cicloalifático C₃-C₇ cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamilo;
- un grupo aralquilo C₇-C₁₆ aralquilo cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamilo;
- 30 un grupo carbamilo que puede estar monosustituido o disustituido con un grupo sustituyente seleccionado de un grupo alcoxi C₁-C₄-carbonilo, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alquil C₁-C₄-sulfonilo y un grupo aril C₆-C₁₀-sulfonilo;
- 35 un grupo arilo C₆-C₁₀ cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamilo; y
- un grupo heterocíclico aromático de 5 a 7 miembros cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamilo.
- 40 Los nuevos compuestos antes mencionados tienen una actividad inhibidora preferida de PPAR_γ, actividad inhibidora parcial de PPAR_γ o actividad agonista de PPAR_α confirmado por los Ejemplos que se describirán más adelante. En consecuencia, los nuevos compuestos antes mencionados son de utilidad para el tratamiento y la prevención de los trastornos que implican el PPAR.
- 45 [2] Un derivado de carbazol preferido, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable entre aquellos representados por la fórmula general (I) es el derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable representado por la siguiente fórmula general (I')



- 50 [3] Un derivado de carbazol más preferible, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable entre aquellos representados por la fórmula general (I) o la fórmula general (I') es el derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable tal como se describe en el punto [1] o [2] antes mencionado, en donde:

5 el anillo A representa {un grupo fenilo, un grupo indenilo, un grupo 1-naftilo o un grupo 2-naftilo) que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo A de grupos sustituyentes o {un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isooxazoilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo 1,2,3-oxadiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo piranilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo o un grupo azepinilo} que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo A de grupos sustituyentes;

10 X representa =N-, -O- o -S-;

Y representa =N-, -O- o -S-;

15 a y b pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo alquileo C₁-C₄ cuyos 1 ó 2 hidrógenos están sustituidos con {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄};

V y Z pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo metileno, -NH-, -O-, -S- o -S(=O)-;

20 W representa un grupo alquileo C₁-C₁₀ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado de un grupo B de grupos sustituyentes, un grupo alquenileno C₂-C₆ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo alquinileno C₂-C₆ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo cicloalquileo C₃-C₇ que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo cicloalquenileno C₃-C₇ que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo arileno C₅-C₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo B de grupos sustituyentes, donde el grupo B de grupos sustituyentes representa un grupo que incluye halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquil C₁-C₆-tio, un grupo haloalquilo C₁-C₆; y un grupo arilo C₆-C₁₀;

25 R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄} o un grupo alcoxi C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄};

30 R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos puede estar sustituido con un grupo sustituyente seleccionado de un grupo C de grupos sustituyentes, un grupo alcoxi C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por un grupo sustituyente seleccionado del grupo C de grupos sustituyentes o un grupo alquil C₁-C₄-tio cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por un grupo sustituyente seleccionado del grupo C de grupos sustituyentes, donde el grupo C de grupos sustituyentes representa un grupo que incluye halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ y un grupo haloalquilo C₁-C₄; y

35 R³ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano o -C(O)R⁴ (R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄}, un grupo alcoxi C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄}).

40 [4] Un derivado de carbazol más preferible, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable entre aquellos representados por la fórmula general (I) o la fórmula general (I') es el derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable tal como se describió en el punto [1] o [2] antes mencionado, en donde:

45 el anillo A representa {un grupo fenilo, un grupo indenilo, un grupo 1-naftilo o un grupo 2-naftilo} que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo A de grupos sustituyentes o {un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isooxazoilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo 1,2,3-oxadiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo piranilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo o un grupo azepinilo} que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo A de grupos sustituyentes;

50 X representa =N-, -O- o -S-;

Y representa =N-, -O- o -S-;

60 a y b pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo alquileo C₁-C₄ cuyos 1 ó 2 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄};

V y Z pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo metileno, -NH-, -O-, -S- o -S(=O)-;

5 W representa un grupo alquileo C₁-C₁₀ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo alquenileno C₂-C₆ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo alquinileno C₂-C₆ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo cicloalquileo C₃-C₇ que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo cicloalquenileno C₃-C₇ que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo arileno C₅-C₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo B de grupos sustituyentes, donde el grupo B de grupos sustituyentes representa un grupo que incluye halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquil C₁-C₆-tio; un grupo haloalquilo C₁-C₆ y un grupo arilo C₆-C₁₀;

10 R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄} o un grupo alcoxi C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄};

15 R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄}, un grupo alcoxi C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄} o un grupo alquil C₁-C₄-tio cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄}; y

20 R³ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, -C(=O)R⁴ (R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄}) o -C(=O)NR⁵R⁶ (R⁵ y R⁶ pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄, un grupo alquil C₁-C₄-sulfonilo o un grupo aril C₆-C₁₂-sulfonilo.).

25 [5] Un derivado de carbazol más preferible, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable entre aquellos representados por la fórmula general (I) o la fórmula general (I') es el derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable tal como se describió en el punto [1] o [2] antes mencionado, en donde:

30 el anillo A representa {un grupo fenilo, un grupo 1-naftilo o un grupo 2-naftilo} cuyos 1 ó 2 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄} o representa {un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isooxazoilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo piranilo o un grupo piridilo} cuyos 1 ó 2 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄};

35 X representa =N-, -O- o -S-;

40 Y representa =N-, -O- o -S-;

a y b pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo alquileo C₁-C₄;

V y Z pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo metileno, -NH=, -O-, -S- o S(=O)-;

45 W representa {un grupo alquileo C₁-C₁₀, un grupo alquenileno C₂-C₆ o un grupo alquinileno C₂-C₆} cuyos 1 ó 2 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo fenilo}, {un grupo cicloalquileo C₃-C₇, un grupo cicloalquenileno C₃-C₇ o un grupo arileno C₆-C₁₀} cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆; o un grupo fenilo};

50 R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄;

R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo alquil C₁-C₄-tio; y

55 R³ representa un grupo hidroxilo o -C(O)R⁴ (R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄}).

60 [6] Un derivado de carbazol más preferible, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable entre aquellos representados por la fórmula general (I) o la fórmula general (I') es el derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable tal como se describió en el punto [1] o [2] antes mencionado, en donde:

el anillo A representa {un grupo fenilo, un grupo 1-naftilo o un grupo 2-naftilo} cuyos 1 ó 2 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄} o {un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isooxazoilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo,

un grupo piranilo o un grupo piridilo} cuyos 1 ó 2 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄};

5 X e Y representan cualquiera de: (i) X que representa -O- e Y que representa =N-, (ii) X que representa =N- e Y que representa -O- o -S- y (iii) X que representa -S- e Y que representa =N-;

a y b pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo alquileo C₁-C₄;

10 V y Z pueden ser iguales o diferentes y representan -NH-, -O-, -S- o S(=O)-;

W representa {un grupo alquileo C₁-C₁₀, un grupo alquenileno C₂-C₆ o un grupo alquinileno C₂-C₆} cuyos 1 ó 2 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo fenilo}, {un grupo cicloalquileo C₃-C₇, un grupo cicloalquenileno C₃-C₇ o un grupo arileno C₆-C₁₀} cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo fenilo};

15 R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄;

R² representa, un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo alquil C₁-C₄-tio; y

20 R³ representa -C(=O)R⁴ (R⁴ representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄}).

25 [7] Un derivado de carbazol más preferible, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable entre aquellos representados por la fórmula general (I) o la fórmula general (I') es el derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable tal como se describió en el punto [1] o [2] antes mencionado, en donde:

el anillo A representa un grupo fenilo, un grupo 2-furilo, un grupo 2-tienilo; o un grupo 4-piridilo;

30 X e Y representan cualquiera de: (i) X que representa -O- e Y que representa =N-, (ii) X que representa =N- e Y que representa -O- o -S- y (iii) X que representa -S- e Y que representa =N-;

tanto a como b representan un grupo metileno;

35 tanto V como Z representan =O-;

W representa un grupo alquileo C₁-C₁₀ cuyos 1 ó 2 hidrógenos pueden estar sustituidos por un grupo fenilo o un grupo alquilo C₁-C₆; un grupo 1,2-fenileno; o un grupo 1,3-ciclohexilo;

40 R¹ representa un grupo metilo;

R² representa un grupo metoxi; y

R³ representa un grupo carboxi.

45 [8] Un derivado de carbazol más preferible, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable entre aquellos representados por la fórmula general (I) o la fórmula general (I') es el derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable tal como se describió en el punto [1] o [2] antes mencionado, en donde:

50 el anillo A representa un grupo fenilo;

X representa -O-;

Y representa =N-;

55 tanto a como b representan un grupo metileno;

tanto V como Z representan -O-;

60 W representa un grupo alquileo C₁-C₄ cuyos 1 ó 2 hidrógenos pueden estar sustituidos por un grupo alquilo C₁-C₄;

R¹ representa un grupo metilo;

R² representa un grupo metoxi; y

R³ representa un grupo carboxi.

5 [9] Un derivado de carbazol más preferible, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable entre aquellos representados por la fórmula general (I) o la fórmula general (I') es el derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable tal como se describió en el punto [1] o [2] antes mencionado, en donde:

el anillo A representa un grupo fenilo;

10 X representa -O-;

Y representa =N-;

tanto a como b representan un grupo metileno;

15 tanto V como Z representan -O-;

W representa un grupo metileno, un grupo metilmetileno, un grupo dimetilmetileno, un grupo etilmetileno, un grupo isopropilmetileno, un grupo etileno, un grupo metiletileno o un grupo isopropiletileno;

20 R¹ representa un grupo metilo;

R² representa un grupo metoxi; y

25 R³ representa un grupo carboxi.

[10] Un derivado de carbazol más preferible, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable entre aquellos representados por la fórmula general (I) o la fórmula general (I') es el derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable tal como se describió en el punto [1] o [2] antes mencionado, en donde:

30 el anillo A representa un grupo fenilo;

X representa =N-;

35 Y representa -O-;

a y b pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo metileno o un grupo etileno;

tanto V como Z representan -O-;

40 W representa un grupo alquileo C₁-C₄ cuyos 1 ó 2 hidrógenos pueden estar sustituidos por un grupo alquilo C₁-C₄;

R¹ representa un grupo metilo;

45 R² representa un grupo metoxi; y

R³ representa un grupo carboxi.

50 [11] Un derivado de carbazol más preferible, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable entre aquellos representados por la fórmula general (I) es el derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable tal como se describió en el punto [1] antes mencionado, en donde el derivado de carbazol representado por la fórmula (I) es uno de:

ácido {9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil-iloxi]}acético,

ácido {9-[4-((2-furan-2-il)-5-metil-oxazol-4-il)metoxi]-3-metoxi-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}acético,

55 ácido 2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-metil-propiónico,

ácido (±)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}propiónico,

ácido (±)-2-{9-[3-m-etoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}butírico,

ácido (±)-2-{9-[4-((2-furan-2-il)-5-metil-oxazol-4-il)metoxi]-3-metoxi-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-fenilacético,

ácido 2-{9-[4-((2-furan-2-il)-5-metil-oxazol-4-il)metoxi]-3-metoxi-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-metil-propiónico,

ácido 2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-metil-propiónico,

60 ácido 2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-piridin-4-il-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-metil-propiónico,

ácido (±)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-3-metil-butírico,

ácido (±)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}valérico,

ácido 4-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}butírico,

ácido 2-metil-2-{9-[4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}propiónico,

- ácido 2-{9-[3-((2-(furan-2-il)-5-metil-oxazol-4-il)metoxi)-4-metoxi-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-metil-propiónico,
 ácido 2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-tiazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-metil-propiónico,
 ácido 2-{9-[3-metoxi-4-((4-metil-2-fenil-tiazol-5-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-metil-propiónico,
 5 ácido (±)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}caproico,
 ácido (±)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}heptanoico,
 ácido (±)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}caprílico,
 ácido 5-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}valérico,
 ácido 6-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}caproico,
 10 ácido 3-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2,2-dimetil-propiónico,
 ácido 3-{9-[4-((2-(furan-2-il)-5-metil-oxazol-4-il)metoxi)-3-metoxi-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2,2-dimetil-propiónico,
 ácido 3-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-(tiofen-2-il)-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2,2-dimetil-propiónico,
 ácido 3-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-piridin-4-il-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2,2-dimetil-propiónico,
 ácido (±)-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}fenilacético,
 15 ácido (±)-4-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-metil-butírico,
 ácido (S)-(+)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}butírico,
 ácido (S)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}propiónico,
 ácido (S)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-3-metil-butírico,
 20 ácido (S)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}valérico,
 ácido (R)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}butírico,
 ácido (R)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}propiónico,
 ácido (R)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-3-metil-butírico,
 ácido (R)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}valérico,
 25 ácido 4-((9-(4-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metoxi)-3-metoxibencil)-9H-carbazol-5-iloxi)metil)benzoico,
 ácido 2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}benzoico,
 30 ácido 3-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}benzoico,
 ácido 4-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}benzoico,
 ácido (+)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-fenilacético,
 ácido (-)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-fenilacético,
 35 ácido (-)-4-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-metil-butírico, y
 ácido (+)-4-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-metil-butírico.

[12] Otro aspecto de la presente invención es una composición médica incluyendo el derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de los puntos [1] a [11] antes mencionados y un portador farmacéuticamente aceptable. Esta composición médica es útil principalmente como una composición médica implicada en la función del PPAR. Esta composición médica se usa como un antagonista de PPAR γ , y similares y es útil para el tratamiento o la prevención de trastornos implicados con PPAR.

[13] Otro aspecto de la presente invención es un agente preventivo y/o agente terapéutico para el síndrome metabólico incluyendo el derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de los puntos [1] a [11] antes mencionados como un ingrediente activo. En la presente memoria descriptiva, el "agente preventivo y/o agente terapéutico" denota no sólo el agente preventivo o el agente terapéutico sino también un agente que funciona como el agente preventivo y el agente terapéutico. Prevención implica evitar o retardar los síntomas de su aparición. En la presente invención, tratamiento implica aliviar o curar los síntomas.

[14] Otro aspecto de la presente invención es un agente preventivo y/o agente terapéutico para hígado graso, obesidad, anormalidad metabólica lipídica, adiposidad visceral, diabetes, hiperlipemia, tolerancia alterada a la glucosa, hipertensión, enfermedad de hígado graso no alcohólico o esteatohepatitis no alcohólica, donde el agente incluye el derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de los puntos [1] a [11] antes mencionados como un ingrediente activo.

[15] Otro aspecto de la presente invención es un agente preventivo y/o agente terapéutico para hígado graso o obesidad incluyendo el derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de los puntos [1] a [11] antes mencionados como un ingrediente activo.

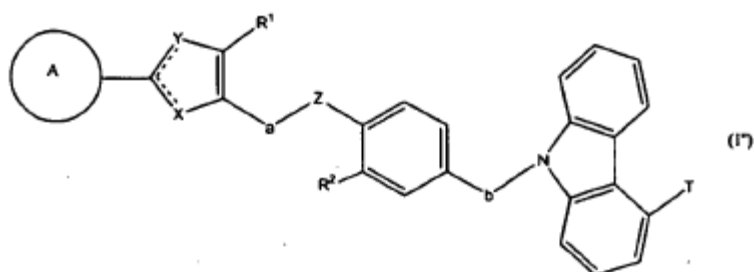
[16] Otro aspecto de la presente invención es un modulador PPAR que incluye el derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de los puntos [1] a [11] antes mencionados como un ingrediente activo.

[17] Otro aspecto de la presente invención es un antagonista de PPAR γ que incluye el derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de los puntos [1] a [11] antes mencionados como un ingrediente activo.

[18] Otro aspecto de la presente invención es un uso del derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de los puntos [1] a [11] antes mencionados para la

preparación de un agente preventivo y/o un agente terapéutico para hígado graso, obesidad, anormalidad metabólica lipídica, adiposidad visceral, diabetes, hiperlipemia, tolerancia alterada a la glucosa, hipertensión, enfermedad de hígado graso no alcohólico o esteatohepatitis no alcohólica.

- 5 [19] Otro aspecto de la presente invención es un derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable, el derivado de carbazol representado por la siguiente fórmula general (I''): este aspecto se refiere a un derivado de carbazol intermediario representado por la fórmula general (I) o la fórmula general (I'). Uno cuyo T es -OH en la fórmula general (I'') es un intermediario representado por una fórmula (VI) que se describirá más abajo, y se puede usar efectivamente cuando produce específicamente un derivado de carbazol representado por la fórmula general (I) o la fórmula general (I') de acuerdo con un método B que se describirá más abajo. Uno cuyo T es -OP (P es un grupo protector) en la fórmula general (I'') es un intermediario representado por una fórmula (V) que se describirá más abajo y se puede usar efectivamente cuando produce específicamente un derivado de carbazol representado por la fórmula general (I) o la fórmula general (P) de acuerdo con el método B que se describirá más abajo. Uno cuyo T es -V-W-P' en la fórmula general (I'') es un intermediario representado por una fórmula (VIII) que se describirá más abajo y se puede usar efectivamente cuando produce específicamente un derivado de carbazol representado por la fórmula general (I) o la fórmula general (I') de acuerdo con un método C que se describirá más abajo.



- 20 En la fórmula (I''), un anillo A representa un grupo arilo C₆-C₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo A de grupos sustituyentes o un grupo heterocíclico aromático de 5 a 7 miembros que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo A de grupos sustituyentes;

25 X representa =N-, =CH-, -O- o -S-;

Y representa =N-, -O- o -S-;

- 30 a y b pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo alquileo C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquenilo C₂-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes o un grupo alquinilo C₂-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes;

Z representa un grupo metileno, =N-, -NH-, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -C(=O)-; -C(=O)NH- o -NHC(=O)-;

- 35 R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquenilo C₂-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquinilo C₂-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes o un grupo alcoxi C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes;

- 40 R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquenilo C₂-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquinilo C₂-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alcoxi C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes o un grupo alquil C₁-C₄-tio que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes;

45 T representa -OH, -OP o -V-W-P';

- 50 P representa un grupo alquilo C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo acilo C₁-C₄ alifático que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes o un grupo acilo C₇-C₁₁ aromático que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes;

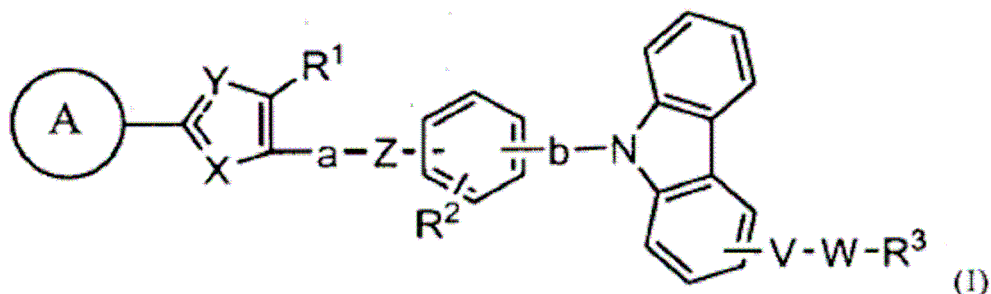
V representa un grupo metileno, =N-, -NH-, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -C(=O)-, -C(=O)NH- o -NHC(=O)-;

- 5 W representa un grupo alquileo C₁-C₁₀ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquenileno C₂-C₁₀ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquinileno C₂-C₁₀ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo hidrocarbonado cicloalifático C₃-C₇ que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo arileno C₆-C₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo A de grupos sustituyentes;
- 10 P' representa un grupo alquilo C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo acilo C₁-C₄ alifático que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes o un grupo acilo C₇-C₁₁ aromático que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes;
- 15 el grupo A de grupos sustituyentes representa un grupo que incluye:
 halógeno;
- 20 un grupo hidroxilo;
- un grupo carboxilo;
- un grupo ciano;
- 25 un grupo alquilo C₁-C₆ cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamoilo;
- un grupo alquenilo C₂-C₆ cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamoilo;
- 30 un grupo alquinilo C₂-C₆ cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamoilo;
- 35 un grupo alcoxi C₁-C₆ cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamoilo;
- un grupo alquil C₁-C₆-tio cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamoilo;
- 40 un grupo hidrocarbonado cicloalifático C₃-C₇ cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamoilo;
- un grupo aralquilo C₇-C₁₆ cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamoilo;
- 45 un grupo carbamoilo que puede estar monosustituido o disustituido con un grupo sustituyente seleccionado de un grupo alcoxi C₁-C₄-carbonilo, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alquil C₁-C₄-sulfonilo o un grupo aril C₆-C₁₀-sulfonilo;
- 50 un grupo arilo C₆-C₁₀ cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamoilo; y
- un grupo heterocíclico aromático de 5 a 7 miembros cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamoilo.
- 55 [20] Un derivado de carbazol preferido, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable entre aquellos representados por la fórmula general (I'') es el derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable tal como se describió en el punto [19] antes mencionado, en donde en la fórmula (I''):
- 60 el anillo A representa {grupo fenilo, grupo indenilo, grupo 1-naftilo o grupo 2-naftilo} que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo A de grupos sustituyentes o {un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isooxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo 1,2,3-oxadiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo piranilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo o un grupo azepinilo} que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo A de grupos sustituyentes;

- X representa =N-, -O- o -S-;
- 5 Y representa =N-, -O- o -S-;
- a y b pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo alquileo C₁-C₄ cuyos 1 ó 2 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄};
- 10 Z representa un grupo metileno, -NH-, -O-, -S- o -S(=O)-;
- R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄} o un grupo alcoxi C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄};
- 15 R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por un grupo sustituyente seleccionado del grupo C de grupos sustituyentes, un grupo alcoxi C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por un grupo sustituyente seleccionado del grupo C de grupos sustituyentes o un grupo alquil C₁-C₄-tio cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por un grupo sustituyente seleccionado del grupo C de grupos sustituyentes, donde el grupo C de grupos sustituyentes representa un grupo que incluye
- 20 halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ y un grupo haloalquilo C₁-C₄;
- T representa -OH, -OP o -V-W-P';
- 25 P representa un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo acilo C₁-C₄ alifático o un grupo acilo aromático C₇-C₁₁;
- V representa un grupo metileno, -NH-, -O-, -S- o -S(=O)-;
- W representa un grupo alquileo C₁-C₁₀ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo alquenileno C₂-C₆ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo alquinileno C₂-C₆ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo cicloalquileo C₃-C₇ que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo cicloalquenileno C₃-C₇ que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo arileno C₅-C₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo B de grupos sustituyentes, donde el grupo B de grupos sustituyentes
- 30 representa un grupo que incluye halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquil C₁-C₆-tio, un grupo haloalquilo C₁-C₆ y un grupo arilo C₆-C₁₀;
- 35 P' representa un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo acilo C₁-C₄ alifático o un grupo acilo C₇-C₁₁ aromático.
- 40 [21] Un derivado de carbazol más preferible, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable entre aquellos representados por la fórmula general (I'') es el derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable tal como se describió en el punto [19] antes mencionado, en donde en la fórmula (I''):
- 45 el anillo A representa {un grupo fenilo, un grupo indenilo, un grupo 1-naftilo o un grupo 2-naftilo} que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo A de grupos sustituyentes o {un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isooxazoilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo 1,2,3-oxadiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo piranilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo o un grupo azepinilo} que puede tener 1 a 3
- 50 grupos sustituyentes seleccionados del grupo A de grupos sustituyentes;
- X representa =N-, -O- o -S-;
- Y representa =N-, -O- o -S-;
- 55 a y b pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo alquileo C₁-C₄ cuyos 1 ó 2 hidrógenos pueden estar sustituidos por (halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄);
- Z representa un grupo metileno, -NH-, -O-, -S- o -S(=O)-;
- 60 R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄} o un grupo alcoxi C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄};

- 5 R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_4 cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {un grupo alquilo C_1-C_4 , un grupo alcoxi C_1-C_4 o un grupo haloalquilo C_1-C_4 }, un grupo alcoxi C_1-C_4 cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {un grupo alquilo C_1-C_4 , un grupo alcoxi C_1-C_4 o un grupo haloalquilo C_1-C_4 } o un grupo alquil C_1-C_4 -tio cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {un grupo alquilo C_1-C_4 , un grupo alcoxi C_1-C_4 o un grupo haloalquilo C_1-C_4 };
- T representa -OH, -OP o -V-W-P';
- 10 P representa un grupo alquilo C_1-C_4 , un grupo acilo C_1-C_4 alifático o un grupo acilo C_7-C_{11} aromático;
- V representa un grupo metileno, -NH-, -O-, -S- o -S(=O)-;
- 15 W representa un grupo alquileo C_1-C_{10} que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo alquenileno C_2-C_6 que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo alquinileno C_2-C_6 que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo cicloalquileo C_3-C_7 que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo cicloalquenileno C_3-C_7 que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo arileno C_5-C_{10} que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo B de grupos sustituyentes, donde el grupo B de grupos sustituyentes
- 20 representa un grupo que incluye halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo alquil C_1-C_6 -tio, un grupo halogenoalquilo C_1-C_6 , y un grupo arilo C_6-C_{10} ; y
- P' representa un grupo alquilo C_1-C_4 , un grupo acilo C_1-C_4 alifático o un grupo acilo C_7-C_{11} aromático.
- 25 [22] Un derivado de carbazol más preferible; su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable entre aquellos representados por la fórmula general (I'') es el derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable tal como se describió en el punto [19] antes mencionado, en donde en la fórmula (I''):
- 30 el anillo A representa {un grupo fenilo, un grupo 1-naftilo o un grupo 2-naftilo} cuyos 1 ó 2 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C_1-C_4 o un grupo alcoxi C_1-C_4 } o representa {un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isooxazoilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo piranilo o un grupo piridilo} cuyos 1 ó 2 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C_1-C_4 o un grupo alcoxi C_1-C_4 };
- 35 X representa =N-, -O- o -S-;
- Y representa =N-, -O- o -S-;
- 40 a y b pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo alquileo C_1-C_4 ;
- Z representa un grupo metileno, -NH-, -O-, -S- o -S(=O)-;
- R^1 representa un grupo alquilo C_1-C_4 o un grupo alcoxi C_1-C_4 ;
- 45 R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C_1-C_4 o un grupo alquil C_1-C_4 -tio;
- T representa -OH, -OP o -V-W-P';
- 50 P representa un grupo alilo, un grupo bencilo, un grupo metoximetilo o un grupo t-butilo;
- V representa un grupo metileno, -NH-, -O-, -S- o -S(=O)-;
- 55 W representa {un grupo alquileo C_1-C_{10} , un grupo alquenileno C_2-C_6 o un grupo alquinileno C_2-C_6 } cuyos 1 ó 2 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo fenilo} o {un grupo cicloalquileo C_3-C_7 , un grupo cicloalquenileno C_3-C_7 o un grupo arileno C_6-C_{10} } cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo fenilo}; y
- P' representa un grupo alquilo C_1-C_4 , un grupo alilo, un grupo bencilo o un grupo metoximetilo.
- 60 [23] Un derivado de carbazol más preferible, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable entre aquellos representados por la fórmula general (I'') es el derivado de carbazol, su solvato; o su sal farmacéuticamente aceptable tal como se describió en el punto [19] antes mencionado, en donde en la fórmula (I''):

- 5 el anillo A representa {un grupo fenilo, un grupo 1-naftilo o un grupo 2-naftilo} cuyos 1 ó 2 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄} o representa {un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isooxazoilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo piranilo o un grupo piridilo} cuyos 1 ó 2 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄};
- 10 X e Y representan cualquiera de: (i) X que representa -O- e Y que representa =N-, (ii) X que representa =N- e Y que representa -O- o -S- y (iii) X- representando -S- e Y que representa =N-;
- 15 a y b pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo alquileo C₁-C₄;
- Z representa -NH-, -O-, -S- o -S(=O)-;
- R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄;
- R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo alquil C₁-C₄-tio;
- T representa -OH, -OP o -V-W-P';
- 20 P representa un grupo alilo, un grupo bencilo, un grupo metoximetilo o un grupo t-butilo;
- V representa -NH-, -O-, -S- o -S(=O)-;
- 25 W representa {un grupo alquileo C₁-C₁₀, un grupo alqueniлено C₂-C₆ o un grupo alquinileno C₂-C₆} cuyos 1 ó 2 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo fenilo} o {un grupo cicloalquileo C₃-C₇, un grupo cicloalqueniлено C₃-C₇ o un grupo arileno C₆-C₁₀} cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo fenilo}; y
- 30 P' representa un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alilo, un grupo bencilo o un grupo metoximetilo.
- 35 Los compuestos de la presente invención muestran un efecto inhibidor extremadamente excelente o un efecto inhibidor parcial (o efecto agonista parcial) contra el PPAR γ . Además, los compuestos de la presente invención incluyen unos que muestran un efecto agonista de PPAR α . De hecho, los compuestos de la presente invención se pueden describir como compuestos que tienen una actividad moduladora de PPAR. Por ello, los compuestos de la presente invención se pueden usar para regular el PPAR, de modo que sean efectivos para la prevención y/o la terapia de los trastornos implicados con el PPAR. Específicamente, los compuestos de la presente invención son efectivos para la prevención y/o la terapia de síndrome metabólico. Además, las composiciones médicas o medicinas de la presente invención que incluyen los compuestos de la presente invención como ingredientes activos tienen un efecto de reducción del peso de los tejidos adiposos, efecto hipoglucemiante y efecto hipolipidemiante, de modo que
- 40 son efectivos como agentes terapéuticos y/o agentes preventivos para diversos trastornos tales como hígado graso, anomalía metabólica lipídica, obesidad, adiposidad visceral, diabetes, hiperlipemia, tolerancia alterada a la glucosa, hipertensión, enfermedad de hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica.
- 45 De acuerdo con la presente invención, se pueden proporcionar nuevos compuestos intermediarios para la preparación de los compuestos de la presente invención.
- Mejor modo de llevar a cabo la invención
(1. Derivados de carbazol, sus solvatos o sus sales farmacéuticamente aceptables)
- 50 De ahora en más en la presente, se describirán los derivados de carbazol, sus solvatos o sus sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención (que se pueden mencionar como "los compuestos de la presente invención"). El derivado de carbazol de la presente invención está representado por la siguiente fórmula general (I):



En la fórmula (I),

5 un anillo A representa un grupo arilo C₆-C₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados de un grupo A de grupos sustituyentes o un grupo heterocíclico aromático de 5 a 7 miembros que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo A de grupos sustituyentes;

X representa =N-, =CH-, -O- o -S-;

10 Y representa =N-, -O- o -S-;

15 a y b pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo alquileo C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquenileno C₂-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes o un grupo alquinileno C₂-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes;

V y Z pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo metileno, =N-, -NH-, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -C(=O)-, -C(=O)NH- o -NHC(=O)-;

20 W representa un grupo alquileo C₁-C₁₀ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes; un grupo alquenileno C₂-C₁₀ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquinileno C₂-C₁₀ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo hidrocarbonado cicloalifático C₃-C₇ que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo A de grupos sustituyentes o un grupo arileno C₆-C₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo A de grupos sustituyentes;

30 R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquenilo C₂-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquinilo C₂-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes o un grupo alcoxi C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes;

35 R² representa, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquenilo C₂-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquinilo C₂-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alcoxi C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes o un grupo alquil C₁-C₄-tio que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes;

40 R³ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, -C(=O)R⁴ (R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alcoxi C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes o un grupo alquil C₁-C₄-tio que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes) o -C(=O)NR⁵R⁶ (R⁵ y R⁶ pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alcoxi C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquil C₁-C₄-sulfonilo que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes o un grupo aril C₆-C₁₂-sulfonilo que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes),

50 el grupo A de grupos sustituyentes representa un grupo que incluye:

- halógeno;
- un grupo hidroxilo;
- 5 un grupo carboxilo;
- un grupo ciano;
- 10 un grupo alquilo C₁-C₆ cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamilo;
- un grupo alqueno C₂-C₆ cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamilo;
- 15 un grupo alquino C₂-C₆ cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamilo;
- un grupo alcoxi C₁-C₆ cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamilo;
- 20 un grupo alquil C₁-C₆-tio cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamilo;
- 25 un grupo hidrocarbonado cicloalifático C₃-C₇ cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamilo;
- un grupo aralquilo C₇-C₁₆ cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamilo;
- 30 un grupo carbamilo que puede estar monosustituido o disustituido con un grupo sustituyente seleccionado de un grupo alcoxi C₁-C₄-carbonilo, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alquil C₁-C₄-sulfonilo y un grupo aril C₆-C₁₀-sulfonilo;
- un grupo arilo C₆-C₁₀ cuyos 1 a 33 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamilo; y
- 35 un grupo heterocíclico aromático de 5 a 7 miembros cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamilo. Se ha de notar que el derivado de carbazol representado por la fórmula (I) es, con preferencia, el derivado de carbazol representado por la fórmula (I') antes mencionada.
- 40 En la presente memoria descriptiva, "C_m-C_n" implica que la cantidad de carbonos es cualquier número de m a n.
- El "grupo arilo" es un grupo univalente derivado de un hidrocarburo aromático por eliminación de un átomo de hidrógeno unido al anillo. Como el grupo arilo C₆-C₁₀, se pueden mencionar un grupo fenilo, un grupo indenilo, un grupo 1-naftilo y un grupo 2-naftilo.
- 45 El "grupo heterocíclico aromático" es un grupo heterocíclico que tiene dentro del anillo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un grupo que incluye un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre. Como el grupo heterocíclico aromático de 5 a 7 miembros, se pueden mencionar un grupo heterocíclico aromático de 5 miembros tales como furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, triazolilo o tiadiazolilo; un grupo heterocíclico aromático de 6 miembros tales como piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo; o un grupo heterocíclico aromático de 7 miembros tales como azepinilo. Como el grupo heterocíclico aromático, se prefieren el grupo heterocíclico aromático de 5 miembros o el grupo heterocíclico aromático de 6 miembros.
- 50 El "grupo alqueno" es un grupo bivalente derivado por eliminación de dos átomos de hidrógeno de un hidrocarburo alifático de cadena lineal o de cadena ramificada. Como el grupo alqueno C₁-C₁₀, se pueden mencionar un grupo metileno, un grupo metilmetileno, un grupo etileno, un grupo propileno, un grupo trimetileno, un grupo 1-metilmetileno, un grupo tetrametileno, un grupo 1-metiltrimetileno, un grupo 2-metiltrimetileno, un grupo 3-metiltrimetileno, un grupo 1-metilpropileno, un grupo 1,1-dimetilmetileno, un grupo pentametileno, un grupo 1-metiltetrametileno, un grupo 2-metiltetrametileno, un grupo 3-metiltetrametileno, un grupo 4-metiltetrametileno, un grupo 1,1-dimetiltrimetileno, un grupo 2,2-dimetiltrimetileno, un grupo 3,3-dimetiltrimetileno, un grupo hexametileno, un grupo 1-metilpentametileno, un grupo 2-metilpentametileno, un grupo 3-metilpentametileno, un grupo 4-metilpentametileno, un grupo 5-metilpentametileno, un grupo 1,1-dimetiltetrametileno,
- 60

- 5 un grupo 2,2-dimetiltetrametileno, un grupo 3,3-dimetiltetrametileno, un grupo 4,4-dimetiltetrametileno, un grupo heptametileno, un grupo 1-metilhexametileno, un grupo 2-metilhexametileno, un grupo 5-metilhexametileno, un grupo 3-etilpentametileno, un grupo octametileno, un grupo 2-metilheptametileno, un grupo 5-metilheptametileno, un grupo 2-etilhexametileno, un grupo 2-etil-3-metilpentametileno y un grupo 3-etil-2-metilpentametileno. Como el grupo alquileo, se prefiere el grupo alquileo C₁-C₄ y se prefiere más el grupo alquileo C₁-C₂.
- 10 El "grupo alquenileno" es un grupo bivalente derivado de eliminación de dos átomos de hidrógeno de un hidrocarburo alifático de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un enlace doble. Como el grupo alquenileno C₂-C₁₀, se pueden mencionar un grupo etenileno, un grupo 1-propenileno, un grupo 2-propenileno, un grupo 2-metil-1-propenileno, un grupo 1-butenileno, un grupo 2-butenileno, un grupo 3-butenileno, un grupo 3-metil-2-butenileno, un grupo 1-pentenileno, un grupo 2-pentenileno, un grupo 3-pentenileno, un grupo 4-pentenileno y un grupo 1-hexenileno.
- 15 El "grupo alquinileno" es un grupo bivalente derivado de eliminación de dos átomos de hidrógeno de un hidrocarburo alifático de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un enlace triple. Como el grupo alquinileno C₂-C₁₀, se pueden mencionar un grupo etinileno, un grupo 1-propinileno, un grupo 2-propinileno, un grupo 2-metil-1-propinileno, un grupo 1-butinileno, un grupo 2-butinileno, un grupo 3-butinileno, un grupo 3-metil-2-butinileno, un grupo 1-pentinileno, un grupo 2-pentinileno, un grupo 3-pentinileno, un grupo 4-pentinileno y un grupo 1-hexinileno.
- 20 El "grupo hidrocarbonado cicloalifático" significa un grupo hidrocarbonado cicloalifático saturado o insaturado. Como el grupo hidrocarbonado cicloalifático C₃-C₇, se pueden mencionar un grupo cicloalquilo tales como un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexilo y un grupo ciclopentilo; o un grupo cicloalquenilo tales como un grupo 2-ciclopenten-1-ilo, un grupo 2-ciclohexen-1-ilo y un grupo 3-ciclohexen-1-ilo.
- 25 El "grupo arileno" es un grupo bivalente derivado de un hidrocarburo aromático por eliminación de dos átomos de hidrógeno unido al anillo. Como un anillo que comprende un grupo arileno C₆-C₁₀, se pueden mencionar un anillo benceno o un anillo naftaleno.
- 30 El "grupo alquilo" es un grupo univalente derivado de eliminación de un átomo de hidrógeno de un hidrocarburo alifático de cadena lineal o de cadena ramificada. Como el grupo alquilo C₁-C₆, se pueden mencionar un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo hexilo y un grupo isohexilo. Como el grupo alquilo C₁-C₄, se pueden mencionar un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo y un grupo terc-butilo.
- 35 El "grupo alquenilo" es un grupo univalente derivado de por eliminación de un átomo de hidrógeno de un hidrocarburo alifático de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un enlace doble. Como el grupo alquenilo C₂-C₆, se pueden mencionar un grupo etenilo, un grupo 1-propenilo, un grupo 2-propenilo, un grupo 2-metil-1-propenilo, un grupo 1-butenilo, un grupo 2-butenilo, un grupo 3-butenilo, un grupo 3-metil-2-butenilo, un grupo 1-pentenilo, un grupo 2-pentenilo, un grupo 3-pentenilo, un grupo 4-pentenilo y un grupo 1-hexenilo. Como el grupo alquenilo C₂-C₄, se pueden mencionar un grupo etenilo, un grupo 1-propenilo, un grupo 2-propenilo, un grupo 2-metil-1-propenilo, un grupo 1-butenilo, un grupo 2-butenilo y un grupo 3-butenilo.
- 40 El "grupo alquinilo" es un grupo univalente derivado de eliminación de un átomo de hidrógeno de un hidrocarburo alifático de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un enlace triple. Como el grupo alquinilo C₂-C₆, se pueden mencionar un grupo etinilo, un grupo 1-propinilo, un grupo 2-propinilo, un grupo 2-metil-1-propinilo, un grupo 1-butinilo, un grupo 2-butinilo, un grupo 3-butinilo, un grupo 3-metil-2-butinilo, un grupo 1-pentinilo, un grupo 2-pentinilo, un grupo 3-pentinilo, un grupo 4-pentinilo y un grupo 1-hexinilo. Como el grupo alquinilo C₂-C₄, se pueden mencionar un grupo etinilo, un grupo 1-propinilo, un grupo 2-propinilo, un grupo 2-metil-1-propinilo, un grupo 1-butinilo, un grupo 2-butinilo y un grupo 3-butinilo.
- 45 El "grupo alcoxi" es un grupo univalente derivado de eliminación de un átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo de alcoholes de cadena lineal o ramificada. Como el grupo alcoxi C₁-C₆, se pueden mencionar un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi; un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo terc-butoxi, un grupo pentoxi, un grupo isopentoxi, un grupo 2-metilbutoxi, un grupo neopentoxi, un grupo 1-etilpropoxi, un grupo hexiloxi, un grupo 4-metilpentoxi, un grupo 3-metilpentoxi, un grupo 2-metilpentoxi, un grupo 3,3-dimetilbutoxi, un grupo 2,2-dimetilbutoxi, un grupo 1,1-dimetilbutoxi, un grupo 1,2-dimetilbutoxi, un grupo 1,3-dimetilbutoxi, un grupo 2,3-dimetilbutoxi o un grupo 2-etilbutoxi. Como el grupo alcoxi C₁-C₄, se pueden mencionar un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi y un grupo terc-butoxi.
- 60 El "grupo alquiltio" es un grupo que tiene azufre sustituido con oxígeno del grupo alcoxi. Como el grupo alquil C₁-C₆-tio, se pueden mencionar un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo propiltio, un grupo isopropiltio, un grupo butiltio, un grupo isobutiltio, un grupo sec-butiltio, un grupo terc-butiltio, un grupo pentiltio, un grupo isopentiltio, un grupo 2-

metilbutiltio, un grupo neopentiltio, un grupo 4-metilpentiltio, un grupo 3-metilpentiltio, un grupo 2-metilpentiltio, un grupo 3,3-dimetilbutiltio, un grupo 2,2-dimetilbutiltio, un grupo 1,1-dimetilbutiltio, un grupo 1,2-dimetilbutiltio, un grupo 1,3-dimetilbutiltio, un grupo 2,3-dimetilbutiltio o un grupo 2-etilbutiltio. Como el grupo alquil C₁-C₄-tio, se pueden mencionar un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo propiltio, un grupo isopropiltio, un grupo butiltio, un grupo isobutiltio, un grupo sec-butiltio y un grupo terc-butiltio.

El "grupo alquilsulfonilo" es un grupo univalente que tiene un átomo de hidrógeno del grupo alquilo sustituido con un grupo sulfonilo. Como el grupo alquil C₁-C₄-sulfonilo, se pueden mencionar un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo, un grupo isopropilsulfonilo, un grupo butilsulfonilo, un grupo isobutilsulfonilo, un grupo sec-butilsulfonilo y un grupo terc-butilsulfonilo.

El "grupo arilsulfonilo" es un grupo univalente que tiene un átomo de hidrógeno del grupo arilo sustituido con un grupo sulfonilo. Como el aril C₆-C₁₂-sulfonilo, se pueden mencionar un grupo fenilsulfonilo, un grupo indenilsulfonilo, un grupo 1-naftilsulfonilo, un grupo 2-naftilsulfonilo, y similares.

Como el halógeno, se pueden mencionar flúor, cloro, bromo y yodo.

El "grupo haloalquilo" es un grupo univalente que tiene uno o varios átomos de hidrógeno del grupo alquilo sustituido con un átomo de halógeno. Como el grupo haloalquilo C₁-C₆, se pueden mencionar un grupo trifluorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo diclorometilo, un grupo dibromometilo, un grupo fluorometilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 2,2,2-tricloroetilo, un grupo 2-bromoetilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2-yodoetilo, un grupo 3-cloropropilo, un grupo 4-fluorobutilo, un grupo 6-yodohexilo y un grupo 2,2-dibromoetilo.

El "grupo aralquilo" es un grupo univalente que tiene un átomo de hidrógeno del grupo alquilo sustituido con un grupo arilo. Como el grupo aralquilo C₇-C₁₆, se pueden mencionar un grupo bencilo, un grupo naftilmetilo, un grupo indenilmetilo, un grupo 1-fenetilo, un grupo 2-fenetilo, un grupo 1-naftiletilo, un grupo 2-naftiletilo, un grupo 1-fenilpropilo, un grupo 2-fenilpropilo, un grupo 3-fenilpropilo, un grupo 1-naftilpropilo, un grupo 2-naftilpropilo, un grupo 3-naftilpropilo, un grupo 1-fenilbutilo, un grupo 2-fenilbutilo, un grupo 3-fenilbutilo, un grupo 4-fenilbutilo, un grupo 1-naftilbutilo, un grupo 2-naftilbutilo, un grupo 3-naftilbutilo, un grupo 4-naftilbutilo, un grupo 5-fenilpentilo, un grupo 5-naftilpentilo, un grupo 6-fenihexilo y un grupo 6-naftilhexilo.

El "grupo alcoxicarbonilo" es un grupo que tiene un grupo carbonilo ligado a un grupo alcoxi. Como el grupo alcoxi C₁-C₄-carbonilo, se pueden mencionar un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propoxicarbonilo, un grupo isopropoxicarbonilo, un grupo butoxicarbonilo, un grupo isobutoxicarbonilo, un grupo sec-butoxicarbonilo y un grupo terc-butoxicarbonilo.

El "grupo acilo alifático" implica un grupo representado por (R-CO-) que tiene un átomo de hidrógeno eliminado de un grupo aldehído. Como el grupo acilo C₁-C₄ alifático, se pueden mencionar un grupo alcanilo tales como formilo, acetilo, propionilo, butirilo o isobutirilo; un grupo haluro de alquilcarbonilo tales como cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo o trifluoroacetilo; un grupo alcoxialquilcarbonilo inferior tales como metoxiacetilo; y un grupo alquilcarbonilo insaturado tales como acrililo, propiolilo o metacrililo.

El "grupo acilo aromático" implica un grupo que tiene un grupo carbonilo ligado al aromático. El grupo acilo C₇-C₁₁ aromático implica un grupo que tiene el grupo aromático C₇-C₁₁ y un grupo carbonilo ligados. Como el grupo acilo aromático, se pueden mencionar un grupo arilcarbonilo tales como benzoilo, α-naftoilo o β-naftoilo; un grupo haluro de arilcarbonilo tales como 2-bromobenzoilo o 4-clorobenzoilo; un grupo arilcarbonilo alquilado inferior tales como 2,4,6-trimetilbenzoilo o 4-toluóilo; un grupo arilcarbonilo alcoxlado inferior tal como 4-anisoilo; un grupo arilcarbonilo nitrado tales como 4-nitrobenzoilo o 2-nitrobenzoilo; un grupo arilcarbonilo alcoxicarbonilado tales como 2-(metoxicarbonil)benzoilo; o un grupo arilcarbonilo arilado tal como 4-fenilbenzoilo.

De ahora en más en la presente, se describirá cada uno de los grupos sustituyentes usados para las fórmulas generales. El anillo A representa un grupo arilo C₆-C₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo A de grupos sustituyentes o un grupo heterocíclico aromático de 5 a 7 miembros que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo A de grupos sustituyentes. El grupo A de grupos sustituyentes y otros preferidos entre el grupo A de grupos sustituyentes se describirán más abajo. El anillo A representa con preferencia {un grupo fenilo, un grupo indenilo, un grupo 1-naftilo; o un grupo 2-naftilo} que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo A de grupos sustituyentes o {un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isooxazoilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo 1,2,3-oxadiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo piranilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo o un grupo azepinilo} que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo A de grupos sustituyentes; el anillo A representa con mayor preferencia {un grupo fenilo, un grupo 1-naftilo o un grupo 2-naftilo} cuyos 1 ó 2 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄} o representa {un grupo furilo, un grupo tienilo, un

grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isooxazoilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo piranilo o un grupo piridilo} cuyos 1 ó 2 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄}; y el anillo A representa con mayor preferencia un grupo fenilo, un grupo 2-furilo, un grupo 2-tienilo o un grupo 4-piridilo.

X representa =N-, =CH-, -O- o -S-; con preferencia, representa =N-, -O- o -S-; y con mayor preferencia, representa -O-. Y representa =N-, -O- o -S-; y con preferencia, representa =N-. Como la combinación de X e Y; se puede mencionar (i) X que representa -O- e Y que representa =N-, (ii) X que representa =N- e Y que representa -O- o -S- o (iii) X que representa -S- e Y que representa =N-, prefiriendo (i) X que representa -O- e Y que representa =N-.

Los grupos ligadores a y b pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo alquileo C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquenileno C₂-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes o un grupo alquinileno C₂-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes; a y b, con preferencia, pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo alquileo C₁-C₄ cuyos 1 ó 2 hidrógenos están sustituidos con {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄}; a y b, con mayor preferencia, pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo alquileo C₁-C₄; y a y b, con mayor preferencia aún, representan un grupo metileno.

V representa un grupo metileno, =N-, -NH-, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -C(=O)-, -C(=O)NH- o -NHC(=O)-; con mayor preferencia, representa =N-, -NH-, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -C(=O)-, -C(=O)NH- o -NHC(=O)-; con mayor preferencia aún, representa -NH-, -O-, -S-, -S(=O)- o -C(=O)-; y con preferencia especial, representa -O-.

Z representa un grupo metileno, =N-, -NH-, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -C(=O)-, -C(=O)NH- o -NHC(=O)-; con mayor preferencia, representa =N-, -NH-, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -C(=O)-, -C(=O)NH- o -NHC(=O)-; con mayor preferencia aún, representa -NH-, -O-, -S-, -S(=O)- o -C(=O)-; y con preferencia especial, representa -O-.

W representa un grupo alquileo C₁-C₁₀ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquenileno C₂-C₁₀ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquinileno C₂-C₁₀ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo hidrocarbonado cicloalifático C₃-C₇ que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo A de grupos sustituyentes o un grupo arileno C₆-C₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo A de grupos sustituyentes. W, con preferencia, representa un grupo alquileo C₂-C₆ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo alquenileno C₂-C₆ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado de un grupo B de grupos sustituyentes, un grupo alquinileno C₁-C₁₀ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo cicloalquileo C₃-C₇ que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo cicloalquenileno C₃-C₇ que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo arileno C₅-C₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo B de grupos sustituyentes, donde el grupo B de grupos sustituyentes representa un grupo que incluye halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquil C₁-C₆-tio, un grupo halogenoalquilo C₁-C₆ y un grupo arilo C₆-C₁₀. W, con mayor preferencia, representa {un grupo alquileo C₁-C₁₀, un grupo alquenileno C₂-C₆ o un grupo alquinileno C₂-C₆} cuyos 1 ó 2 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo fenilo} o {un grupo cicloalquileo C₃-C₇, un grupo cicloalquenileno C₃-C₇ o un grupo arileno C₆-C₁₀} cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo fenilo}; y con mayor preferencia aún, representa un grupo alquileo C₁-C₁₀ cuyos 1 ó 2 hidrógenos pueden estar sustituidos por un grupo fenilo o un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo 1,2-fenileno o un grupo 1,3-ciclohexilo. W, con mayor preferencia, representa un grupo alquileo C₁-C₄ cuyos 1 ó 2 hidrógenos pueden estar sustituidos por un grupo alquilo C₁-C₄. W, con preferencia especial, representa un grupo metileno, un grupo metilmetileno, un grupo dimetilmetileno, un grupo etilmetileno, un grupo isopropilmetileno; un grupo etileno, un grupo metiletileno o un grupo isopropiletileno.

R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquenilo C₂-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquinilo C₂-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes o un grupo alcoxi C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes; con preferencia, representa un grupo alquilo C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄} o un grupo alcoxi C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄}; con mayor preferencia, representa un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄; y con mayor preferencia aún, representa un grupo metilo.

R² representa, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquenilo C₂-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquinilo C₂-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado

- del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alcoxi C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes o un grupo alquil C₁-C₄-tio que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes; con mayor preferencia, representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por un grupo sustituyente seleccionado de un grupo C de grupos sustituyentes, un grupo alcoxi C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por un grupo sustituyente seleccionado del grupo C de grupos sustituyentes o un grupo alquil C₁-C₄-tio cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por un grupo sustituyente seleccionado del grupo C de grupos sustituyentes, donde el grupo C de grupos sustituyentes representa un grupo que incluye halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ y un grupo haloalquilo C₁-C₄; con mayor preferencia, representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄}, un grupo alcoxi C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄} o un grupo alquil C₁-C₄-tio cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄}; con mayor preferencia aún, representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo alquil C₁-C₄-tio; y con preferencia especial, representa un grupo metoxi.
- R³ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, -C(=O)R⁴ o -C(=O)NR⁵R⁶; con preferencia, representa un grupo hidroxilo o -C(=O)R⁴; y con mayor preferencia, representa un grupo carboxilo.
- En el -C(=O)R⁴ antes mencionado, R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alcoxi C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes o un grupo alquil C₁-C₄-tio que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes; con preferencia, representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄}, un grupo alcoxi C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄}; con mayor preferencia, representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄}; y con preferencia especial, representa un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C₁-C₄.
- En el -C(=O)NR⁵R⁶ antes mencionado, R⁵ y R⁶ pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alcoxi C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquil C₁-C₄-sulfonilo que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes o un grupo aril C₆-C₁₂-sulfonilo que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes; con preferencia, representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄, un grupo alquil C₁-C₄-sulfonilo o un grupo aril C₆-C₁₂-sulfonilo; y con mayor preferencia, representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄.
- El grupo A de grupos sustituyentes representa un grupo que incluye: halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo carboxilo; un grupo ciano; un grupo alquilo C₁-C₆ cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamoilo; un grupo alqueno C₂-C₆ cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamoilo; un grupo alqueno C₂-C₆ cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamoilo; un grupo alquilo C₁-C₆ cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamoilo; un grupo alquil C₁-C₆-tio cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamoilo; un grupo hidrocarbonado cicloalifático C₃-C₇ cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamoilo; un grupo aralquilo C₇-C₁₆ cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamoilo; un grupo carbamoilo que puede estar monosustituido o disustituido con un grupo sustituyente seleccionado de un grupo alcoxi C₁-C₄-carbonilo, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alquil C₁-C₄-sulfonilo y un grupo aril C₆-C₁₀-sulfonilo; un grupo arilo C₆-C₁₀ cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamoilo; y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 7 miembros cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamoilo; con preferencia, representa un grupo que incluye: halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo carboxilo; un grupo ciano; halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₆; un grupo alqueno C₂-C₆; un grupo alqueno C₂-C₆; un grupo alquilo C₁-C₆; un grupo alquil C₁-C₆-tio; un grupo hidrocarbonado cicloalifático C₃-C₇; un grupo aralquilo C₇-C₁₆; un grupo alcoxi C₁-C₄-carbonilo, un grupo carbamoilo; un grupo arilo C₆-C₁₀; y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 7 miembros; con mayor preferencia, representa un grupo (grupo B de grupos sustituyentes) incluyendo halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquil C₁-C₆-tio, un grupo haloalquilo C₁-C₆ y un grupo arilo C₆-C₁₀; y con mayor preferencia aún, representa un grupo (grupo C de grupos sustituyentes) incluyendo halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ y un grupo haloalquilo C₁-C₄.

P representa un grupo alquilo C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo acilo C₁-C₄ alifático que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes o un grupo acilo aromático C₇-C₁₁ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes; con preferencia, representa un grupo alquilo C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo acilo C₁-C₄ alifático que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo B de grupos sustituyentes o un grupo acilo C₇-C₁₁ aromático que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo B de grupos sustituyentes; con mayor preferencia, representa un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo acilo C₁-C₄ alifático o un grupo acilo aromático C₇-C₁₁; y con mayor preferencia aún, representa un grupo alilo, un grupo bencilo, un grupo metoximetilo o un grupo t-butilo.

P' representa un grupo alquilo C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo acilo alifático C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes o un grupo acilo C₇-C₁₁ aromático que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes; con preferencia, representa un grupo alquilo C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo acilo alifático C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo B de grupos sustituyentes o un grupo acilo C₇-C₁₁ aromático que puede tener un grupo sustituyente seleccionado de un grupo B; y con mayor preferencia, representa un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo acilo C₁-C₄ alifático o un grupo acilo C₇-C₁₁ aromático; y con mayor preferencia, representa un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alquilo, un grupo bencilo o un grupo metoximetilo.

"Su solvato" implica un solvato del derivado de carbazol. Como un solvato, se puede mencionar un hidrato. Además, dejándolo en la atmósfera o recristalizado, los compuestos de la presente invención pueden absorber humedad, pueden haber absorbido agua unidos o pueden convertirse en un hidrato. Incluso cuando estos solvatos se forman, se incluyen en "su solvato":

"Su sal en "su sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal del derivado de carbazol (I). Se ha de notar que en la presente memoria descriptiva, "farmacéuticamente aceptable" implica inocuo para el receptor. El derivado de carbazol (I) de la presente invención se puede formar en una sal por medio de un método ordinario o por un método que se describirá más adelante. Como su sal, se pueden mencionar, por Ejemplo, sal de metal alcalino tales como sal de sodio, sal de potasio y sal de litio; sal de metal alcalino tales como sal de calcio y sal de magnesio; sal de metal tales como sal de aluminio, sal de hierro, sal de zinc, sal de cobre, sal de níquel y sal de cobalto; sal de inorgánica tales como sal de amonio; sal de amina tales como sal orgánica tales como sal de t-octilamina, sal de dibencilamina, sal de morfolina, sal de glucosamina, sal de fenilglicinalquiléster, sal de etilendiamina, sal de N-metilglucamina, sal de guanidina, sal de dietilamina, sal de trietilamina, sal de dicitlohexilamina, sal de N,N'-dibenciletildiamina, sal de cloroprocaina, sal de procaina, sal de dietanolamina, sal de N-bencil-N-fenetilamina, sal de piperazina, sal de tetrametilamonio y sal de tris(hidroximetil)aminometano; sal de ácido hidrohálico tales como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido yodhídrico; sal de ácido inorgánico tales como sal de nitrato, sal de perclorato, sal de sulfato y sal de ácido fosfórico o ácido alcansulfónico inferior tales como ácido metansulfónico, ácido trifluorometansulfónico y ácido etansulfónico; sal de ácido arilsulfónico tales como ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, y similares; sal de aminoácido tales como ácido glutámico y ácido aspártico; ácido orgánico de sal de ácido carboxílico tales como ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido oxálico y ácido maleico; y sal de aminoácido tales como sal de ácido de ornitina, glutamato y aspartato. Entre ellos, se prefiere la sal de metal alcalino, mientras que se prefiere más la sal de sodio.

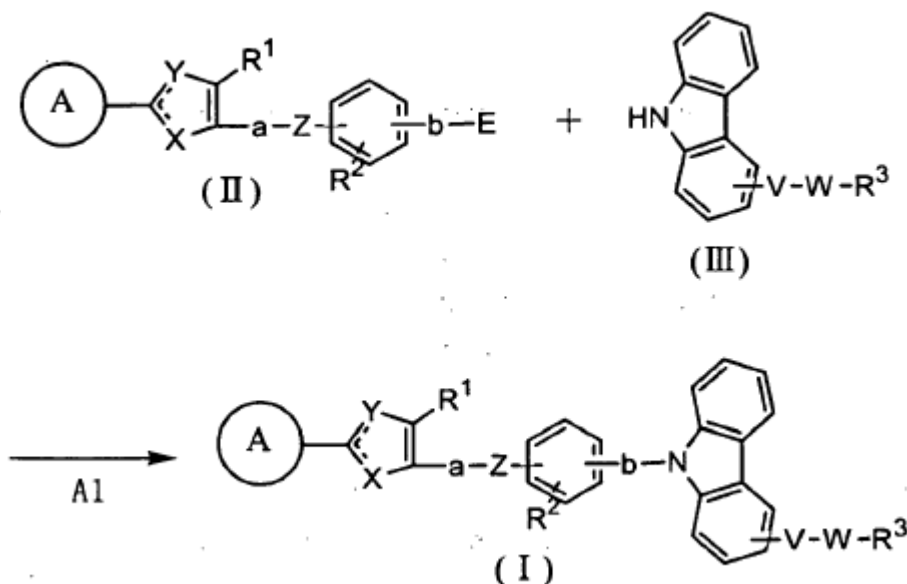
En los compuestos de la presente invención, se incluyen diversos isómeros. Por Ejemplo, el derivado de carbazol (I) de la fórmula general (I) antes mencionada incluye un carbón asimétrico y, como hay casos en los que un carbón asimétrico está presente en el grupo sustituyente, se incluye el isómero óptico. Para los compuestos de la presente invención, existen los estereoisómeros de una configuración R y una configuración S. Los compuestos de la presente invención incluyen compuestos que incluyen cada uno de los estereoisómeros o que incluyen los estereoisómeros por proporción arbitraria. Estos estereoisómeros se pueden preparar usando ingredientes ópticamente activos para sintetizar los compuestos de la presente invención o resolviendo ópticamente los compuestos preparados de la presente invención tal como se desea, usando un método de resolución óptica normal o un método de separación. Más específicamente, la resolución óptica se puede llevar a cabo mediante métodos revelados en los Ejemplos que se describirán más abajo. Más aún, pueden estar presentes isómeros geométricos tales como las formas cis y las formas trans en los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención incluyen compuestos que incluyen cada uno de los isómeros geométricos o que incluyen los isómeros geométricos por proporción arbitraria.

(2. Método para la preparación de los compuestos de la presente invención)

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula general (I) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente método A y método B, por Ejemplo:

(2.1. Método para la preparación de los compuestos de la presente invención -Método A)

De ahora en adelante en la presente, se describirá un Ejemplo (método A) del método para la preparación de los compuestos de la presente invención representado por la fórmula general (I). El método A incluye procesos mostrados en el siguiente diagrama de procesos:



5 En las fórmulas antes mencionadas, A, V, W, X, Y, Z, a, b, R¹, R² y R³ representan, respectivamente, una definición sinónima con las mencionadas con anterioridad. E representa un grupo saliente. Como un Ejemplo de E, se pueden mencionar un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno u -OSO₂R⁷ (R⁷ es un grupo metilo, un grupo trifluorometilo, un grupo fenilo, un grupo toliilo o un grupo nitrofenilo). Como un E más específico, se pueden mencionar un átomo de cloro o un átomo de bromo.

15 Tal como se describió con anterioridad, el método A es un método para la preparación del compuesto (I) a partir del compuesto representado por la fórmula general (II) y el derivado de carbazol representado por la fórmula general (III). El proceso A1 se puede efectuar de acuerdo con un método llevado a cabo de forma constante en el campo de las síntesis orgánicas, y similares. El proceso A1 se lleva a cabo en general en un disolvente inerte. El proceso A1 se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador. El proceso A1 se puede llevar a cabo en presencia de una base. En tal caso, el compuesto (II) se debe disolver en un disolvente inerte, una base se puede añadir bajo agitación o sin agitación y luego el compuesto (III) se puede añadir bajo agitación o sin agitación.

20 El compuesto representado por la fórmula general (II) se puede preparar de acuerdo con un método de producción conocido en general tales como uno descrito en el documento WO 01/38325 o un método de producción o similares que se describirá más abajo. Además, el compuesto representado por la fórmula general (III) se puede preparar de acuerdo con un método de producción conocido en general tales como uno descrito por el documento DE2243574 o un método de producción o similares que se describirán más abajo.

25 Los disolventes inertes usados para el proceso A1 no están limitados específicamente siempre y cuando sean inactivos contra la reacción antes mencionada. Como tales disolventes inertes, se pueden mencionar éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo y diclorometano; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido. Se pueden usar solos o como una mezcla de dos o más tipos en proporciones apropiadas. Entre estos disolventes inertes, se prefieren las amidas tales como la N,N-dimetilformamida.

35 Como las bases usadas para el proceso A1, se pueden mencionar hidróxido de metal alcalino tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; sal de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio; hidruro metálico tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; alcóxido metálico tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio y terc-butóxido de potasio; o sal orgánica de metal alcalino tales como LDA, NaHMDS, KHMDS, LiHMDS. Específicamente cuando E en la fórmula es un átomo de halógeno, son preferidos entre estas bases hidróxido de metal alcalino, hidruro metálico o alcóxido metálico. Como la cantidad de la base, se pueden mencionar 1-5 peso en equivalentes molares para el compuesto (III).

Si bien la temperatura de reacción en el proceso A1 se puede ajustar de acuerdo con el ingrediente, el disolvente, la base, y similares en el proceso A1, es usualmente de -40 °C a 150 °C y con preferencia, de -10 °C a 120 °C. La temperatura de reacción en el proceso A1 puede ser de 10 °C a 50 °C.

5 Si bien el tiempo de reacción en el proceso A1 se puede ajustar de acuerdo con el ingrediente, el disolvente, la base, y similares en el proceso A1, es usualmente de 0,5 horas a 24 horas y con preferencia, de 0,5 horas a 2 horas.

10 El compuesto (I) de la presente invención se prepara a partir de la mezcla de reacción después de completar el proceso A1 de acuerdo con un método generalmente usado en el campo de las síntesis orgánicas. Por Ejemplo, cuando el compuesto objeto es un precipitado insoluble, el compuesto objeto se puede preparar por filtración de la mezcla de reacción, seguido por lavado con un disolvente. Además, cuando el compuesto objeto no es un precipitado insoluble, el compuesto objeto se puede preparar usando líquidos no miscibles tales como disolvente orgánico y agua para separación, separando una capa orgánica que incluye el compuesto objeto, seguido de lavado con agua o similares y secado (extracción).

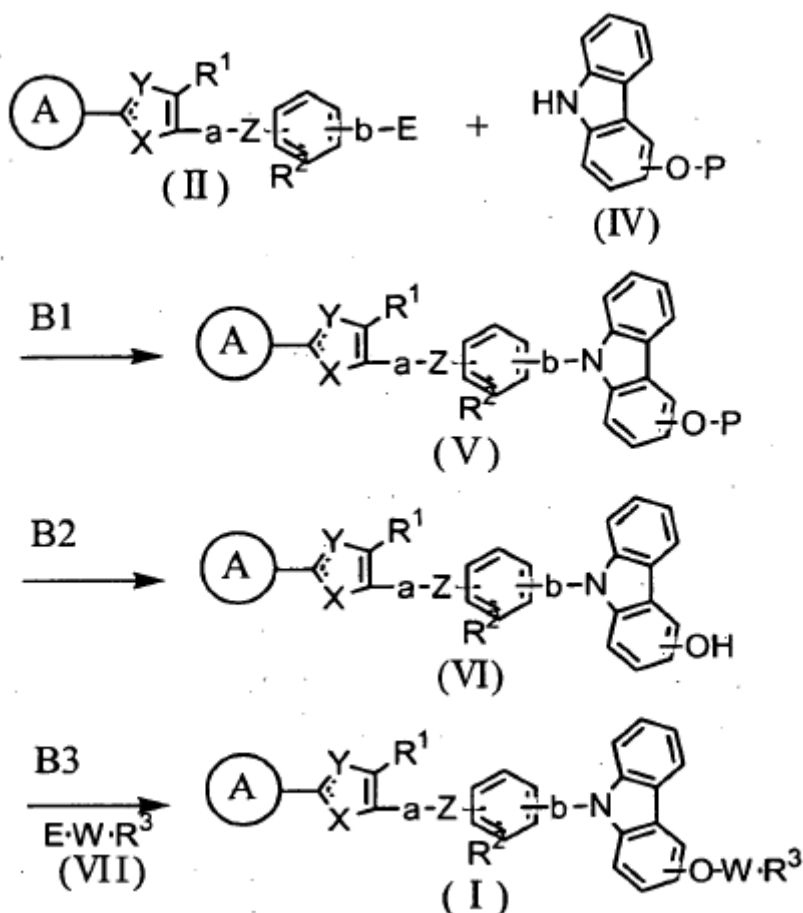
15 El compuesto objeto preparado se puede separar y/o purificar lo necesario. Para tal método de separación y/o refinamiento, se puede adoptar un método generalmente utilizado en el campo de las síntesis orgánicas. Como tal método de separación y/o refinamiento, se puede mencionar un método en el que la recristalización, la reprecipitación, la cromatografía, la elución por el eluyente, y similares se combinan arbitrariamente.

20 Se ha de notar que el compuesto (I) de la presente invención se puede extraer después de cambiar el grupo carboxilo al final en sales como metal alcalino.

25 Además, en el caso de que el compuesto (I) de la presente invención tenga isómeros ópticos, se pueden separar y/o sintetizar por medio de un método conocido en general. Por Ejemplo, un material ópticamente activo se puede preparar usando un intermediario ópticamente activo. Además, en el proceso final de la síntesis o similares, el material ópticamente activo se puede preparar usando una reacción asimétrica. Más aún, el material ópticamente activo se puede preparar llevando a cabo una resolución óptica con la mezcla de acuerdo con métodos usuales. Se ha de notar que el intermediario ópticamente activo antes mencionado se puede preparar utilizando síntesis quiral, reacción asimétrica o resolución óptica del mismo modo que el mencionado con anterioridad.

30 (2.2. Método para la preparación de los compuestos de la presente invención -Método B)

35 De ahora en más en la presente, se describirá un Ejemplo de un método (método B) para la preparación de los compuestos de la presente invención representados por la fórmula general (I) que es diferente del método antes mencionado. El método B incluye los procesos mostrados en el siguiente diagrama de proceso.



En las fórmulas antes mencionadas, A, W, X, Y, Z, b, R¹, R² y R³ representan, respectivamente, una definición sinónima a las mencionadas con anterioridad. Como un Ejemplo de E, se pueden mencionar un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno u -OSO₂R¹ (R¹ es un grupo metilo, un grupo trifluorometilo, un grupo fenilo o un grupo nitrofenilo). Como un E más específico, se pueden mencionar un átomo de cloro o un átomo de bromo. P representa un grupo protector. Como P, se pueden mencionar un grupo acilo C₁-C₄ alifático, un grupo acilo C₇-C₁₁ aromático o un grupo alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄. Como un P específico, se pueden mencionar un grupo alilo, un grupo bencilo, un grupo metoximetilo, un grupo terc-butilo o similares. Como un P más específico, se puede mencionar un grupo alilo.

Tal como se describió con anterioridad, el método B es un método para la preparación del compuesto (I) a partir del compuesto representado por la fórmula general (II) y el derivado de carbazol representado por la fórmula general (IV). El método B es un método de producción especialmente efectivo en el caso de que V sea O (átomo de oxígeno) en la fórmula general (I).
 (2.2.1. Proceso B1)

El proceso B 1 es un proceso para la preparación de un compuesto representado por la fórmula general (V) a partir del compuesto representado por la fórmula general (II) y el derivado de carbazol representado por la fórmula general (IV). El proceso B1 se puede efectuar de acuerdo con un método llevado a cabo de forma constante en el campo de las síntesis orgánicas, y similares. El proceso B 1 se lleva a cabo en general en un disolvente inerte. El proceso B1 se puede llevar a cabo en presencia de una base. En tal caso, el compuesto (II) se puede disolver en un disolvente inerte, una base se puede añadir bajo agitación o sin agitación y luego el compuesto (IV) se puede añadir bajo agitación o sin agitación.

Los disolventes inertes usados para el proceso B1 no están limitados específicamente siempre y cuando sean inactivos contra la reacción antes mencionada. Como tales disolventes inertes, se pueden mencionar alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo; y diclorometano; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido;

o agua. Estos disolventes inertes se pueden usar solos o como una mezcla de dos o más tipos. Entre estos disolventes inertes, se prefieren amidas.

5 Como las bases usadas para el proceso B1, se pueden mencionar hidróxido de metal alcalino tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; sal de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio; hidruro metálico tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; alcóxido metálico tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio y terc-butóxido de potasio; o sal orgánica de metal alcalino tales como LDA, NaHMDS, KHMDS y LiHMDS. Entre estas bases, se prefieren hidróxido de metal alcalino o hidruro metálico. Específicamente, cuando E es un átomo de halógeno, se prefieren hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidruro de sodio entre estas bases.

10 Un aspecto preferible del proceso B1 es disolver el compuesto (II) en el disolvente inerte mientras se agita la solución, seguido de adición de la base mientras se agita la solución y luego por adición del compuesto (IV). Cuando se disuelve el compuesto (II) en el disolvente inerte mientras se agita la solución, es preferible realizarlo en un estado en el que la solución se enfría en un baño de hielo.

15 Si bien la temperatura de reacción en el proceso B1 se puede ajustar de acuerdo con el ingrediente, el disolvente, la base, y similares en el proceso B1, es usualmente de -40 °C a 150 °C y con preferencia, de -10 °C a 120 °C. La temperatura de reacción en el proceso B1 puede ser de -10 °C a 50 °C y la reacción se puede llevar a cabo bajo enfriamiento con hielo.

20 Si bien el tiempo de reacción en el proceso B1 se puede ajustar de acuerdo con el ingrediente, el disolvente, la base, y similares en el proceso B1, es usualmente de 0,5 horas a 24 horas y con preferencia, de 0,5 horas a 2 horas.

25 El compuesto objeto (V) se prepara a partir de la mezcla de reacción después de completar el proceso B1 de acuerdo con un método generalmente usado en el campo de las síntesis orgánicas. Por Ejemplo, cuando el compuesto objeto es un precipitado insoluble, el compuesto objeto se puede preparar por filtración de la mezcla de reacción, seguido de lavado con un disolvente. Además, cuando el compuesto objeto no es un precipitado insoluble, el compuesto objeto se puede preparar usando líquidos no miscibles tales como disolvente orgánico y agua para separación, separando una capa orgánica que incluye el compuesto objeto, seguido de lavado con agua o similares y secado (extracción).

30 El compuesto objeto preparado se puede separar y/o purificar lo necesario. Para tal método de separación y/o refinamiento, se puede adoptar un método generalmente usado en el campo de las síntesis orgánicas. Como tal método de separación y/o refinamiento, se puede mencionar un método en el que la recristalización, la reprecipitación, la cromatografía, la elución por el eluyente, y similares se combinan arbitrariamente. (2.2.2. Proceso B2)

35 El proceso B2 es un proceso (proceso de reacción de eliminación del grupo protector) para la preparación del compuesto representado por la fórmula general (VI) a partir del compuesto representado por la fórmula general (V). El proceso B2 se puede efectuar de acuerdo con un método llevado a cabo de forma constante en el campo de las síntesis orgánicas, y similares. El proceso B2 se lleva a cabo en general en un disolvente inerte. El proceso B1 se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador. Además, el proceso B1 se puede llevar a cabo en presencia de ácido. En tal caso, el compuesto (V) se puede disolver en un disolvente inerte, se puede añadir ácido bajo agitación o sin agitación. Se ha de notar que es preferible llevar a cabo el proceso B2 llevando a cabo un reflujo mientras se añade el ácido a la solución.

40 Los disolventes inertes usados para el proceso B2 no están limitados específicamente siempre y cuando sean inactivos contra la reacción antes mencionada. Como tales disolventes inertes, se pueden mencionar alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol; éteres tales como éter dietílico; tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo y diclorometano; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; o agua. Estos disolventes inertes se pueden usar solos o como una mezcla de dos o más tipos. Entre estos disolventes inertes, se prefieren éteres tales como tetrahidrofurano o alcoholes tales como etanol.

45 Como los catalizadores usados para el proceso B2, se pueden mencionar acetato de paladio, trifenilfosfina, paladio sobre carbón, níquel Raney, óxido de platino, negro de platino, óxido de rodio y aluminio, cloruro de trifenilfosfina y rodio y sulfato de paladio-bario. El catalizador preferido entre ellos es acetato de paladio o trifenilfosfina.

50 Como los ácidos usados para el proceso B2, se pueden mencionar ácido inorgánico tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico y ácido fosfórico; ácido de Bronsted tales como ácido orgánico tales como ácido acético, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido canforsulfónico, ácido trifluoroacético y ácido trifluorometansulfónico; ácido de Lewis tales como cloruro de zinc,

tetracloruro de estaño, tricloruro de boro, trifluoruro de boro y tribromuro de boro; o resina ácida de intercambio iónico. Estos ácidos se pueden usar solos o como una mezcla de dos o más tipos. El ácido preferible entre estos ácidos es el ácido orgánico tales como el ácido fórmico.

5 Si bien la temperatura de reacción en el proceso B2 se puede ajustar de acuerdo con el ingrediente, el disolvente, la base, y similares en el proceso B2, es usualmente de -40 °C a 150 °C y con preferencia, de -10 °C a 120 °C. La temperatura de reacción en el proceso B2 puede ser de 10 °C a 50 °C.

10 Si bien el tiempo de reacción en el proceso B2 se puede ajustar de acuerdo con el ingrediente, el disolvente, la base, y similares en el proceso B2, es usualmente de 0,5 horas a 24 horas y con preferencia, 0,5 horas a 10 horas.

15 El compuesto objeto (VI) se prepara a partir de la mezcla de reacción después de completar el proceso B2 de acuerdo con un método generalmente usado en el campo de las síntesis orgánicas. Por Ejemplo, cuando el compuesto objeto es un precipitado insoluble, el compuesto objeto se puede preparar por filtración de la mezcla de reacción, seguido de lavado con un disolvente. Además, cuando el compuesto objeto no es un precipitado insoluble, el compuesto objeto se puede preparar usando líquidos no miscibles tales como disolvente orgánico y agua para separación, separando una capa orgánica que incluye el compuesto objeto, seguido de lavado con agua o similares y secado (extracción).

20 El compuesto objeto preparado se puede separar y/o purificar lo necesario. Para tal método de separación y/o refinamiento, se puede adoptar un método generalmente utilizado en el campo de las síntesis orgánicas. Como tal método de separación y/o refinamiento, se puede mencionar un método en el que la recristalización, la reprecipitación, la cromatografía, la elución por eluyente, y similares se combinan arbitrariamente.
(2.2.3. Proceso B3)

25 El proceso B3 es un proceso para la preparación del compuesto representado por la fórmula general (I) que tiene una reacción de condensación entre el derivado de carbazol representado por la fórmula general (VI) y el compuesto representado por la fórmula general (VII). El proceso B3 se puede efectuar de acuerdo con un método llevado a cabo de forma constante en el campo de las síntesis orgánicas, y similares. El proceso B3 se lleva a cabo en general en un disolvente inerte. El proceso B3 se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador. Además, el proceso B3 se puede llevar a cabo en presencia de una base. En tal caso, el compuesto (VI) se puede disolver en un disolvente inerte, se puede añadir una base bajo agitación o sin agitación y luego el compuesto (VII) se puede añadir bajo agitación o sin agitación. Se ha de notar que cuando el W del compuesto (VII) representa un grupo hidrocarbonado aromático, la reacción se puede llevar a cabo en presencia del catalizador de acuerdo con el método informado en "Organic Letters, 2003, Volumen 5, P3799".

40 Los disolventes inertes usados para el proceso B3 no están limitados específicamente siempre y cuando sean inactivos contra la reacción antes mencionada. Como tales disolventes inertes, se pueden mencionar alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo y diclorometano; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; o agua. Entre estos disolventes inertes, se prefieren amidas tales como N,N-dimetilformamida o éteres tales como dioxano.

45 Como las bases usadas para el proceso B3, se pueden mencionar hidróxido de metal alcalino tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; sal de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio; hidruro metálico tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; alcóxido metálico tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio y terc-butóxido de potasio; o sal orgánica de metal alcalino tales como LDA, NaHMDS, KHMDS y LiHMDS. Ellos se pueden usar solos o como una mezcla de dos o más tipos. Entre estas bases, se prefiere hidruro metálico tales como hidruro de sodio o sal de metal alcalino tales como carbonato de potasio. Como la cantidad de base en el proceso B3, se pueden mencionar un peso de 1-5 equivalentes molares para el compuesto (VI).

55 Como los catalizadores usados para el proceso B3, se puede mencionar catalizador metálico tales como cobre o paladio. Entre ellos, se prefiere el catalizador de cobre y yoduro de cobre, se pueden mencionar específicamente bromuro de cobre, cloruro de cobre, dicloruro de cobre, acetato de cobre o sulfato de cobre. Se ha de notar que el proceso B3 se puede llevar a cabo en presencia de aminoácido tales como N,N-dimetilaminoglicina. El uso del catalizador metálico y el aminoácido es un aspecto preferible del proceso B3.

60 Si bien la temperatura de reacción en el proceso B3 se puede ajustar de acuerdo con el ingrediente, el disolvente, la base, y similares en el proceso B3, es usualmente de -40 °C a 150 °C y con preferencia, de -10 °C a 120 °C. La temperatura de reacción en el proceso B3 puede ser de 50 °C a 100 °C.

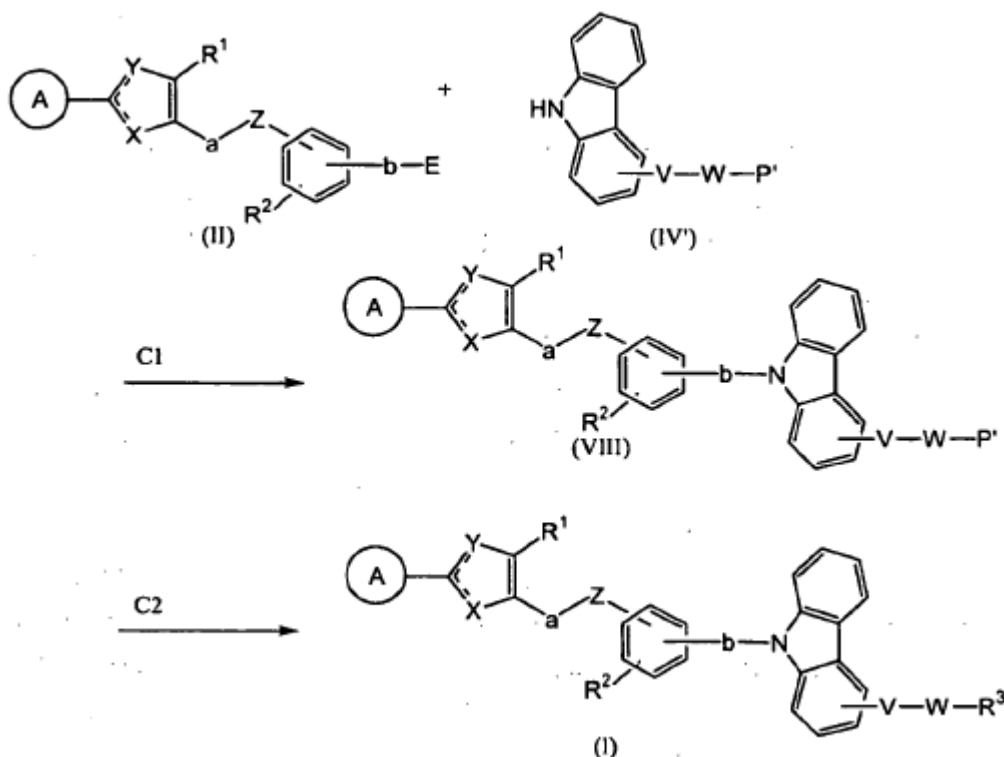
Si bien el tiempo de reacción en el proceso B3 se puede ajustar de acuerdo con el ingrediente, el disolvente, la base, y similares en el proceso B3, es usualmente de 0,5 horas a 24 horas y con preferencia, de 0,5 horas a 2 horas.

5 El compuesto objeto (V) se prepara a partir de la mezcla de reacción después de completar el proceso B3 de acuerdo con un método generalmente usado en el campo de las síntesis orgánicas. Por Ejemplo, cuando el compuesto objeto es un precipitado insoluble, el compuesto objeto se puede preparar por filtración de la mezcla de reacción, seguido de lavado con un disolvente. Además, cuando el compuesto objeto no es un precipitado insoluble, el compuesto objeto se puede preparar usando líquidos no miscibles tales como disolvente orgánico y agua para separación, separando una capa orgánica que incluye el compuesto objeto, seguido de lavado con agua o similares y secado (extracción).

10 El compuesto objeto preparado se puede separar y/o purificar lo necesario. Para tal método de separación y/o refinamiento, se puede adoptar un método generalmente utilizado en el campo de las síntesis orgánicas. Como tal método de separación y/o refinamiento, se puede mencionar un método en el que la recristalización, la reprecipitación, la cromatografía, la elución por el eluyente, y similares se combinan arbitrariamente.

15 (2.3. Método para la preparación de los compuestos de la presente invención - Método C)

20 De ahora en más en la presente, se describirá un Ejemplo de un método (método C) para la preparación de los compuestos de la presente invención representado por la fórmula general (I) que es diferente del método antes descrito. El método C es un método para la preparación del compuesto objeto por conversión del grupo sustituyente como un método para la preparación del compuesto objeto representado por la fórmula general (I) por conversión del grupo sustituyente después de producir un compuesto representado por la fórmula general (I). El método C se usa efectivamente cuando R^3 es un átomo de hidrógeno. El método C incluye los procesos mostrados en el siguiente diagrama de proceso.



25 En las fórmulas antes mencionadas, A, V, W, X, Y, Z, b, R¹, R² y R³ representan, respectivamente, una definición sinónima a las mencionadas con anterioridad. E representa un grupo saliente. Como un Ejemplo específico de E, se puede mencionar un átomo de halógeno y más específicamente, se pueden mencionar un átomo de cloro o un átomo de bromo. P' representa un grupo protector. Como un P' específico, se pueden mencionar un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo butilo, un grupo alilo, un grupo bencilo, un grupo metoximetilo o un grupo terc-butilo.

30 (2.3.1. Proceso C₁)

35 El proceso C₁ es un proceso para la preparación del compuesto representado por la fórmula general (VIII) a partir del compuesto representado por la fórmula general (II) y el derivado de carbazol representado por la fórmula general (IV'). El proceso C₁ se puede efectuar de acuerdo con un método llevado a cabo de forma constante en el campo de

las síntesis orgánicas, y similares. El proceso C₁ se lleva a cabo en general en un disolvente inerte. El proceso C₁ se puede llevar a cabo en presencia de una base. En tal caso, el compuesto (II) se puede disolver en un disolvente inerte, se puede añadir una base bajo agitación o sin agitación y luego el compuesto (IV') se puede añadir bajo agitación o sin agitación.

5 Los disolventes inertes usados para el proceso C₁ no están limitados específicamente siempre y cuando sean inactivos contra la reacción antes mencionada. Como tales disolventes inertes, se pueden mencionar alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo y diclorometano; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; o agua. Estos disolventes inertes se pueden usar solos o como una mezcla de dos o más tipos. Entre estos disolventes inertes, se prefieren amidas.

10 Como las bases usadas para el proceso C₁, se pueden mencionar hidróxido de metal alcalino tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; sal de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio; hidruro metálico tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; alcóxido metálico tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio y terc-butóxido de potasio; o sal orgánica de metal alcalino tales como LDA, NaHMDS, KHMDS y LiHMDS. Entre estas bases, se prefiere hidruro metálico. Específicamente, cuando E es un átomo de halógeno, se prefiere el hidruro de sodio entre estas bases.

15 Un aspecto preferible del proceso C₁ es disolver el compuesto (II) en el disolvente inerte mientras se agita la solución, seguido de adición de la base mientras se agita la solución y luego por adición del compuesto (IV'). Cuando se disuelve el compuesto (II) en el disolvente inerte mientras se agita la solución, es preferible realizarlo en un estado en el que la solución se enfría en un baño de hielo.

20 Si bien la temperatura de reacción en el proceso C₁ se puede ajustar de acuerdo con el ingrediente, el disolvente, la base, y similares en el proceso C₁, es usualmente de -40 °C a 150 °C y con preferencia, de -10 °C a 120 °C. La temperatura de reacción en el proceso C₁ puede ser de -10 °C a 50 °C y la reacción se puede llevar a cabo bajo enfriamiento con hielo.

25 Si bien el tiempo de reacción en el proceso C₁ se puede ajustar de acuerdo con el ingrediente, el disolvente, la base, y similares en el proceso C₁, es usualmente de 0,5 horas a 24 horas y con preferencia, de 0,5 horas a 2 horas.

30 El compuesto objeto (VIII) se prepara a partir de la mezcla de reacción después de completar el proceso C₁ de acuerdo con un método generalmente usado en el campo de las síntesis orgánicas. Por Ejemplo, cuando el compuesto objeto es un precipitado insoluble, el compuesto objeto se puede preparar por filtración de la mezcla de reacción, seguido de lavado con un disolvente. Además, cuando el compuesto objeto no es un precipitado insoluble, el compuesto objeto se puede preparar usando líquidos no miscibles tales como disolvente orgánico y agua para separación, separando una capa orgánica que incluye el compuesto objeto, seguido de lavado con agua o similares y secado (extracción).

35 El compuesto objeto preparado se puede separar y/o purificar lo necesario. Para tal método de separación y/o refinamiento, se puede adoptar un método generalmente utilizado en el campo de las síntesis orgánicas. Como tal método de separación y/o refinamiento, se puede mencionar un método en el que la recristalización, la reprecipitación, la cromatografía, la elución por el eluyente, y similares se combinan arbitrariamente. (2.3.2. Proceso C₂)

40 El proceso C₂ es un proceso para la preparación del derivado de carbazol representado por la fórmula general (1) por desprotección del compuesto representado por la fórmula general (VIII). Por ello, el método C₂ se usa efectivamente en especial cuando R³ es un átomo de hidrógeno. Sin embargo, el método C no está limitado para tal caso. El proceso C₂ se puede efectuar de acuerdo con un método llevado a cabo de forma constante en el campo de las síntesis orgánicas, y similares. El proceso C₂ se lleva a cabo en general en un disolvente inerte. El proceso C₂ se puede llevar a cabo en presencia de una base.

45 Los disolventes inertes usados para el proceso C₂ no están limitados específicamente siempre y cuando sean inactivos contra la reacción antes mencionada. Como tales disolventes inertes, se pueden mencionar alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo y diclorometano; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; o agua. Estos disolventes inertes se pueden usar solos o como una mezcla de dos o más tipos. Entre estos disolventes inertes, se prefieren éteres tales como tetrahidrofurano o alcoholes tales como etanol.

Como los catalizadores usados para el proceso C₂, se pueden mencionar acetato de paladio, trifenilfosfina, paladio sobre carbón, níquel Raney, óxido de platino, negro de platino, óxido de rodio y aluminio, cloruro de trifenilfosfina y rodio y sulfato de paladio-bario. El catalizador preferido entre ellos es acetato de paladio o trifenilfosfina.

5 Como las bases usadas para el proceso C₂, se pueden mencionar hidróxido de metal alcalino tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; sal de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio; hidruro metálico tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; alcóxido metálico tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio y terc-butóxido de potasio; o sal orgánica de metal alcalino tales como LDA, NaHMDS, KHMDS y LiHMDS. Ellos se pueden usar solos o como una mezcla de dos o más tipos. Entre estas bases, se prefiere hidruro metálico tales como hidruro de sodio o sal de metal alcalino tales como carbonato de potasio. Como la cantidad de la base en el proceso C₂, se puede mencionar un peso de 1-5 equivalentes molares para el compuesto (VI).

10 Si bien la temperatura de reacción en el proceso C₂ se puede ajustar de acuerdo con el ingrediente, el disolvente, la base, y similares en el proceso C₂, es usualmente de -40 °C a 150 °C y con preferencia, de -10 °C a 120 °C. La temperatura de reacción en el proceso C₂ puede ser de 10 °C a 50 °C.

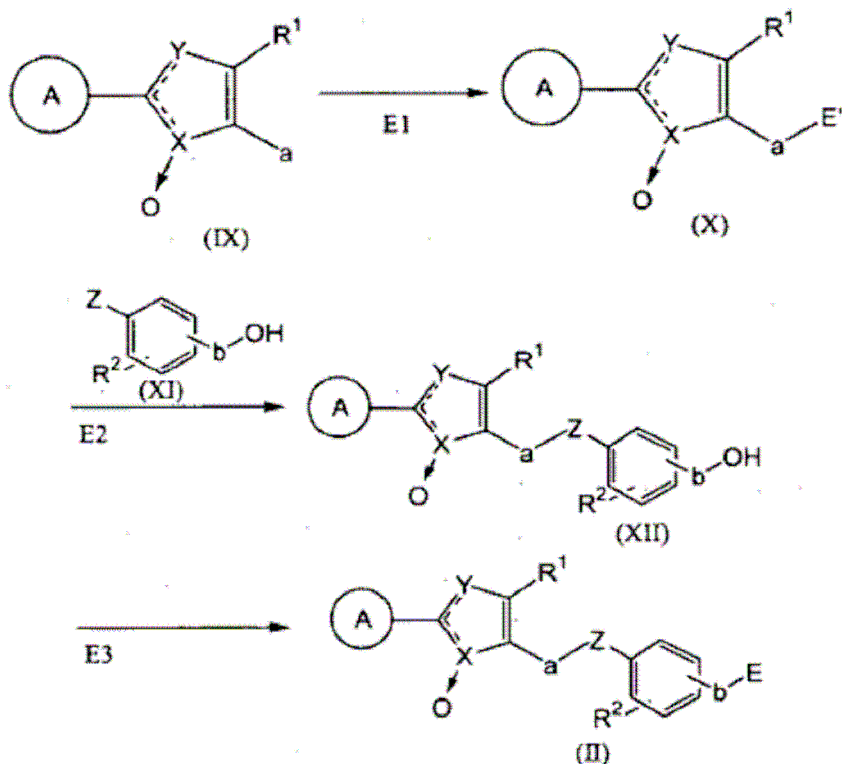
15 Si bien el tiempo de reacción en el proceso C₂ se puede ajustar de acuerdo con el ingrediente, el disolvente, la base, y similares en el proceso C₂, es usualmente de 0,5 horas a 24 horas y con preferencia, de 0,5 horas a 10 horas.

20 El compuesto objeto (V) se prepara a partir de la mezcla de reacción después de completar el proceso C₂ de acuerdo con un método generalmente usado en el campo de las síntesis orgánicas. Por Ejemplo, cuando el compuesto objeto es un precipitado insoluble, el compuesto objeto se puede preparar por filtración de la mezcla de reacción, seguido de lavado con un disolvente. Además, cuando el compuesto objeto no es un precipitado insoluble, el compuesto objeto se puede preparar usando líquidos no miscibles tales como disolvente orgánico y agua para separación, separando una capa orgánica que incluye el compuesto objeto, seguido de lavado con agua o similares y secado (extracción).

25 El compuesto objeto preparado se puede separar y/o purificar lo necesario. Para tal método de separación y/o refinamiento, se puede adoptar un método generalmente utilizado en el campo de las síntesis orgánicas. Como tal método de separación y/o refinamiento, se puede mencionar un método en el que la recristalización, la reprecipitación, la cromatografía, la elución por eluyente, y similares se combinan arbitrariamente. (2.,4. Método para la preparación de los compuestos de la presente invención -Método D)

30 De ahora en más en la presente, se describirá un Ejemplo de un método (método D) para la preparación de los compuestos de la presente invención representado por la fórmula general (I) que es diferente del método antes mencionado. El método D es un método para la preparación de los compuestos representado por la fórmula general (I), seguido de preparación de su sal. De acuerdo con este método, después de disolver el compuesto representado por la fórmula general (I) en el disolvente inerte, se puede preparar la sal haciendo que el hidróxido de metal alcalino tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio o sal de ácido orgánico tales como 2-etilhexanoato de sodio reaccione con ella. Como los disolventes inertes en el método D, se pueden mencionar alcohol tales como etanol y 2-propanol, éster tales como acetato de etilo e acetato de isobutilo o cetona tales como acetona y metilisobutilcetona. Como la concentración del hidróxido usado, se pueden mencionar 0,1 N a 10 N, mientras que puede ser de 0,5 N a 5 N. El hidróxido o la sal de ácido orgánico usados se añaden al compuesto (I), por Ejemplo, por 1 equivalente en peso a 10 equivalentes en peso. La temperatura de reacción en el método D es usualmente de -40 °C a 150 °C y con preferencia, de -10 °C a 120 °C. El tiempo de reacción en el método D es usualmente de 0,1 horas a 24 horas y con preferencia, de 0,5 horas a 2 horas. (2.5. Método para la preparación del compuesto (II))

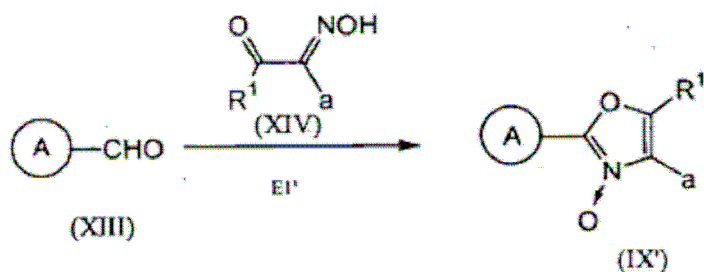
35 El compuesto representado por la fórmula general (II) se puede preparar de acuerdo con el método descrito, por Ejemplo, en el documento WO 01/38325 y el método mostrado a continuación (método E).



5 En las fórmulas antes mencionadas, A, W, X, Y, Z, b, R¹, R² y R³ representan, respectivamente, una definición sinónima a las mencionadas con anterioridad. Como un Ejemplo de E o E', se pueden mencionar un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno u -OSO₂R⁷ (R⁷ es un grupo metilo, un grupo trifluorometilo, un grupo fenilo, un grupo toliilo o un grupo nitrofenilo). Como un E o E' más específico, se pueden mencionar un átomo de cloro o un átomo de bromo. (2.5.1. Proceso E1)

10 El proceso E1 es un proceso para la preparación de un compuesto representado por la fórmula general (X) por halogenación de un grupo terminal a del compuesto representado por la fórmula general (IX). El proceso E1 se puede efectuar de acuerdo con un método llevado a cabo de forma constante en el campo de las síntesis orgánicas, y similares. El proceso E1 se lleva a cabo en general en un disolvente inerte. En el proceso E1, el compuesto representado por la fórmula general (X) se puede preparar disolviendo el compuesto representado por la fórmula general (IX) en disolvente tales como cloruro de metileno o cloroformo y añadiendo cloruro como NaClO, SOCl₂ (cloruro de tionilo), PCl₃ o POCl₃ (oxicloruro de fósforo) gota a gota en la solución. Como el disolvente, se puede mencionar cloroformo y como un cloruro añadido gota a gota, se puede mencionar oxocloruro de fósforo.

20 El compuesto (IX) se puede preparar adquiriendo productos comercializados. Entre los compuestos (IX), específicamente cuando el anillo de cinco miembros es un anillo oxazol, es preferible preparar el compuesto (IX') por medio del siguiente proceso E1'.



El proceso E1' es un proceso para la preparación del compuesto (IX') cuyo anillo de cinco miembros es un anillo oxazol a partir del compuesto (XIII) y el compuesto (XIV). El proceso E1' se puede llevar a cabo disolviendo el

compuesto (XIII) y el compuesto (XIV) en ácidos, insuflando en gas clorhidrato para saturar y luego agitando. Por medio del proceso E1', el compuesto (IX') se puede preparar no sólo cuando el anillo A es un anillo benceno o un anillo naftilo, sino cuando son, por Ejemplo, diversos anillos hidrocarbonados aromáticos o heterociclos aromáticos tales como un anillo, un anillo tiofeno y un anillo piridina.

Como los ácidos usados para el proceso E1', se pueden mencionar ácido inorgánico tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico y ácido fosfórico; ácido de Bronsted tales como ácido orgánico tales como ácido acético, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido canforsulfónico, trifluoro ácido acético y ácido trifluorometansulfónico; ácido de Lewis tales como cloruro de zinc, tetracloruro de estaño, tricloruro de boro, trifluoruro de boro y tribromuro de boro; o resina ácida de intercambio iónico. Estos ácidos se pueden usar solos o como una mezcla de dos o más tipos. El ácido preferible entre estos ácidos es el ácido orgánico como ácido acético.

Si bien la temperatura de reacción en el proceso E1' se puede ajustar de acuerdo con el ingrediente, el disolvente, la base, y similares en el proceso E1', es usualmente de -40 °C a 150 °C y con preferencia, de -10 °C a 10 °C. Por Ejemplo, la temperatura en el tiempo de soplado en el gas clorhidrato puede ser, por Ejemplo, de -10 °C a 20 °C y la temperatura en el tiempo de agitación puede ser de 20 °C a 40 °C. Si bien el tiempo de reacción en el proceso E1' se puede ajustar de acuerdo con el ingrediente, el disolvente, la base, y similares en el proceso E1', es usualmente de 0,5 horas a 24 horas y con preferencia, de 0,5 horas a 10 horas.

(2.5.2. Proceso E2)

El proceso E2 es un proceso para la preparación del compuesto representado por la fórmula general (XII) a partir del compuesto representado por la fórmula general (X) y el derivado de carbazol representado por la fórmula general (XI). El proceso E2 se puede efectuar de acuerdo con un método llevado a cabo de forma constante en el campo de las síntesis orgánicas, y similares. El proceso E2 se lleva a cabo en general en un disolvente inerte. El proceso E2 se puede llevar a cabo en presencia de una base. En tal caso, el compuesto (II) se puede disolver en un disolvente inerte, se puede añadir una base bajo agitación o sin agitación y luego el compuesto (IV) se puede añadir bajo agitación o sin agitación.

Los disolventes inertes usados para el proceso E2 no están limitados específicamente siempre y cuando sean inactivos contra la reacción antes mencionada. Como tales disolventes inertes, se pueden mencionar alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo y diclorometano; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido o agua. Entre estos disolventes inertes, se prefieren amidas tales como N,N-dimetilformamida o éteres tales como dioxano.

Como las bases usadas para el proceso E2, se pueden mencionar hidróxido de metal alcalino tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; sal de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio; hidruro metálico tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; alcóxido metálico tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio y terc-butóxido de potasio; o sal orgánica de metal alcalino tales como LDA, NaHMDS, KHMDS y LiHMDS. Estas bases se pueden usar solas o como una mezcla de dos o más tipos. Entre estas bases, se prefieren metal alcalino tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, hidruro metálico tales como hidruro de sodio o sal de metal alcalino tales como carbonato de potasio. Como la cantidad de base en el proceso E2, se pueden mencionar 1-5 equivalentes molares en peso para el compuesto (X).

Si bien la temperatura de reacción en el proceso E2 se puede ajustar de acuerdo con el ingrediente, el disolvente, la base, y similares en el proceso E2, es usualmente de -40 °C a 150 °C y con preferencia, de -10 °C a 120 °C. La temperatura de reacción en el proceso E2 puede ser de 10 °C a 50 °C.

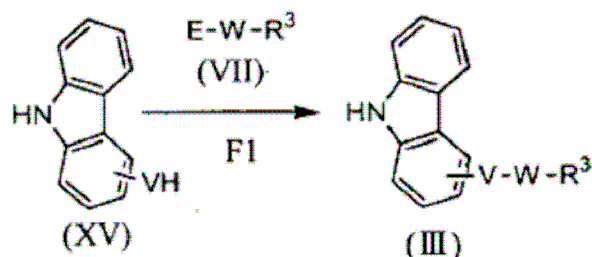
Si bien el tiempo de reacción en el proceso E2 se puede ajustar de acuerdo con el ingrediente, el disolvente, la base, y similares en el proceso E2, es usualmente de 0,5 horas a 24 horas y con preferencia, de 0,5 horas a 10 horas.

(2.5.3. Proceso E3)

El proceso E3 es un proceso (proceso de halogenación de grupo hidroxilo) para la preparación del compuesto representado por la fórmula general (II) a partir del compuesto representado por la fórmula general (XII). El proceso E3 se puede efectuar de acuerdo con un método llevado a cabo de forma constante en el campo de las síntesis orgánicas, y similares. En el proceso E3, el compuesto representado por la fórmula general (X) se puede preparar disolviendo el compuesto representado por la fórmula general (IX) en disolvente tales como cloruro de metileno o cloroformo y añadiendo cloruro tales como NaClO, SOCl₂ (cloruro de tionilo), PCl₃ o POCl₃ (oxicloruro de fósforo) gota a gota en la solución. Como el disolvente, se puede mencionar cloruro de metileno y como un cloruro añadido gota a gota, se puede mencionar cloruro de tionilo.

(2.6. Método para la preparación del compuesto (III) y compuesto (IV))

El compuesto representado por la fórmula general (III) y el compuesto representado por la fórmula general (IV) o la fórmula general (IV') se pueden preparar de acuerdo con el método descrito, por Ejemplo, en el documento DE2243574 y el método mostrado a continuación (método F).



5 En la fórmula antes mencionada, V, W y R^3 representan, respectivamente, una definición sinónima a las mencionadas con anterioridad. Como un Ejemplo de E, se pueden mencionar un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno u $-\text{OSO}_2R^7$ (R^7 es un grupo metilo, un grupo trifluorometilo, un grupo fenilo, un grupo toliilo o un grupo nitrofenilo). Como un E más específico, se pueden mencionar un átomo de cloro o un átomo de bromo.
10 (2.6.1. Proceso F1)

15 El proceso F1 es un proceso para la preparación del compuesto representado por la fórmula general (III) a partir del compuesto representado por la fórmula general (XV) y el derivado de carbazol representado por la fórmula general (VII). El proceso F1 se puede efectuar de acuerdo con un método llevado a cabo de forma constante en el campo de las síntesis orgánicas, y similares. El proceso F1 se lleva a cabo en general en un disolvente inerte. El proceso F1 se puede llevar a cabo en presencia de una base. En tal caso, el compuesto (XV) se puede disolver en un disolvente inerte, se puede añadir una base bajo agitación o sin agitación y luego el compuesto (VII) se puede añadir bajo agitación o sin agitación.

20 Los disolventes inertes usados para el proceso F1 no están limitados específicamente siempre y cuando sean inactivos contra la reacción antes mencionada. Como tales disolventes inertes, se pueden mencionar alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo y diclorometano; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; o agua. Estos disolventes inertes se pueden usar solos o como una mezcla de dos o más tipos. Entre estos disolventes inertes, se prefieren amidas.

30 Como las bases usadas para el proceso F1, se pueden mencionar hidróxido de metal alcalino tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; sal de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio; hidruro metálico tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; alcóxido metálico tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio y terc-butóxido de potasio; o sal orgánica de metal alcalino tales como LDA, NaHMDS, KHMDS y LiHMDS. Estas bases se pueden usar solas o como una mezcla de dos o más tipos. Entre estas bases, se prefiere hidróxido de metal alcalino tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, hidruro metálico tales como hidruro de sodio o sal de metal alcalino tales como carbonato de potasio. Como la cantidad de la base en el proceso F1, se pueden mencionar 1-5 equivalentes molares en peso para el compuesto (XV).

40 Si bien la temperatura de reacción en el proceso F1 se puede ajustar de acuerdo con el ingrediente, el disolvente, la base, y similares en el proceso F1, es usualmente de $-40\text{ }^\circ\text{C}$ a $150\text{ }^\circ\text{C}$ y con preferencia, de $-10\text{ }^\circ\text{C}$ a $120\text{ }^\circ\text{C}$. La temperatura de reacción en el proceso F1 puede ser de $50\text{ }^\circ\text{C}$ a $100\text{ }^\circ\text{C}$.

45 Si bien el tiempo de reacción en el proceso F1 se puede ajustar de acuerdo con el ingrediente, el disolvente, la base, y similares en el proceso F1, es usualmente de 0,5 horas a 24 horas y con preferencia, de 3 horas a 10 horas.
(3. Medicinas, y similares)

50 Los compuestos de la presente invención son sustancias nuevas para las que se esperan diversas aplicaciones. Más aún, los compuestos de la presente invención, tal como se ejemplifica por medio de los Ejemplos que se describirán más adelante, tienen un excelente efecto inhibidor de PPAR γ o un efecto inhibidor parcial de PPAR γ , así como un efecto agonista de PPAR α , funcionan como antagonistas o antagonistas parciales de PPAR γ y también funcionan como agonistas de PPAR α . Los compuestos de la presente invención tienen un excelente efecto de reducción del peso del tejido adiposo, un efecto hipoglucemiante y un efecto hipolipidémico. Además, los compuestos de la presente invención son efectivos en la supresión del aumento del peso corporal, mejora de la resistencia a la insulina, supresión de la reducción de la tolerancia a la glucosa, supresión de la reducción de la sensibilidad a la insulina, y similares. Por ello, los compuestos de la presente invención son de utilidad como agentes preventivos o agentes terapéuticos para hígado graso, obesidad, anormalidad metabólica lipídica, adiposidad visceral, diabetes, hiperlipemia, tolerancia alterada a la glucosa, hipertensión, enfermedad de hígado graso no

alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica, y similares. Los compuestos de la presente invención son de utilidad como agentes preventivos o agentes terapéuticos especialmente para trastornos que involucran a PPAR como hígado graso. Los compuestos de la presente invención que funcionan como el antagonista o antagonista parcial de PPAR γ son de utilidad como agentes preventivos o agentes terapéuticos en especial para hígado graso, obesidad, anomalía metabólica lipídica, adiposidad visceral, diabetes o tolerancia alterada a la glucosa. Además, los compuestos de la presente invención que funcionan como agonistas de PPAR α son de utilidad como agentes preventivos o agentes terapéuticos en especial para hiperlipemia o hipertensión.

Los compuestos de la presente invención son de utilidad como agentes preventivos o agentes terapéuticos para una serie de condiciones clínicas basadas en la resistencia a la insulina, a saber, el síndrome metabólico. El "síndrome metabólico" representa un estado en el que coexisten una serie de condiciones clínicas tales como diabetes de tipo II en base a la resistencia a la insulina, hiperlipemia, visceral obesidad, hígado graso, y similares y también se denomina un síndrome X, síndrome resistente a la insulina, síndrome de obesidad visceral o síndrome de factor de riesgo múltiple.

Se sabe que los agonistas parciales y los antagonistas parciales además de agonistas y antagonistas están presentes en general en el grupo receptor nuclear. Se denominan colectivamente "moduladores". Los compuestos de la presente invención, tal como se ejemplifica en los Ejemplos que se describirán más abajo, funcionan como antagonistas o antagonistas parciales del PPAR γ y también funcionan como agonistas de PPAR α , de modo que la presente invención también puede proporcionar moduladores de PPAR, en especial moduladores de PPAR γ o moduladores de PPAR α .

Al tener los efectos antes mencionados, los compuestos de la presente invención se pueden usar en la prevención o la terapia de hígado graso, obesidad, anomalía de metabolismo lipídico, adiposidad visceral, diabetes, hiperlipemia, tolerancia alterada a la glucosa, hipertensión, enfermedad de hígado graso no alcohólico o esteatohepatitis no alcohólica. Más aún, los compuestos de la presente invención se pueden usar para la preparación de agentes preventivos o agentes terapéuticos para hígado graso, obesidad, anomalía metabólica lipídica, adiposidad visceral, diabetes, hiperlipemia, tolerancia alterada a la glucosa, hipertensión, enfermedad de hígado graso no alcohólico o esteatohepatitis no alcohólica.

Más aún, las composiciones médicas (de ahora en más en la presente, mencionadas ocasionalmente como "composiciones médicas de la presente invención") incluyendo los compuestos de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable o similares son de utilidad como agentes preventivos o agentes terapéuticos para hígado graso, obesidad, anomalía metabólica lipídica, adiposidad visceral, diabetes, hiperlipemia, tolerancia alterada a la glucosa, hipertensión, enfermedad de hígado graso no alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, y similares.

A saber, por la presente memoria descriptiva, se puede proporcionar el uso de los compuestos de la presente invención para la preparación de composiciones médicas y, para describirlo más específicamente, se puede proporcionar el uso de las composiciones médicas para la prevención y la terapia de hígado graso, obesidad, anomalía metabólica lipídica, adiposidad visceral, diabetes, hiperlipemia, tolerancia alterada a la glucosa, hipertensión, enfermedad de hígado graso no alcohólico o esteatohepatitis no alcohólica. Además, por medio de la presente memoria descriptiva, se puede proporcionar el uso de los compuestos de la presente invención para prevenir o tratar hígado graso, obesidad, anomalía metabólica lipídica, adiposidad visceral, diabetes, hiperlipemia, tolerancia alterada a la glucosa, hipertensión, enfermedad de hígado graso no alcohólico o esteatohepatitis no alcohólica.

Cuando los compuestos de la presente invención se usan como los agentes preventivos o agentes terapéuticos antes mencionados, los compuestos se pueden administrar per se o se pueden mezclar con un portador farmacéuticamente aceptable o similares para administrar. Estos agentes preventivos o agentes terapéuticos se pueden preparar por medio de métodos conocidos en general. Como agentes para usar los compuestos de la presente invención, se pueden mencionar agentes orales tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, medicinas en polvo y jarabes; y agentes parenterales tales como soluciones inyectables y supositorios. Estos agentes se pueden administrar por vía oral o parenteral.

Como un portador farmacéuticamente aceptable, se puede mencionar uno seleccionado arbitrariamente de vehículo, diluyente, lubricante, aglutinante, disgregante, estabilizante y agente saborizante.

Como vehículo, se pueden mencionar, por Ejemplo, vehículo orgánico tales como derivado de azúcar tales como lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y sorbitol; derivado de almidón tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón alfa y dextrina; derivado celulósico tales como celulosa cristalina; goma arábiga; dextrano; y vehículo orgánico tal como pululano, así como vehículo inorgánico como derivado de silicato tales como ácido silícico anhidro liviano, silicato de aluminio sintético, silicato de calcio y aluminometasilicato de magnesio; sal de ácido fosfórico tales como hidrógeno-fosfato de calcio; carbonato como carbonato de calcio; y sal de sulfato como sulfato de calcio.

5 Como el lubricante, se pueden mencionar, por Ejemplo, sal metálica de estearato como estearato, estearato de calcio y estearato de magnesio; talco; sílice coloidal; ceras tales como silicato de magnesio y aluminio y cera de ballena; ácido bórico; ácido adípico; sal de sulfato como sulfato de sodio; glicol; ácido fumárico; benzoato de sodio; leucina DL; sal sódica de ácido graso; sal de laurilsulfato tales como laurilsulfato de sodio y laurilsulfato de sodio y magnesio; silicatos tales como anhídrido silícico y silicato hidratado; y el derivado de almidón antes mencionado.

10 Como el aglutinante, se pueden mencionar, por Ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, macrogol y compuestos iguales a los del vehículo antes mencionado.

15 Como el disgregante, se pueden mencionar, por Ejemplo, derivado celulósico tales como hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica y carboximetilcelulosa sódica con puente interno; almidones químicamente modificados y celulosas tales como carboximetilalmidón, glicolato de almidón sódico y polivinilpirrolidona en puente.

20 Como el estabilizante, se pueden mencionar, por Ejemplo, ésteres p-hidroxibenzoicos tales como metilparabeno y propilparabeno; alcoholes tales como clorobutanol, alcohol bencílico y alcohol fenilético; cloruro de benzalconio; fenoles tales como fenol y cresol; timerosal; ácido deshidroacético; y ácido sórbico. Como el agente saborizante, se pueden mencionar, por Ejemplo, endulzante, acidulante, aroma químico, y similares. Como el diluyente, se pueden mencionar agua estéril, disolvente orgánico estéril, almidón acuoso, o similares.

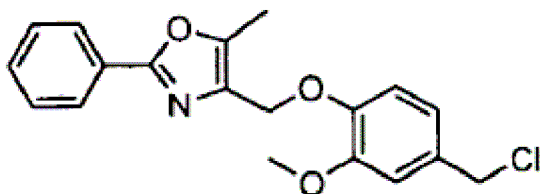
25 Los agentes de la presente invención se pueden preparar usando los compuestos de la presente invención o las composiciones médicas de la presente invención de acuerdo con métodos conocidos en general. Los comprimidos se pueden preparar, por Ejemplo, comprimiendo la composición médica en la que los compuestos de la presente invención y un portador en general conocido se mezclan con una máquina tableteadora. Las cápsulas y los supositorios se pueden preparar, por Ejemplo, incluyendo los compuestos de la presente invención o las composiciones médicas de la presente invención en portadores con forma de cápsulas, y similares. Los jarabes se pueden preparar, por Ejemplo, disolviendo los compuestos de la presente invención o las composiciones médicas de la presente invención en disolvente líquido como jarabe. Las medicinas en polvo tales como gránulos se pueden preparar pulverizando los compuestos de la presente invención o las composiciones médicas de la presente invención por medios conocidos en general.

35 La dosis de los compuestos de la presente invención se puede ajustar apropiadamente de acuerdo con los síntomas, la edad, el género, el método de administración, y similares. Por Ejemplo, en caso de una administración oral, se pueden administrar el límite inferior de 0,001 mg/kg de peso (con preferencia, 0,01 mg/kg de peso) y el límite superior de 500 mg/kg de peso (con preferencia, 50 mg/kg de peso) en un momento. Además, en el caso de una administración intravenosa, se pueden administrar el límite inferior de 0,005 mg/kg de peso (con preferencia, 0,05 mg/kg de peso) y el límite superior de 50 mg/kg de peso (con preferencia, 5 mg/kg de peso) en un momento. Como cantidad de dosis, se pueden administrar, por Ejemplo, una dosis a varias dosis por día de acuerdo con los síntomas.

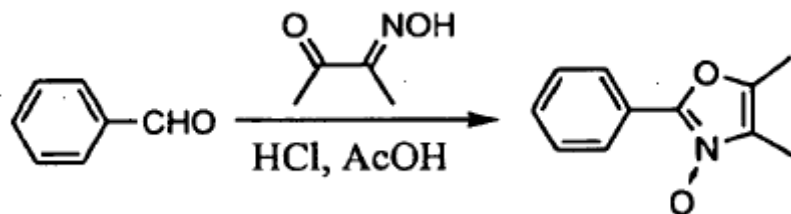
45 Los efectos farmacológicos tales como la actividad inhibidora de PPAR γ de los compuestos de la presente invención se pueden medir usando el método de evaluación farmacológico tal como se describe en los Ejemplos de ensayo que se describirán más abajo o los métodos correspondientes.

Mientras que la presente invención se describirá más abajo con mayor detalle usando Ejemplos, la presente invención no está limitada a esos Ejemplos.

50 Referencia 1
Preparación de 4-((4-(clorometil)-2-metoxifenoxi)metil)-5-metil-2-feniloxazol



Referencia 1(a)
Preparación de N-óxido de 4,5-dimetil-2-feniloxazol

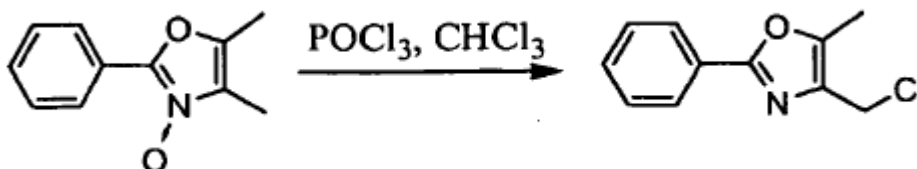


500 g de benzaldehído y 476 g de diacetilmonoxima se suspendieron en 1 L de ácido acético y se enfrió en un baño de hielo. A una temperatura interna de 7 °C, el gas cloruro de hidrógeno se insufló lentamente hasta saturación. A temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en 1,5 kg de hielo y se neutralizó con solución de hidróxido de sodio. El precipitado cristalino se aisló por filtración y se lavó con 1 L de agua y 1 L de éter diisopropílico. Los cristales obtenidos se disolvieron en 3 L de cloroformo y la materia insoluble se filtró. El filtrado se secó con 200 g de sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. 3 L de IPE se añadieron al residuo para cristalizar, el cristal se aisló por filtración, se secó a presión reducida a 50 °C durante 1 hora y se prepararon 440 g del compuesto objeto.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,22 (3H, d) 2,36 (3H, d) 7,41-7,52 (3H, m) 8,44-8,49 (2H, m)

Referencia 1(b)

Preparación de 4-(clorometil)-5-metil-2-feniloxazol

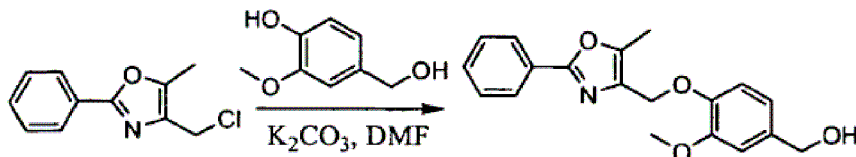


383 g de oxiclورو de fósforo se añadió lentamente gota a gota en solución en cloroformo (2 L) de 430 g de N-óxido de 4,5-dimetil-2-feniloxazol. Después de la adición gota a gota, la solución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se añadieron 2 L de acetato de etilo al residuo. La solución anterior de acetato de etilo se añadió a la solución mixta de 2 L de agua helada y 1,2 L de solución al 25% de hidróxido de sodio bajo agitación. El líquido se separó y la capa de acetato de etilo se lavó con 1 L de salmuera y se secó con 300 g de sulfato de sodio anhidro. Después de filtración al vacío, el filtrado se concentró. Etanol:n-hexano = 1:10 (1,1 L) se añadió al residuo cristalino y luego se filtró. El cristal se secó a presión reducida a 40 °C durante 1 hora, se prepararon 321 g del compuesto objeto.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,43 (3H, s) 4,56 (2H, s) 7,42-7,46 (3H, m), 7,98-8,02 (2H, m)

Referencia 1(c)

Preparación de (4-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)metoxi)-3-metoxifenil)metanol

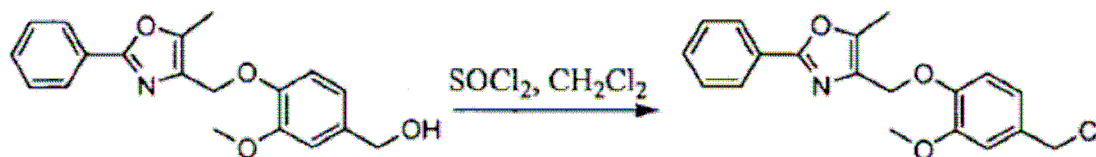


311 g de 4-(clorometil)-5-metil-2-feniloxazol, 277 g de alcohol vainillílico y 415 g de carbonato de potasio en polvo se añadieron a 1 L de N,N-dimetilformamida y se agitaron a 90 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron 2,5 L de agua helada se añadió a la mezcla de reacción bajo agitación. El precipitado cristal se filtró y se lavó con 1 L de agua y 0,5 L de IPE. El cristal obtenido se disolvió por calentamiento en 2 L de alcohol isopropílico. Una parte de la materia insoluble se filtró y el filtrado se agitó durante la noche. El precipitado cristal se aisló por filtración y se lavó con 0,5 L de alcohol isopropílico. El cristal obtenido se secó a presión reducida y se prepararon 325 g del compuesto objeto.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,77 (1H, d) 2,41 (3H, s) 3,88 (3H, s) 4,63 (2H, d) 5,05 (2H, s) 6,87 (1H, dd) 6,95 (1H, d) 7,02 (1H, d) 7,40-7,47 (3H, m) 7,98-8,03 (2H, m)

Referencia 1(d)

Preparación de 4-((4-(clorometil)-2-metoxifenoxi)metil)-5-metil-2-feniloxazol

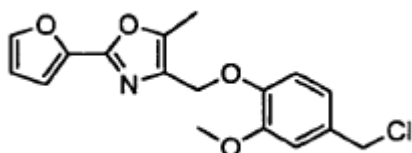


315 g de 4-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)metoxi-3-metoxifenil)metanol se suspendieron en 1,5 L de cloruro de metileno y se añadió cloruro de tionilo gota a gota mientras se enfriaba en un baño de hielo. Después de la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en mezcla de 1,8 L de solución de hidróxido de sodio 2 N y 1,8 kg de hielo, se agitó durante 15 minutos y se separó. La capa orgánica se lavó con 1 L de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtración, el filtrado se concentró al vacío. Etanol:hexano = 1:10 (1,65 L) se añadió al residuo cristalino y se aisló por filtración. El cristal se secó a presión reducida y se prepararon 307 g del compuesto objeto.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,44 (3H, s) 3,76 (3H, s) 4,72 (2H, d) 4,99 (2H, s), 6,99 (1H, dd) 7,07 (1H, d) 7,11 (1H, d) 7,48-7,57 (3H, m) 7,91-7,98 (2H, m)

Referencia 2

Preparación de 4-((4-(clorometil)-2-metoxifenoxi)metil)-2-(furan-2-il)-5-metiloxazol

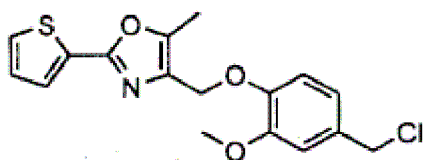


El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que las de las referencias 1(a) a 1(d) usando furfural en lugar de benzaldehído en la referencia 1(a).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,41 (3H, s) 3,76 (3H, s) 4,72 (2H, d) 4,97 (2H, s) 6,71 (1H, dd) 6,98 (1H, dd) 6,71 (1H, dd) 6,98 (1H, dd) 7,06 (1H, d) 7,08 (1H, d) 7,11 (1H, dd) 7,91 (1H, dd)

Referencia 3

Preparación de 4-((4-(clorometil)-2-metoxifenoxi)metil)-2-(tiofen-2-il)-5-metiloxazol

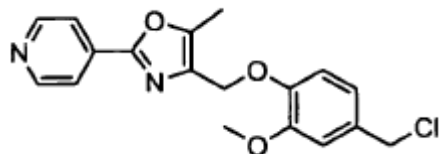


El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que las de las referencias 1(a) a 1(d) usando 2-tiofenaldehído en lugar de benzaldehído en la referencia 1(a).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,41 (3H, s) 3,76 (3H, s) 4,72 (2H, d) 4,95 (2H, s) 6,98 (1H, dd) 7,07 (1H, m) 7,08 (1H, dd) 7,21 (1H, dd) 7,66 (1H, dd) 7,77 (1H, dd)

Referencia 4

Preparación de 4-((4-(clorometil)-2-metoxifenoxi)metil)-2-(piridin-4-il)-5 metiloxazol

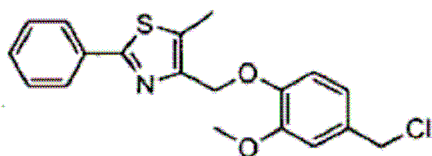


El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que las de las referencias 1(a) a 1(d) usando 4-piridincarboxaldehído en lugar de benzaldehído en la referencia 1(a).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,45 (3H, s) 3,89 (3H, s) 4,57 (2H, d) 5,07 (2H, s) 6,92 (1H, dd) 6,94 (1H, d) 7,01 (1H, d) 7,85 (2H, dd) 8,72 (2H, dd)

Referencia 5

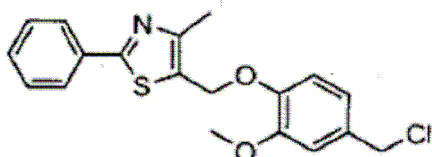
Preparación de 4-((4-(clorometil)-2-metoxifenoxi)metil)-5-metil-2-feniltiazol



- 5 El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que las de las referencias 1(c) a 1(d) usando 4-(clorometil)-5-metil-2-feniltiazol preparado por el método descrito en Tetrahedron Letters (2004, Volumen 45, P69) en lugar de 4-(clorometil)-5-metil-2-feniloxazol en la referencia 1(c).
- 10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2,50 (3H, s) 3,76 (3H, s) 4,72 (2H, d) 5,13 (2H, s) 6,99 (1H, dd) 7,06 (1H, d) 7,14 (1H, d) 7,45-7,52 (3H, m) 7,85-7,91 (2H, m)

Referencia 6

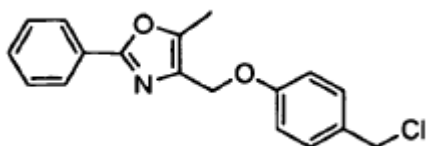
Preparación de 5-((4-(clorometil)-2-metoxifenoxi)metil)-4-metil-2-feniltiazol



- 15 El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que las de las referencias 1(c) a 1(d) usando 5-(bromometil)-4-metil-2-feniltiazol asequible en comercios en lugar de 4-(clorometil)-5-metil-2-feniloxazol en la referencia 1(c).
- 20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2,50 (3H, s) 3,76 (3H, s) 4,72 (2H, d) 5,13 (2H, s) 6,99 (1H, dd) 7,06 (1H, d) 7,14 (1H, d) 7,45-7,52 (3H, m) 7,85-7,91 (2H, m)

Referencia 7

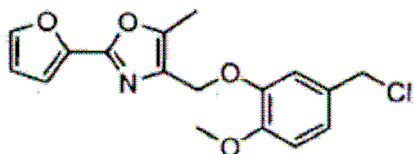
Preparación de 4-((4-(clorometil)fenoxi)metil)-5-metil-2-feniltiazol



- 25 El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que las de las referencias 1(c) a 1(d) usando alcohol 4-hidroxibencílico en lugar de alcohol vainillílico en la referencia 1(c).
- 30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2,45 (3H, s) 4,73 (2H, d) 5,02 (2H, s) 7,05 (2H, d) 7,39 (2H, d) 7,50-7,56 (3H, m) 7,92-7,97 (2H, m)

Referencia 8

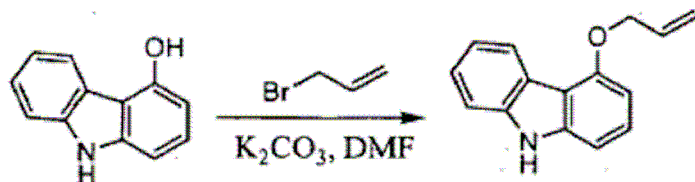
Preparación de 4-((5-(clorometil)-2-metoxifenoxi)metil)-2-(furan-2-il)-5-metiloxazol



- 35 El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que las de las referencias 1(a) a 1(d) usando furfural en lugar de benzaldehído en la referencia 1(a) y usando alcohol 3-hidroxi-4-metoxibencílico en lugar de alcohol vainillílico usado en la referencia 1(c).
- 40 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2,42 (3H, s) 3,76 (3H, s) 4,71 (2H, d) 4,96 (2H, s) 6,71 (1H, dd) 6,98 (1H, dd) 6,71 (1H, dd) 6,96 (1H, dd) 7,02 (1H, dd) 7,11 (1H, d) 7,18 (1H, d) 7,91 (1H, dd)

Referencia 9

Preparación de 4-(aliloxi)-9H-carbazol



5

138 g de carbonato de potasio se añadieron a una solución en N,N-dimetilformamida (500 mL) de 121,9 g de 4-hidroxycarbazol. Bajo agitación, se añadieron 88,6 g de bromuro de alilo y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se añadieron 3,5 L de agua y se extrajo dos veces con 1 L de acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con 1 L de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtración, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por NH cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1) y se prepararon 129 g del compuesto objeto.

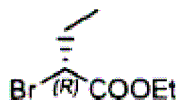
10

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4,79 (2H, d) 5,35 (1H, dd) 5,56 (1H, dd) 6,18-6,28 (1H, m) 6,66 (1H, d) 7,01 (1H, d) 7,21-7,26 (1H, m) 7,30 (1H, dd) 7,34-7,41 (2H, m) 7,97 (1H, br) 8,35 (1H, d)

15

Referencia 10

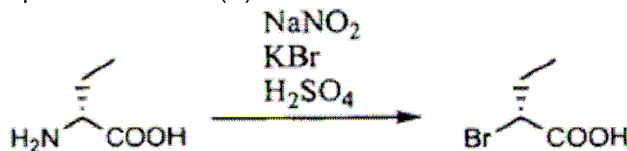
Preparación de (R)-2-bromobutirato de etilo



20

Referencia 10(a)

Preparación de ácido (R)-2-bromobutírico



25

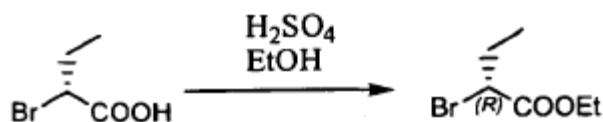
25 g de ácido D-2-aminobutírico y 105 g de KBr se disolvieron en solución 1,25 M de ácido sulfúrico (588 mL) a temperatura ambiente. La solución se enfrió hasta una temperatura interna de aproximadamente -5 °C y la solución de 25,7 g de nitrito de sodio se añadió gota a gota a una temperatura interna de aproximadamente -5 °C a -3 °C durante 1 hora. La solución se agitó a una temperatura interna de aproximadamente -5 °C durante 1,5 hora. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se lavó 3 veces con agua, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtración, el filtrado se concentró al vacío, el aceite residual se destiló a presión reducida y se prepararon 17,6 g del compuesto objeto en forma de un aceite incoloro. p. e.: 100 °C (9 Torr)

30

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,07 (3H, t) 2,04 (1H, dq) 2,13 (1H, dq) 4,20 (1H, t)

Referencia 10(b)

Preparación de (R)-2-bromobutirato de etilo



35

Se añadieron 0,45 mL de ácido sulfúrico a solución etanólica (70 mL) de 7,0 g de ácido (R)-2-bromobutírico a temperatura ambiente y se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada (140 mL). La solución se extrajo 3 veces con acetato de etilo. El extracto combinado se lavó secuencialmente con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtración, el filtrado se concentró al vacío y 7,47 g del compuesto objeto se preparó en forma de un aceite incoloro. Pureza óptica 96%ee (HPLC)

40

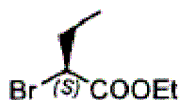
Columna: CHIRALCEL OB-H 0,46x25cm (Daicel Chemical Industries, Ltd.) Eluato: n-hexano:2-propanol = 90:10
Tasa de flujo: 0,5 mL/min

Temperatura: 35 °C

Detección: UV 230 nm

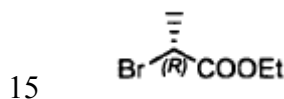
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,03 (3H, t) 1,30 (3H, t) 2,02 (1H, dq) 2,11 (1H, dq) 4,16 (1H, dd) 4,24 (2H, dq)

- 5 Referencia 11
Preparación de (S)-2-bromobutirato de etilo



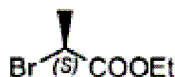
- 10 El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que las de las referencias 10(a) a 10(b) usando ácido L-2-aminobutírico en lugar de ácido D-2-aminobutírico en la referencia 10(a).
 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,30 (3H, t) 1,83 (1H, d) 4,23 (1H, dq) 4,35 (2H, q)

- Referencia 12
Preparación de (R)-2-bromopropionato de etilo



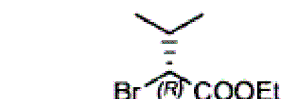
El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que la de la referencia 10(b) usando ácido (R)-2-bromopropiónico asequible en comercios en lugar de ácido (R)-2-bromobutírico en la referencia 10(b).

- 20 Referencia 13
Preparación de (S)-2-bromopropionato de etilo



- 25 El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que la de la referencia 10(b) usando ácido (S)-2-bromopropiónico asequible en comercios en lugar de ácido (R)-2-bromobutírico en la referencia 10(b).

- Referencia 14
Preparación de (R)-2-bromo-3-metilbutirato de etilo



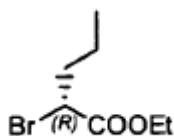
El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que las de las referencias 10(a) a 10(b) usando D-valina en lugar de ácido D-2-aminobutírico en la referencia 10(a).
 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,04 (3H, d) 1,11 (3H, d) 1,30 (3H, t) 2,24 (1H, q) 4,06-4,14 (1H, m) 4,24 (2H, m)

- 35 Referencia 15
Preparación de (S)-2-bromo-3-metilbutirato de etilo



- 40 El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que las de las referencias 10(a) a 10(b) usando L-valina en lugar de ácido D-2-aminobutírico en la referencia 10(a).

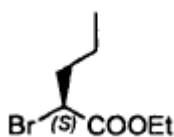
- Referencia 16
Preparación de (R)-2-bromo-valerato de etilo



- 5 El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que las de las referencias 10(a) a 10(b) usando D-norvalina en lugar de ácido D-2-aminobutírico en la referencia 10(a).
 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,95 (3H, t) 1,30 (3H, t) 1,33-1,54 (2H, m) 1,93-2,10 (2H, m) 4,16-4,27 (1H, m) 4,24 (3H, m)

Referencia 17

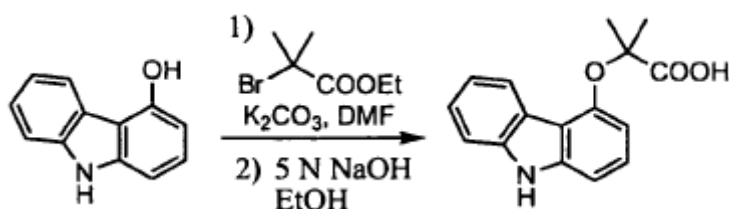
Preparación de (S)-2-bromo-valerato de etilo



- 10 El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que las de las referencias 10(a) a 10(b) usando L-norvalina en lugar de ácido D-2-aminobutírico en la referencia 10(a).

15 Referencia 18

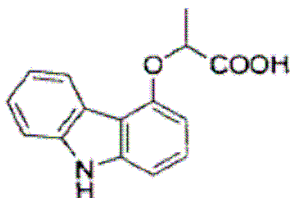
Preparación de ácido 2-(9H-carbazol-4-iloxi)-2-metilpropiónico



- 20 Se añadieron 4,35 g de carbonato de potasio a una solución en N,N-dimetilformamida (15 mL) de 1 g de 4-hidroxycarbazol y 4,72 g de 2-bromo-2-metilpropionato de etilo y se agitó a 90 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, luego se añadió agua helada y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto combinado se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtración, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice NH (acetato de etilo:n-hexano = 1:2) y se preparó 2-(9H-carbazol-4-iloxi)-2-metilpropionato de etilo. Se añadió solución 5 N de hidróxido de sodio a la solución etanólica de 30 mL de 2-(9H-carbazol-4-iloxi)-2-metilpropionato de etilo y se agitó a 70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, luego se añadió ácido clorhídrico 1 N para acidificar y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto combinado se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtración, el filtrado se concentró al vacío. El filtrado se cristalizó en éter diisopropílico y se aisló por filtración, se lavó con n-hexano, se secó a presión reducida y 1,18 g
- 25 del compuesto objeto se prepararon en forma de cristal amarillo.
 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,71 (6H, s) 6,45 (1H, d) 7,06 (1H, d) 7,15 (1H, ddd) 7,23 (1H, dd) 7,35 (1H, ddd) 7,45 (1H, d) 8,20 (1H, d) 11,24 (1H, s) 13,10 (1H, s)

Referencia 19

35 Preparación de ácido 2-(9H-carbazol-4-iloxi)propiónico

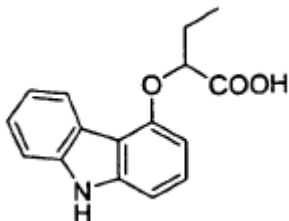


El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que la de la referencia 11 usando 2-bromopropionato de etilo en lugar de 2-bromo-2-metilpropionato de etilo en la referencia 11.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,69 (3H, d) 5,03 (1H, q) 6,52 (1H, d) 7,07 (1H, d), 7,15 (1H, ddd) 7,26 (1H, dd) 7,35 (1H, ddd) 7,45 (1H, d) 8,21 (1H, d) 11,25 (1H, s) 13,08 (1H, br)

Referencia 20

5 Preparación de ácido 2-(9H-carbazol-4-iloxi)butírico

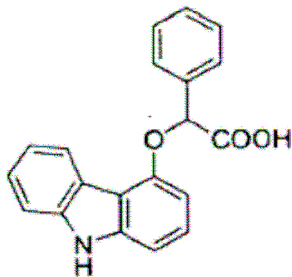


El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que la de la referencia 18 usando 2-bromobutirato de etilo en lugar de 2-bromo-2-metilpropionato de etilo en la referencia 18.

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,15 (3H, t) 2,05-2,13 (1H, m) 4,89 (1H, t) 6,50 (1H, d) 7,07 (1H, d) 7,16 (1H, ddd) 7,26 (1H, dd) 7,35 (1H, ddd) 7,46 (1H, d) 8,21 (1H, d) 11,27 (1H, s) 13,03 (1H, br)

Referencia 21

Preparación de ácido 2-(9H-carbazol-4-iloxi)-2-fenilacético

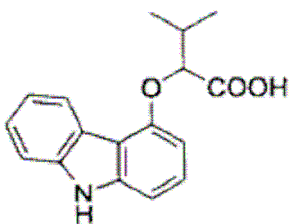


15 El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que la de la referencia 18 usando α-bromofenilacetato de etilo en lugar de 2-bromo-2-metilpropionato de etilo en la referencia 18.

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 6,08 (1H, s) 6,63 (1H, d) 7,08 (1H, d) 7,17 (1H, ddd) 7,24 (1H, dd) 7,33-7,43 (2H, m) 7,44-7,51 (3H, m) 7,71 (2H, d) 8,31 (1H, d) 11,29 (1H, s) 13,28 (1H, br)

Referencia 22

Preparación de ácido 2-(9H-carbazol-4-iloxi)isovalérico

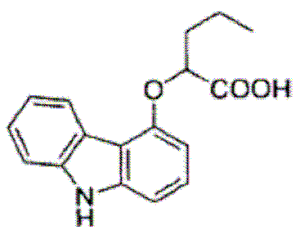


25 El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que la de la referencia 18 usando 2-bromoisovalerato de etilo en lugar de 2-bromo-2-metilpropionato de etilo usado en la referencia 18.

30 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,16 (3H, d) 1,21 (3H, d) 2,15-2,45 (1H, m) 4,74 (1H, d) 6,48 (1H, d) 7,07 (1H, d), 7,15 (1H, ddd) 7,25 (1H, dd) 7,35 (1H, ddd) 7,47 (1H, d) 8,21 (1H, d) 11,28 (1H, s) 13,06 (1H, br)

Referencia 23

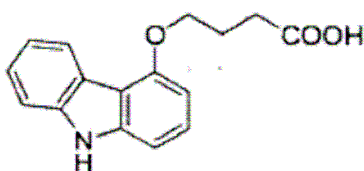
Preparación de ácido 2-(9H-carbazol-4-iloxi)valérico



- 5 El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que la de la referencia 18 usando 2-bromovalerato de etilo en lugar de 2-bromo-2-metilpropionato de etilo en la referencia 18.
 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 0,99 (3H, t) 1,57-1,68 (2H, m) 1,95-2,13 (2H, m) 4,92 (1H, dd) 6,50 (1H, d) 7,07 (1H, d) 7,16 (1H, ddd) 7,26 (1H, dd) 7,35 (1H, ddd) 7,46 (1H, d) 8,19 (1H, d) 11,27 (1H, s) 13,03 (1H, br)

Referencia 24

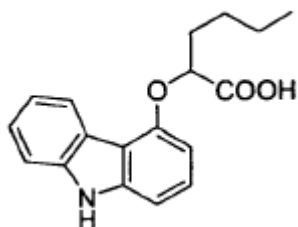
Preparación de ácido 4-(9H-carbazol-4-iloxi) butírico



- 10 El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que la de la referencia 18 usando 4-bromobutirato de etilo en lugar de 2-bromo-2-metilpropionato de etilo en la referencia 18.
 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 2,10-2,19 (2H, m) 2,55 (2H, t) 4,22 (2H, t) 6,68 (1H, d) 7,07 (1H, d) 7,15 (1H, ddd) 7,29 (1H, dd) 7,34 (1H, ddd) 7,45 (1H, d) 8,14 (1H, d) 11,25 (1H, s) 12,19 (1H, br)

Referencia 25

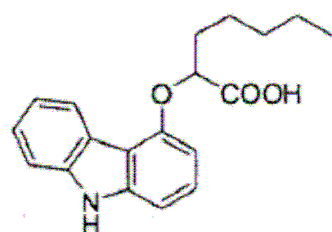
Preparación de ácido 2-(9H-carbazol-4-iloxi)caproico



- 20 El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que la de la referencia 18 usando 2-bromocaproato de etilo en lugar de 2-bromo-2-metilpropionato de etilo en la referencia 18.
 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 0,92 (3H, t) 1,35-1,47 (2H, m) 1,53-1,63 (2H, m) 2,00-2,13 (2H, m) 4,91 (1H, dd) 6,50 (1H, d) 7,07 (1H, d) 7,16 (1H, ddd) 7,26 (1H, dd) 7,35 (1H, ddd) 7,46 (1H, d) 8,19 (1H, d) 11,27 (1H, s) 13,05 (1H, br)

Referencia 26

Preparación de ácido 2-(9H-carbazol-4-iloxi)heptano



30

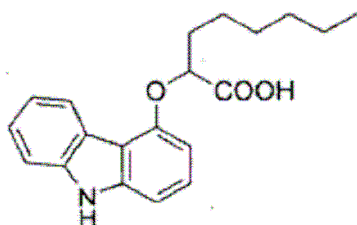
El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que la de la referencia 18 usando 2-bromoheptanato de etilo en lugar de 2-bromo-2-metilpropionato de etilo en la referencia 18.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0,88 (3H, t) 1,20-1,43 (4H, m) 1,55-1,66 (2H, m) 1,97-2,13 (2H, m) 4,91 (1H, dd) 6,49 (1H, d) 7,07 (1H, d) 7,15 (1H, ddd) 7,25 (1H, dd) 7,35 (1H, ddd) 7,46 (1H, d) 8,19 (1H, d) 11,27 (1H, s) 13,06 (1H, br)

5

Referencia 27

Preparación de ácido 2-(9H-carbazol-4-iloxi)caprílico



10

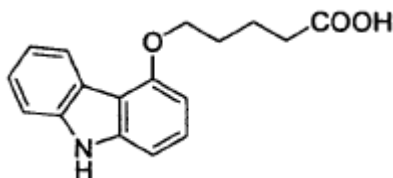
El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que la de la referencia 18 usando 2-bromocaprilato de etilo en lugar de 2-bromo-2-metilpropionato de etilo en la referencia 18.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0,86 (3H, t) 1,20-1,35 (4H, m) 1,35-1,44 (2H, m) 1,55-1,64 (2H, m) 1,97-2,13 (2H, m) 4,91 (1H, dd) 6,49 (1H, d) 7,07 (1H, d) 7,15 (1H, ddd) 7,25 (1H, dd) 7,35 (1H, ddd) 7,46 (1H, d) 8,19 (1H, d) 11,27 (1H, s) 13,05 (1H, br)

15

Referencia 28

Preparación de ácido 5-(9H-carbazol-4-iloxi)valérico



20

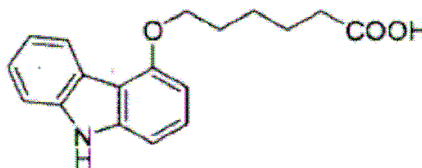
El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que la de la referencia 18 usando 5-bromovalerato de etilo en lugar de 2-bromo-2-metilpropionato de etilo en la referencia 18.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,77-1,87 (2H, m) 1,88-1,98 (2H, m) 2,37 (2H, t) 4,20 (2H, t) 6,68 (1H, d) 7,06 (1H, d) 7,14 (1H, ddd) 7,27 (1H, dd) 7,33 (1H, ddd) 7,44 (1H, d) 8,14 (1H, d) 11,23 (1H, s) 12,09 (1H, br)

25

Referencia 29

Preparación de ácido 6-(9H-carbazol-4-iloxi)caproico



30

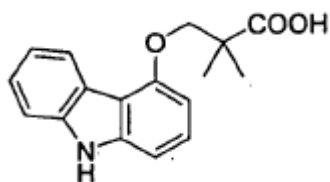
El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que la de la referencia 18 usando 6-bromocaproato de etilo en lugar de 2-bromo-2-metilpropionato de etilo en la referencia 18.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,54-1,70 (4H, m) 1,87-1,97 (2H, m) 2,28 (2H, t) 4,19 (2H, t) 6,68 (1H, d) 7,06 (1H, d) 7,15 (1H, ddd) 7,25 (1H, dd) 7,31 (1H, ddd) 7,47 (1H, d) 8,14 (1H, d) 11,23 (1H, s) 12,03 (1H, br)

35

Referencia 30

Preparación de ácido 3-(9H-carbazol-4-iloxi)-2,2-dimetilpropiónico

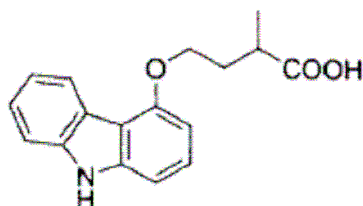


El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que la de la referencia 18 usando 3-cloropivalato de etilo y yoduro de potasio en lugar de 2-bromo-2-metilpropionato de etilo en la referencia 18.

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,49 (6H, s) 4,24 (1H, s) 6,64 (1H, d) 7,03 (1H, d), 7,21 (1H, ddd) 7,31 (1H, dd) 7,34-7,38 (2H, m) 8,04 (1H, br) 8,26 (1H, d) (no se observó protón de ácido carboxílico)

Referencia 31

Preparación de ácido 4-(9H-carbazol-4-iloxi)-2-metilbutírico



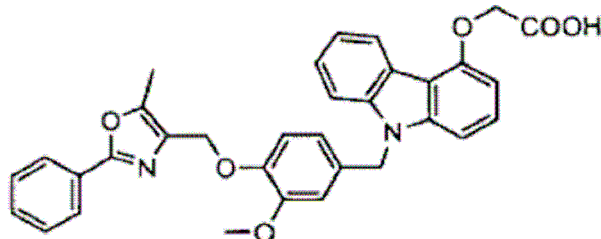
10

El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que la de la referencia 18 usando 4-cloro-2-metilbutirato de etilo en lugar de 2-bromo-2-metilpropionato de etilo en la referencia 18.

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,22 (3H, m) 1,91-2,02 (1H, m) 2,19-2,29 (1H, m) 2,69-2,79 (1H, m) 4,18-4,29 (2H, m) 6,69 (1H, d) 7,07 (1H, d) 7,15 (1H, ddd) 7,29 (1H, dd) 7,34 (1H, ddd) 7,45 (1H, d) 8,14 (1H, d) 11,24 (1H, s) 12,25 (1H, br)

Ejemplo 1

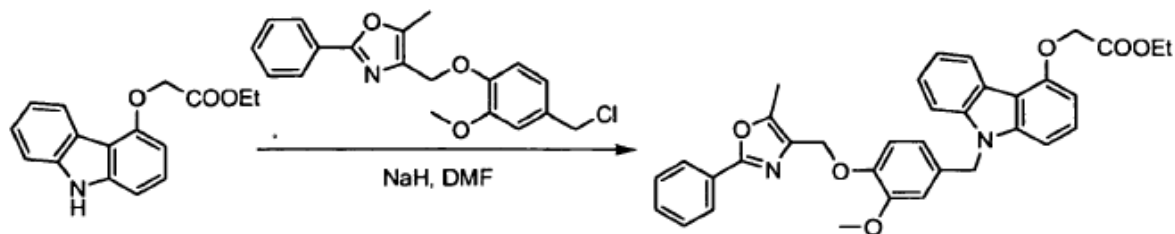
Preparación de ácido 2-[9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi]acético



20

Ejemplo 1(a)

Preparación de 2-[9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi]acetato de etilo



25

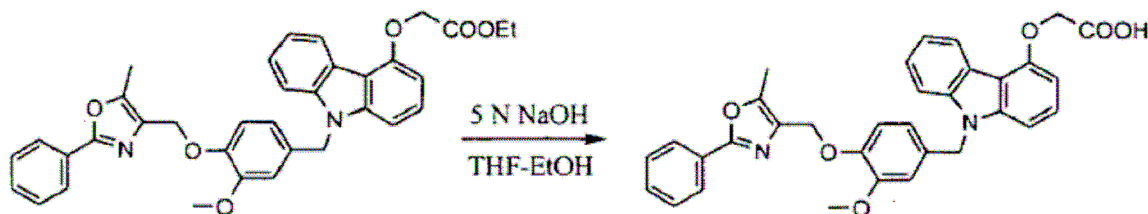
Se añadieron 18 mg de hidruro de sodio (60%) a una solución de N,N-dimetilformamida (5 mL) de 107 mg de 2-(9H-carbazol-4-iloxi)acetato de etilo y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de ello, se añadieron 144 mg de 4-((4-(clorometil)-2-metoxifenoxi)metil)-5-metil-2-feniloxazol y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto combinado se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtración, el filtrado se concentró al vacío, el residuo se cristalizó en metanol, se aisló por filtración y se lavó con metanol. El residuo se secó a presión reducida y se prepararon 107 mg del compuesto objeto en forma de cristal blanco.

30

$^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,27 (3H, t) 2,37 (3H, s) 3,67 (3H, s) 4,25 (2H, q) 4,87 (2H, s) 5,05 (2H, s) 5,57 (2H, s) 6,64 (1H, d) 6,69 (1H, d) 6,94 (1H, d) 7,02 (1H, s) 7,20-7,45 (4H, m) 7,45-7,55 (3H, m) 7,64 (1H, d) 7,88-8,97 (2H, m) 8,34 (1H, d)

5 Ejemplo 1(b)

Preparación de ácido 2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}acético

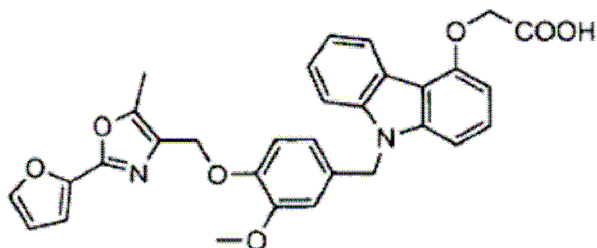


10 Se añadió 1 mL de solución 5 N de hidróxido de sodio a tetrahidrofurano:metanol = 1:1 (10 mL) de 107 mg de 2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}acetato de etilo y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se ajustó a pH 3 por ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtración, el filtrado se concentró al vacío. Los cristales de residuo se aislaron por filtración con acetato de etilo-diisopropílico, se secó a presión reducida y se prepararon 74 mg del compuesto objeto en forma de cristal amarillo pálido.

Los datos espectrales de $^1\text{H-RMN}$ y MS se muestran en la tabla 1.

20 Ejemplo 2

Preparación de ácido 2-{9-[4-((2-(furan-2-il)-5-metil-oxazol-4-il)metoxi)-3-metoxibencil]-9H-carbazol-4-iloxi}acético



25 El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que las de los Ejemplos 1(a) a 1(b) usando 4-((4-(clorometil)-2-metoxifenoxi)metil)-2-(furan-2-il)-5-metiloxazol preparado por la referencia 2 en lugar de 4-((4-(clorometil)-2-metoxifenoxi)metil)-5-metil-2-feniloxazol en el Ejemplo 1(a).

Los datos espectrales de $^1\text{H-RMN}$ y MS se muestran en la tabla 1.

30 Ejemplo 3

Preparación de ácido 2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-metilpropiónico



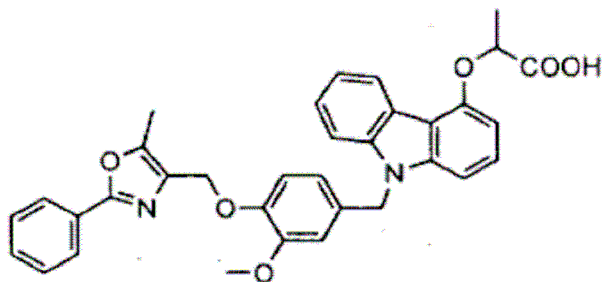
35 Se añadieron 302 mg de hidruro de sodio (60%) a una solución de N,N-dimetilformamida (30 mL) de 924 mg de ácido 2-(9H-carbazol-4-iloxi)-2-metilpropiónico, se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de ello, se añadieron 1,31 g de 4-((4-(clorometil)-2-metoxifenoxi)metil)-5-metil-2-feniloxazol y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua, se ajustó a pH3 con 1 N ácido clorhídrico y se

extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto combinado se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtración, el filtrado se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo:metanol = 50:1) y se prepararon 1,88 g del compuesto objeto en forma de polvo amarillo pálido.

5 Los datos espectrales de $^1\text{H-RMN}$ y MS se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 4

Preparación de ácido (\pm)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}propiónico

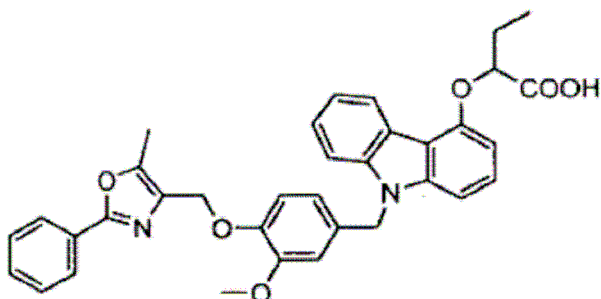


10 El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que la del Ejemplo 3 usando ácido 2-(9H-carbazol-4-iloxi)propiónico preparado por la referencia 19 en lugar de ácido 2-(9H-carbazol-4-iloxi)-2-metilpropiónico en el Ejemplo 3.

15 Los datos espectrales de $^1\text{H-RMN}$ y MS se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 5

Preparación de ácido (\pm)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}butírico

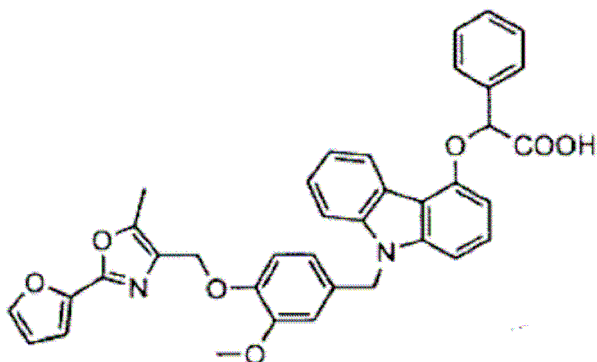


20 El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que la del Ejemplo 3 usando ácido 2-(9H-carbazol-4-iloxi)butírico preparado por la referencia 20 en lugar de ácido 2-(9H-carbazol-4-iloxi)-2-metilpropiónico usado en el Ejemplo 3.

25 Los datos espectrales de $^1\text{H-RMN}$ y MS se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 6

Preparación de ácido (\pm)-2-{9-[4-((2-(furan-2-il)-5-metil-oxazol-4-il)metoxi)-3-metoxi-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-fenilacético

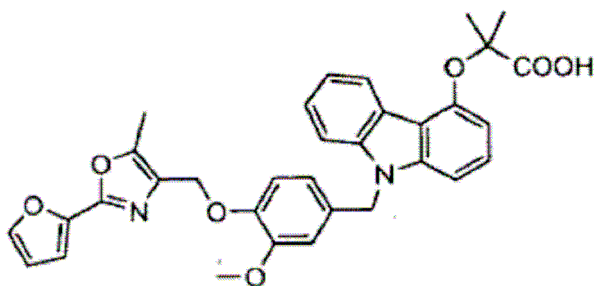


5 El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que la del Ejemplo 3 usando ácido 2-(9H-carbazol-4-iloxi)-2-fenilacético preparado por la referencia 21 en lugar de ácido 2-(9H-carbazol-4-iloxi)-2-metilpropiónico usado en el Ejemplo 3 y usando 4-((4-(clorometil)-2-metoxifenoxi)metil)-2-(furan-2-il)-5-metiloxazol preparado por la referencia 2 en lugar de 4-((4-(clorometil)-2-metoxifenoxi)metil)-5-metil-2-feniloxazol.

Los datos espectrales de ¹H-RMN y MS se muestran en la tabla 1.

10 Ejemplo 7

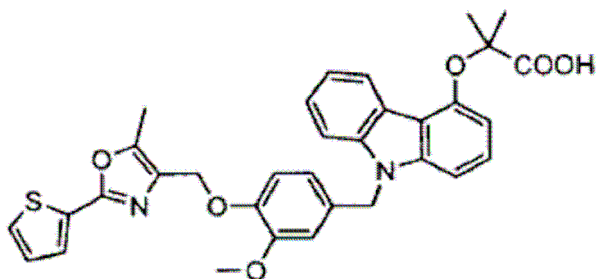
Preparación de ácido 2-{9-[4-((2-(furan-2-il)-5-metil-oxazol-4-il)metoxi)-3-metoxibencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-metilpropiónico



15 El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que la del Ejemplo 3 usando 4-((4-(clorometil)-2-metoxifenoxi)metil)-2-(furan-2-il)-5-metiloxazol preparado por la referencia 2 en lugar de 4-((4-(clorometil)-2-metoxifenoxi)metil)-5-metil-2-feniloxazol usado en el Ejemplo 3.

Los datos espectrales de ¹H-RMN y MS se muestran en la tabla 1.

20 **Ejemplo 8**
Preparación de ácido 2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-(tiofen-2-il)-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-metilpropiónico



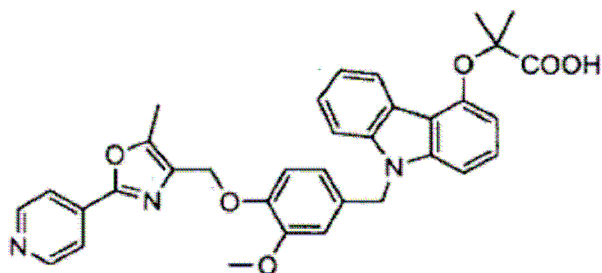
25

El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que la del Ejemplo 3 usando 4-((4-(clorometil)-2-metoxifenoxi)metil)-2-(tiofen-2-il)-5-metiloxazol preparado por la referencia 3 en lugar de 4-((4-(clorometil)-2-metoxifenoxi)metil)-5-metil-2-feniloxazol usado en el Ejemplo 3.

5 Los datos espectrales de $^1\text{H-RMN}$ y MS se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 9

Preparación de ácido 2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-(piridin-4-il)-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-metilpropiónico



10

El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que la del Ejemplo 3 usando 4-((4-(clorometil)-2-metoxifenoxi)metil)-2-(piridin-4-il)-5-metiloxazol preparado por la referencia 4 en lugar de 4-((4-(clorometil)-2-metoxifenoxi)metil)-5-metil-2-feniloxazol usado en el Ejemplo 3.

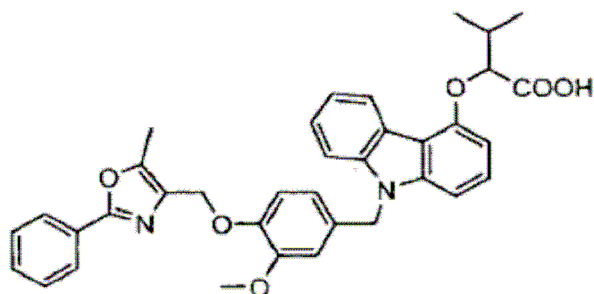
15

Los datos espectrales de $^1\text{H-RMN}$ y MS se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 10

Preparación de ácido (\pm)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-3-metilbutírico

20



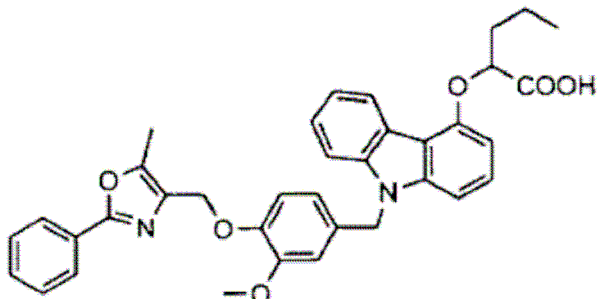
25

El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que la del Ejemplo 3 usando ácido 2-(9H-carbazol-4-iloxi)isovalérico preparado por la referencia 22 en lugar de ácido 2-(9H-carbazol-4-iloxi)-2-metilpropiónico usado en el Ejemplo 3.

Los datos espectrales de $^1\text{H-RMN}$ y MS se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 11

30 Preparación de ácido (\pm)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}valérico



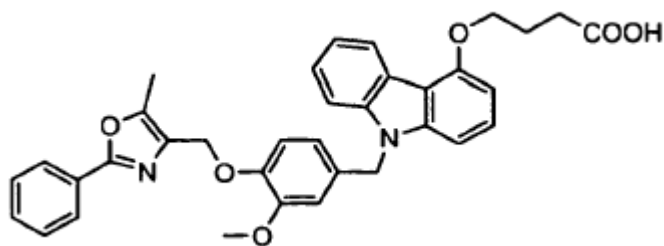
El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que la del Ejemplo 3 usando ácido 2-(9H-carbazol-4-iloxi)valérico preparado por la referencia 23 en lugar de ácido 2-(9H-carbazol-4-iloxi)-2-metilpropiónico usado en el Ejemplo 3.

5

Los datos espectrales de $^1\text{H-RMN}$ y MS se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 12

Preparación de ácido 4-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}butírico



10

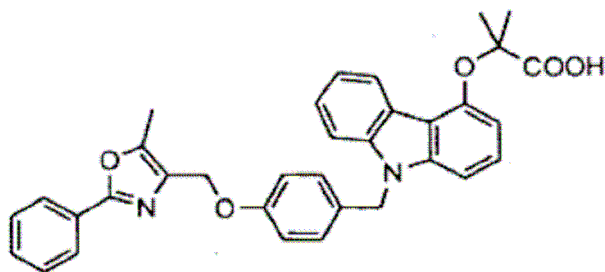
El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que la del Ejemplo 3 usando ácido 4-(9H-carbazol-4-iloxi)butírico preparado por la referencia 24 en lugar de ácido 2-(9H-carbazol-4-iloxi)-2-metilpropiónico usado en el Ejemplo 3.

15

Los datos espectrales de $^1\text{H-RMN}$ y MS se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 13

Preparación de ácido 2-metil-2-{9-[4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}propiónico



20

El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que la del Ejemplo 3 usando 4-((4-(clorometil)fenoxi)metil)-5-metil-2-feniltiazol preparado por la referencia 7 en lugar de 4-((4-(clorometil)-2-metoxifenoxi)metil)-5-metil-2-feniloxazol usado en el Ejemplo 3.

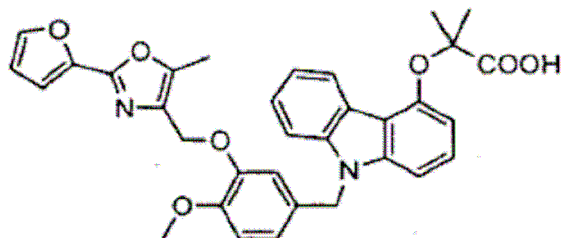
25

Los datos espectrales de $^1\text{H-RMN}$ y MS se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 14

Preparación de ácido 2-{9-[3-((2-(furan-2-il)-5-metil-oxazol-4-il)metoxi)-4-metoxibencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-metilpropiónico

30

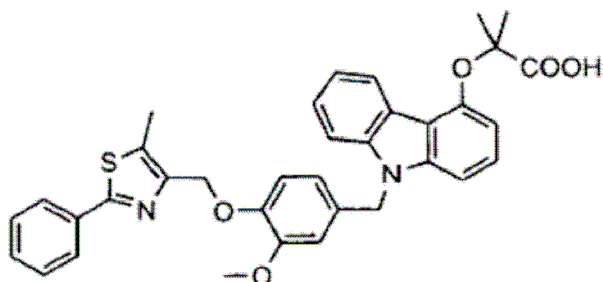


El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que la del Ejemplo 3 usando 4-((5-(clorometil)-2-metoxifenoxi)metil)-2-(furan-2-il)-5-metiloxazol preparado por la referencia 8 en lugar de 4-((4-(clorometil)-2-metoxifenoxi)metil)-5-metil-2-feniloxazol usado en el Ejemplo 3.

5 Los datos espectrales de $^1\text{H-RMN}$ y MS se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 15

Preparación de ácido 2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-tiazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-metil-propiónico



10

El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que la del Ejemplo 3 usando 4-((4-(clorometil)-2-metoxifenoxi)metil)-5-metil-2-feniltiazol preparado en la referencia 5 en lugar de 4-((4-(clorometil)-2-metoxifenoxi)metil)-5-metil-2-feniloxazol usado en el Ejemplo 3.

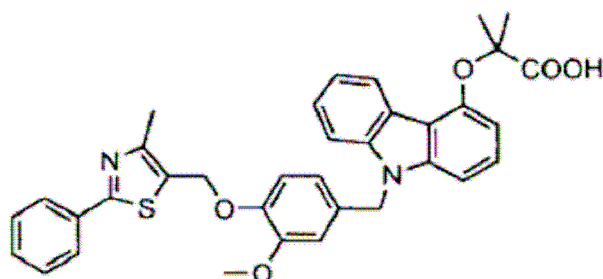
15

Los datos espectrales de $^1\text{H-RMN}$ y MS se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 16

Preparación de ácido 2-{9-[3-metoxi-4-((4-metil-2-fenil-tiazol-5-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-metil-propiónico

20



25

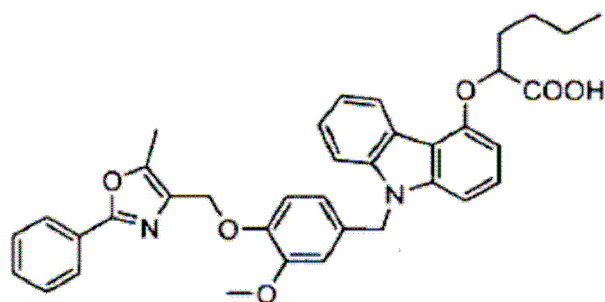
El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que la del Ejemplo 3 usando 5-((4-(clorometil)-2-metoxifenoxi)metil)-4-metil-2-feniltiazol preparado por la referencia 6 en lugar de 4-((4-(clorometil)-2-metoxifenoxi)metil)-5-metil-2-feniloxazol usado en el Ejemplo 3.

Los datos espectrales de $^1\text{H-RMN}$ y MS se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 17

Preparación de ácido (\pm)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}caproico

30

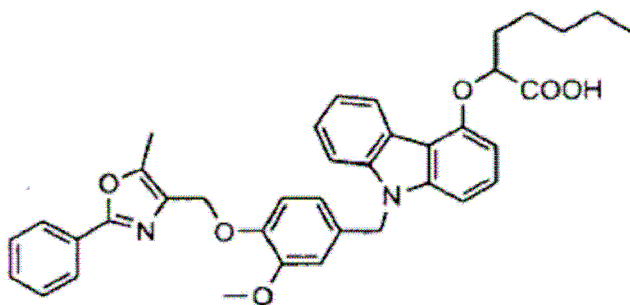


El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que la del Ejemplo 3 usando ácido 2-(9H-carbazol-4-iloxi)caproico preparado por la referencia 25 en lugar de ácido 2-(9H-carbazol-4-iloxi)-2-metilpropiónico usado en el Ejemplo 3.

5 Los datos espectrales $^1\text{H-RMN}$ y MS se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 18

Preparación de ácido (\pm) -2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}heptanoico

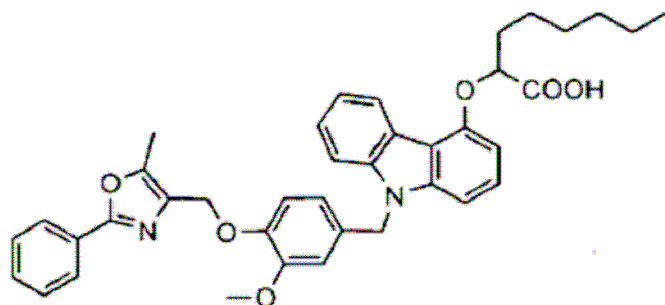


10 El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que la del Ejemplo 3 usando ácido 2-(9H-carbazol-4-iloxi)heptanoico preparado por la referencia 26 en lugar de ácido 2-(9H-carbazol-4-iloxi)-2-metilpropiónico usado en el Ejemplo 3.

15 Los datos espectrales de $^1\text{H-RMN}$ y MS se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 19

Preparación de ácido (\pm) -2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}caprílico

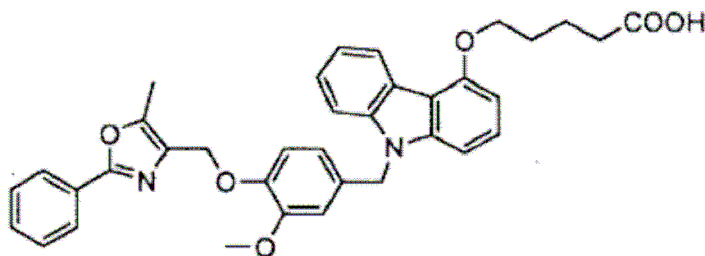


20 El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que la del Ejemplo 3 usando ácido 2-(9H-carbazol-4-iloxi)caprílico preparado por la referencia 27 en lugar de ácido 2-(9H-carbazol-4-iloxi)-2-metilpropiónico usado en el Ejemplo 3.

25 Los datos espectrales de $^1\text{H-RMN}$ y MS se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 20

Preparación de ácido 5-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}valérico



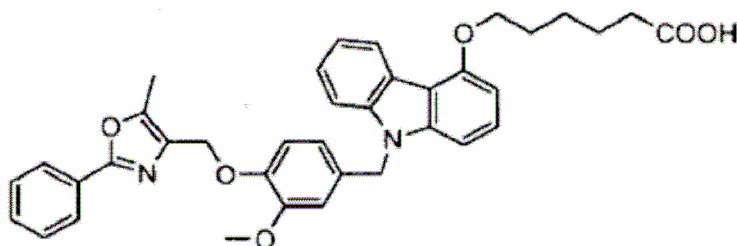
30

El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que la del Ejemplo 3 usando ácido 5-(9H-carbazol-4-iloxi)valérico preparado por la referencia 28 en lugar de ácido 2-(9H-carbazol-4-iloxi)-2-metilpropiónico usado en el Ejemplo 3.

5 Los datos espectrales de $^1\text{H-RMN}$ y MS se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 21

Preparación de ácido 6-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}caproico

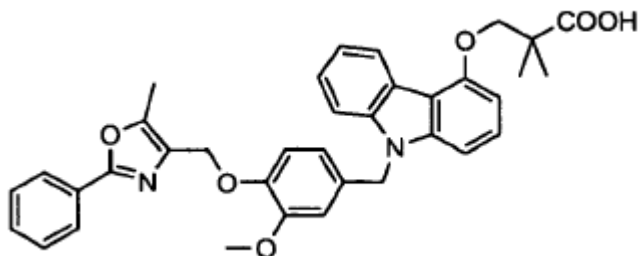


10 El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que la del Ejemplo 3 usando ácido 6-(9H-carbazol-4-iloxi)caproico preparado por la referencia 29 en lugar de ácido 2-(9H-carbazol-4-iloxi)-2-metilpropiónico usado en el Ejemplo 3.

15 Los datos espectrales de $^1\text{H-RMN}$ y MS se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 22

Preparación de ácido 3-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2,2-dimetilpropiónico

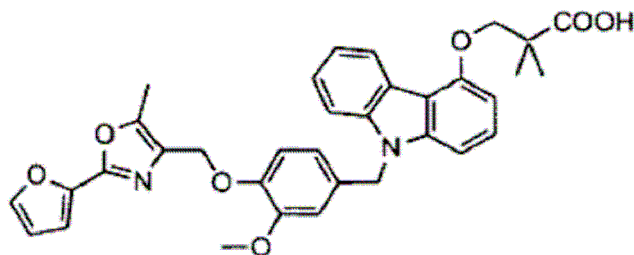


20 El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que la del Ejemplo 3 usando ácido 3-(9H-carbazol-4-iloxi)-2,2-dimetilpropiónico preparado por la referencia 30 en lugar de ácido 2-(9H-carbazol-4-iloxi)-2-metilpropiónico usado en el Ejemplo 3.

25 Los datos espectrales de $^1\text{H-RMN}$ y MS se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 23

30 Preparación de ácido 3-{9-[4-((2-(furan-2-il)-5-metil-oxazol-4-il)metoxi)-3-metoxibencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2,2-dimetilpropiónico



El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que la del Ejemplo 3 usando ácido 3-(9H-carbazol-4-iloxi)-2,2-dimetilpropiónico preparado por la referencia 30 en lugar de ácido 2-(9H-carbazol-4-iloxi)-2-

metilpropiónico usado en el Ejemplo 3 y usando 4-((4-(clorometil)-2-metoxifenoxi)metil)-2-(furan-2-il)-5-metiloxazol
preparado por la referencia

2

en lugar de 4-((4-(clorometil)-2-metoxifenoxi)metil)-5-metil-2-feniloxazol.

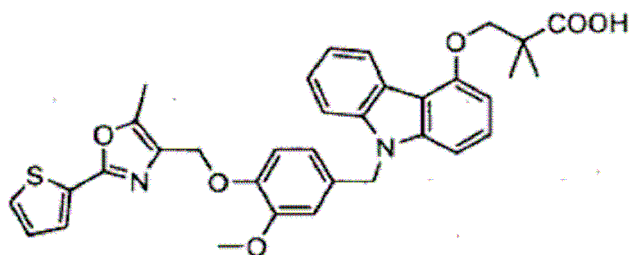
5

Los datos espectrales de $^1\text{H-RMN}$ y MS se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 24

Preparación de ácido 3-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-(tiofen-2-il)-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2,2-dimetil-propiónico

10



El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que la del Ejemplo 3 usando ácido 3-(9H-carbazol-4-iloxi)-2,2-dimetilpropiónico preparado por la referencia 30 en lugar de ácido 2-(9H-carbazol-4-iloxi)-2-metilpropiónico usado en el Ejemplo 3 y usando 4-((4-(clorometil)-2-metoxifenoxi)metil)-2-(tiofen-2-il)-5-metiloxazol
preparado por la referencia en lugar de 4-((4-(clorometil)-2-metoxifenoxi)metil)-5-metil-2-feniloxazol.

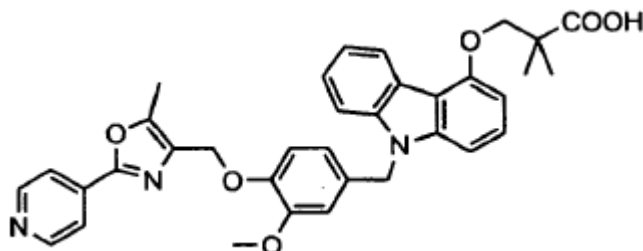
15

Los datos espectrales de $^1\text{H-RMN}$ y MS se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 25

Preparación de ácido 3-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-piridin-4-il)-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2,2-dimetil-propiónico

20



25

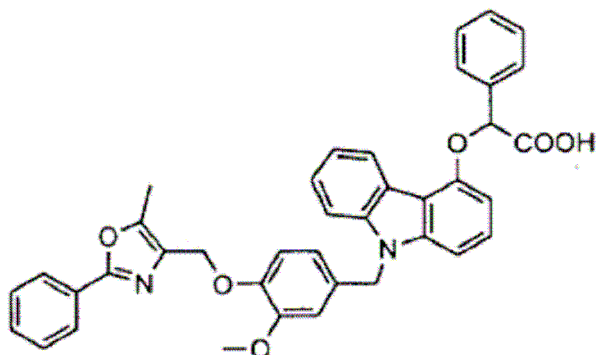
El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que la del Ejemplo 3 usando ácido 3-(9H-carbazol-4-iloxi)-2,2-dimetilpropiónico preparado por la referencia 30 en lugar de ácido 2-(9H-carbazol-4-iloxi)-2-metilpropiónico usado en el Ejemplo 3 y usando 4-((4-(clorometil)-2-metoxifenoxi)metil)-2-(piridin-4-il)-5 metiloxazol
preparado por la referencia 4 en lugar de 4-((4-(clorometil)-2-metoxifenoxi)metil)-5-metil-2-feniloxazol.

30

Los datos espectrales de $^1\text{H-RMN}$ y MS se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 26

Preparación de ácido (\pm)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-fenilacético

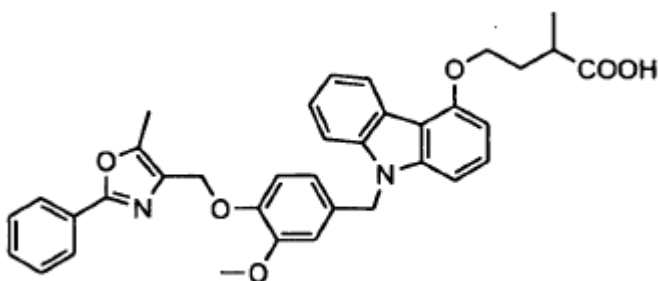


5 El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que la del Ejemplo 3 usando ácido 2-(9H-carbazol-4-iloxi)-2-fenilacético preparado por la referencia 21 en lugar de ácido 2-(9H-carbazol-4-iloxi)-2-metilpropiónico usado en el Ejemplo 3.

Los datos espectrales de $^1\text{H-RMN}$ y MS se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 27

10 Preparación de ácido (\pm) -4-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-metil-butírico

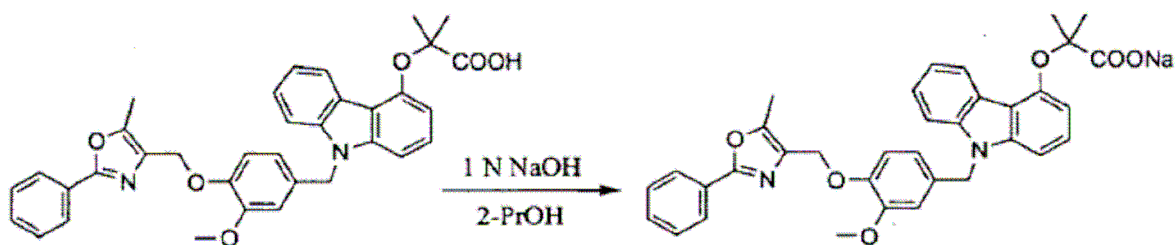


15 El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que la del Ejemplo 3 usando ácido 4-(9H-carbazol-4-iloxi)-2-metilbutírico preparado por la referencia 31 en lugar de ácido 2-(9H-carbazol-4-iloxi)-2-metilpropiónico usado en el Ejemplo 3.

Los datos espectrales de $^1\text{H-RMN}$ y MS se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 28

20 Preparación de 2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-metil-propionato de sodio



25 1,88 g de ácido 2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-metil-propiónico se suspendió en 30 mL de 2-propanol y se disolvió a 70 °C. 3,3 mL de solución 1 N de hidróxido de sodio se añadieron y se agitó durante media hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar, el cristal precipitado se aisló por filtración, se lavó con 2-propanol, se secó a presión reducida, y se prepararon 1,66 g del compuesto objeto en forma de cristal blanco.

30

Los datos espectrales de $^1\text{H-RMN}$ y MS se muestran en la tabla 1.

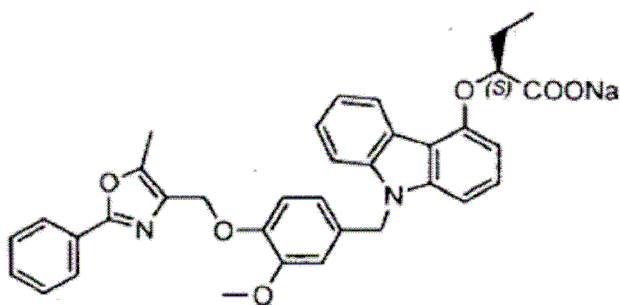
Ejemplos 29-37

Los compuestos de la tabla se prepararon del mismo modo que el Ejemplo 28.

5

Ejemplo 38

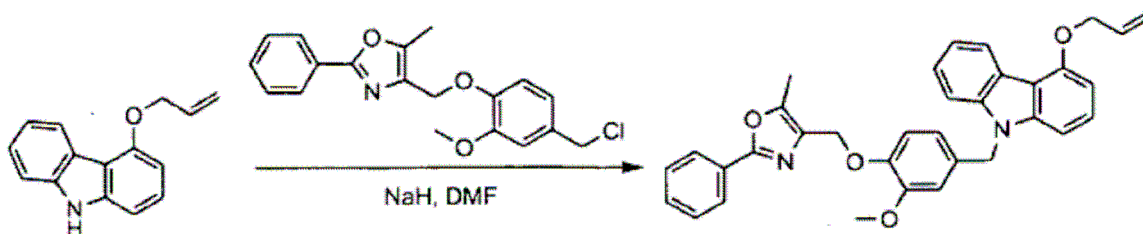
Preparación de (S)-(+)-2-[9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-bencil)-9H-carbazol-4-iloxi]butirato de sodio



10

Ejemplo 38(a)

Preparación de 9-[4-[(5-metil-2-feniloxazol-4-il)metoxi]-3-metoxibencil]-4-(aliloxi)-9H-carbazol



15

6,05 g de hidruro de sodio (60%) se añadieron a una solución en N,N-dimetilformamida (170 mL) de 35 g de 4-(aliloxi)-9H-carbazol mientras se enfriaba en un baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de ello, se añadieron 49,4 g de 4-[(5-metil-2-feniloxazol-4-il)metoxi]-3-metoxibencil cloruro y se agitaron durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con mezcla de acetato de etilo:hexano = 1:1 (340 mL), se vertió en agua helada (680 mL) y se agitó durante 1 hora. El precipitado cristalino se aisló por filtración y se lavó con mezcla de acetato de etilo:n-hexano = 1:1. El precipitado cristalino se secó a presión reducida y se prepararon 55,4 g del compuesto objeto en forma de cristal amarillo pálido.

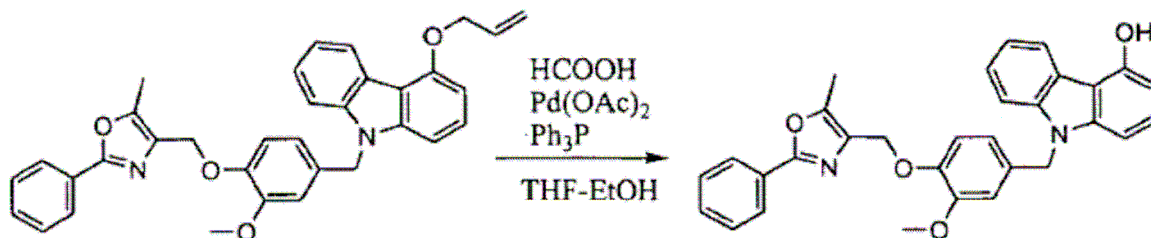
20

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,35 (3H, s) 3,69 (3H, s) 4,82 (2H, ddd) 4,97 (2H, s) 5,37 (1H, ddt) 5,43 (2H, s) 5,58 (1H, ddt) 6,26 (1H, ddt) 6,63 (1H, dd) 6,69 (1H, d) 6,71 (1H, d) 6,90 (1H, d) 7,00 (1H, d) 7,22-7,44 (7H, m) 7,97-8,00 (2H, m) 8,40 (1H, d)

25

Ejemplo 38(b)

Preparación de 9-[4-[(5-metil-2-feniloxazol-4-il)metoxi]-3-metoxibencil]-9H-carbazol-4-ol



30

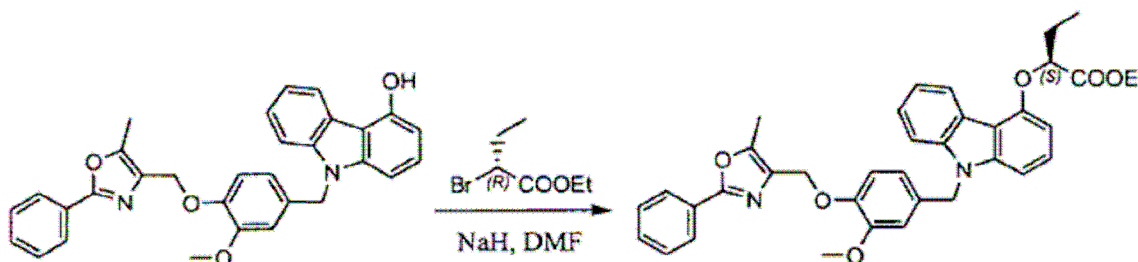
10 g de 9-[4-[(5-metil-2-feniloxazol-4-il)metoxi]-3-metoxibencil]-4-(aliloxi)-9H-carbazol se suspendieron en solución mixta (70 mL) de tetrahidrofurano-etanol = 4:1, se añadieron 986 mg de trifenilfosfina, 84 mg de acetato de paladio y 2,1 mL de ácido fórmico y se calentaron a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y luego se concentró al vacío y el residuo se cristalizó en 10 mL de etanol. El precipitado cristalino se aisló por filtración, se lavó

con etanol, se secó a presión reducida y se prepararon 8,96 g del compuesto objeto en forma de cristal amarillo pálido.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,37 (3H, s) 3,67 (3H, s) 4,87 (2H, s) 5,51 (2H, s) 6,55 (1H, dd) 6,62 (1H, d) 6,94 (1H, d) 7,02 (1H, d) 7,07 (1H, d) 7,16 (1H, dd) 7,21 (1H, dd) 7,36 (1H, ddd) 7,47-7,54 (3H, m) 7,58 (1H, d) 7,88-7,94 (2H, m) 8,19 (1H, d) 10,12 (1H, s)

Ejemplo 38(c)

Preparación de (S)-(+)-2-[9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi]butirato de etilo



Se añadieron 41 mg de hidruro de sodio (60%) una solución en N,N-dimetilformamida (2,5 mL) de 500 mg de 9-(4-[(5-metil-2-feniloxazol-4-il)metoxi]3-metoxibencil)-9H-carbazol-4-ol mientras se enfriaba en un baño de hielo y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de ello, se añadieron 239 mg de (R)-2-bromobutirato de etilo gota a gota a -5 °C y se agitó durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto combinado se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtración, el filtrado se concentró al vacío, el residuo se purificó por NH cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4) y se prepararon 650 mg del compuesto objeto. Pureza óptica 95%ee (HPLC).

Columna: CHIRALPAK AD-H 0,46x15cm (Daicel Chemical Industries, Ltd.)

Eluato: n-hexano:2-propanol = 90:10

Tasa de flujo: 0,7 mL/min

Temperatura: 35 °C

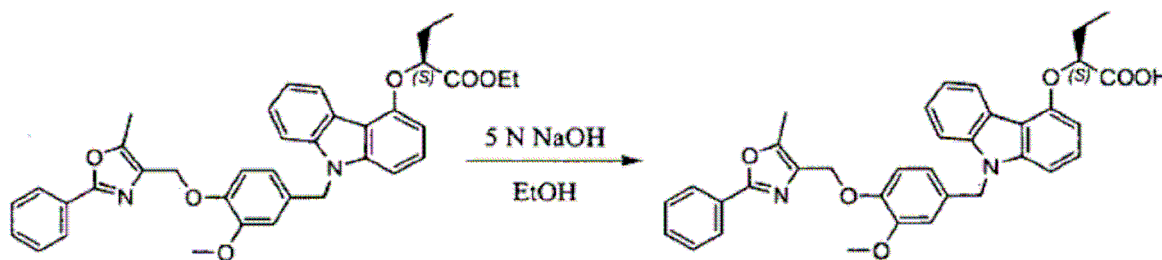
Detección: UV 230 nm

$[\alpha]_D^{28} +14,1^\circ$ (c 1,01, CHCl₃)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,14 (3H, t) 1,19 (3H, t) 2,10 (2H, q) 2,37 (s, 3H) 3,68 (s, 3H) 4,19 (2H, q) 4,87 (s, 2H) 5,06 (1H, t) 5,56 (s, 2H) 6,54 (1H, dd) 6,56 (1H, d) 6,94 (1H, d) 7,04 (1H, d) 7,23 (1H, dd) 7,28 (1H, d) 7,32 (1H, dd) 7,42 (1H, ddd) 7,47-7,54 (3H, m) 7,65 (1H, d) 7,88-7,94 (2H, m) 8,27 (1H, d)

Ejemplo 38(d)

Preparación de ácido (S)-(+)-2-[9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi]butírico



440 mg de 2-[9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi]butirato de etilo se suspendieron en etanol (4,4 mL), se añadieron 175 μL de solución 5 N de hidróxido de sodio y se agitaron a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se ajustó a pH 3 con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtración, el filtrado se concentró al vacío y se prepararon 420 mg del compuesto objeto en forma de un sólido blanco. Pureza óptica 95%ee (HPLC).

Columna: CHIRALCEL OD-H 0,46x25cm (Daicel Chemical Industries, Ltd.)

Eluato: (n-hexano:2-propanol = 90:10) + 0,1% de ácido trifluoroacético

Tasa de flujo: 0,8 mL/min

Temperatura: 40 °C

Detección: UV 230 nm

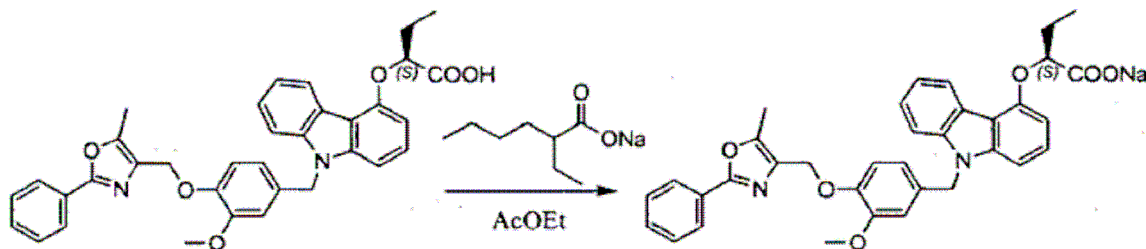
$[\alpha]_D^{27} +9,36^\circ$ (c 1,10, CHCl_3)

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,15 (3H, t) 2,05-2,14 (2H, m) 2,39 (s, 3H) 3,68 (s, 3H) 4,87 (s, 2H) 4,93 (1H, t) 5,59 (s, 2H) 6,54 (1H, dd) 6,57 (1H, d) 6,94 (1H, d) 7,04 (1H, d) 7,20-7,28 (2H, m) 7,33 (1H, dd) 7,41 (1H, dd) 7,48-7,54 (3H, m). 7,65 (1H, d) 7,89-7,94 (2H, m) 8,26 (1H, d) 13,08 (brd, 1H)

5

Ejemplo 38(e)

Preparación de (S)-(+)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}butirato de sodio



10

Se suspendieron 420 mg de ácido (S)-(+)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}butírico en 4,2 mL de acetato de etilo, se añadieron 125 mg de 2-etilhexanoato de sodio y se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar, el precipitado cristalino se aisló por filtración, se lavó con acetato de etilo, se secó a presión reducida y se prepararon 437 mg del compuesto objeto en forma de cristal blanco. Pureza óptica 96%ee (HPLC).

15

Columna: CHIRALCEL OD-H 0,46x25cm (Daicel Chemical Industries, Ltd.)

Eluato: (n-hexano:2-propanol = 90:10) + 0,1% de ácido trifluoroacético

Tasa de flujo: 0,8 mL/min

Temperatura: 40 °C

20

Detección: UV 230 nm

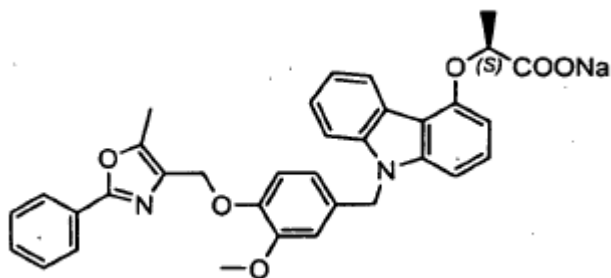
$[\alpha]_D^{28} + 14,3^\circ$ (c 1,00, EtOH)

Los datos espectrales de $^1\text{H-RMN}$ y MS se muestran en la tabla 1.

25

Ejemplo 39

Preparación de (S)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}propionato de sodio



30

El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que las de los Ejemplos 38(c) a (e) usando (R)-2-bromopropionato de etilo preparado por la referencia 12 en lugar de (R)-2-bromobutirato de etilo usado en el Ejemplo 38(c). Pureza óptica 99%ee (HPLC).

Columna: CHIRALCEL OD-H 0,46X25cm (Daicel Chemical Industries, Ltd.)

Eluato: (n-hexano:2-propanol = 80:10) + 0,1% de ácido trifluoroacético

35

Tasa de flujo: 0,8 mL/min

Temperatura: 40 °C

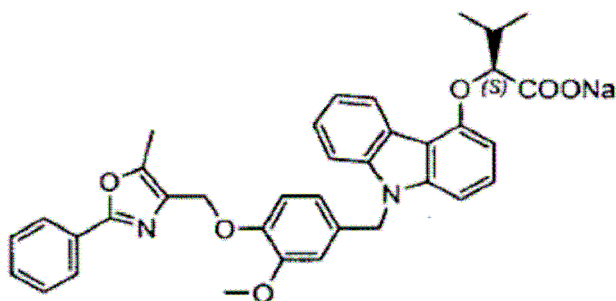
Detección: UV 230 nm

Los datos espectrales de $^1\text{H-RMN}$ y MS se muestran en la tabla 1.

40

Ejemplo 40

Preparación de (S)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-3-metil-butirato de sodio



5 El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que las de los Ejemplos 38(c) a (e) usando (R)-2-bromo-3-metilbutirato de etilo preparado por la referencia 14 en lugar de (R)-2-bromobutirato de etilo usado en el Ejemplo 38(c). Pureza óptica 94%ee (HPLC).

Columna: CHIRALCEL OD-H 0,46x25cm (Daicel Chemical Industries, Ltd.)

Eluato: (n-hexano:2-propanol = 80:10) + 0,1% de ácido trifluoroacético

Tasa de flujo: 0,8 mL/min

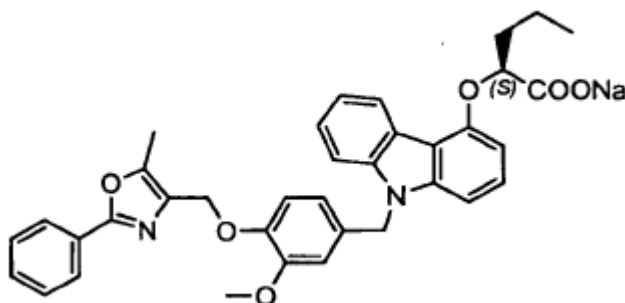
Temperatura: 40 °C

10 Detección: UV 230 nm

Los datos espectrales de ¹H-RMN y MS se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 41

15 Preparación de (S)-2-[9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi]valerato de sodio



20 El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que las de los Ejemplos 38(c) a (e) usando (R)-2-bromo-valerato de etilo preparado por la referencia 16 en lugar de (R)-2-bromobutirato de etilo usado en el Ejemplo 38(c). Pureza óptica 97%ee (HPLC).

Columna: CHIRALCEL OD-H 0,46x25cm (Daicel Chemical Industries; Ltd.)

Eluato: (n-hexano:2-propanol = 80:10) + 0,1% de ácido trifluoroacético

Tasa de flujo: 0,8 mL/min

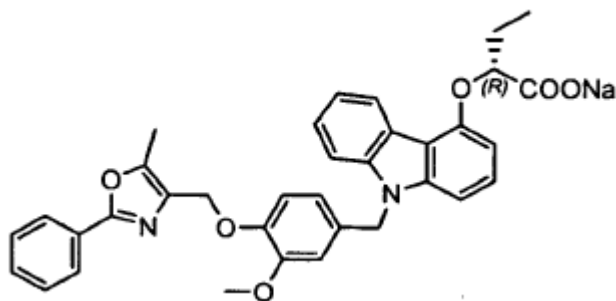
Temperatura: 40 °C

25 Detección: UV 230 nm

Los datos espectrales de ¹H-RMN y MS se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 42

30 Preparación de (R)-2-[9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi]butirato de sodio

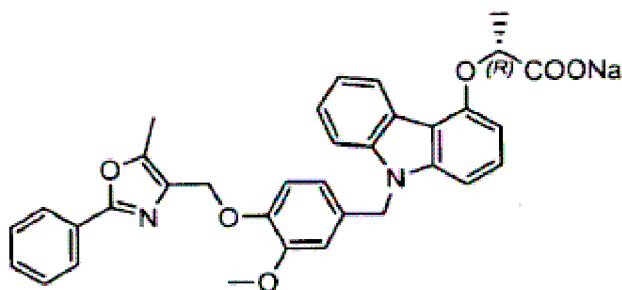


5 El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que las de los Ejemplos 38(c) a (e) usando (S)-2-bromo-butirato de etilo preparado por la referencia 11 en lugar de (R)-2-bromobutirato de etilo usado en el Ejemplo 38(c). Pureza óptica > 99%ee (HPLC).

Los datos espectrales de $^1\text{H-RMN}$ y MS se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 43

10 Preparación de (R)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}propionato de sodio

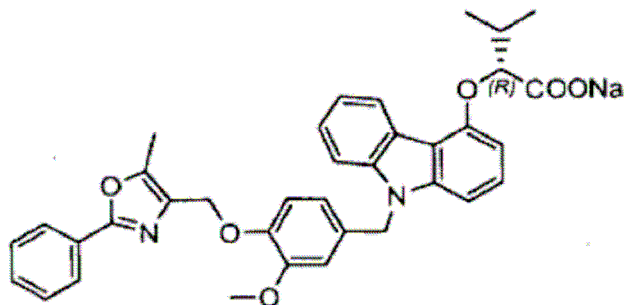


15 El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que las de los Ejemplos 38(c) a (e) usando (S)-2-bromo-propionato de etilo preparado por la referencia 13 en lugar de (R)-2-bromobutirato de etilo usado en el Ejemplo 38(c). Pureza óptica 98%ee (HPLC).

Los datos espectrales de $^1\text{H-RMN}$ y MS se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 44

20 Preparación de (R)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-3-metil-butirato de sodio

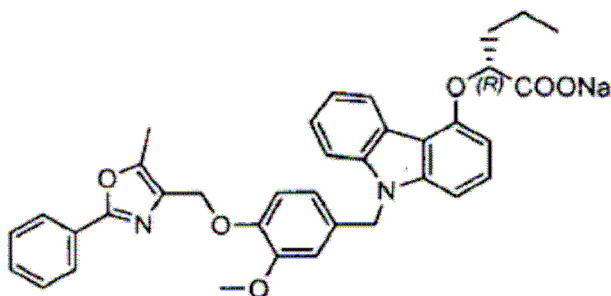


25 El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que las de los Ejemplos 38(c) a (e) usando (S)-2-bromo-3-metilbutirato de etilo preparado por la referencia 15 en lugar de (R)-2-bromobutirato de etilo usado en el Ejemplo 38(c). Pureza óptica 98%ee (HPLC).

Los datos espectrales de $^1\text{H-RMN}$ y MS se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 45

Preparación de (R)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}valerato de sodio



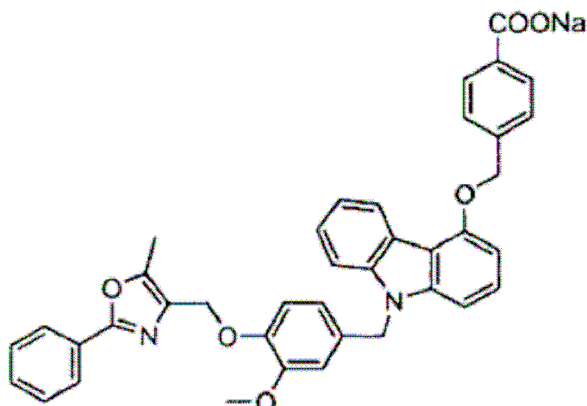
5

El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que las de los Ejemplos 38(c) a (e) usando (S)-2-bromo-valerato de etilo preparado por la referencia 17 en lugar de (R)-2-bromobutirato de etilo usado en el Ejemplo 38(c). Pureza óptica 97%ee (HPLC).

10 Los datos espectrales de $^1\text{H-RMN}$ y MS se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 46

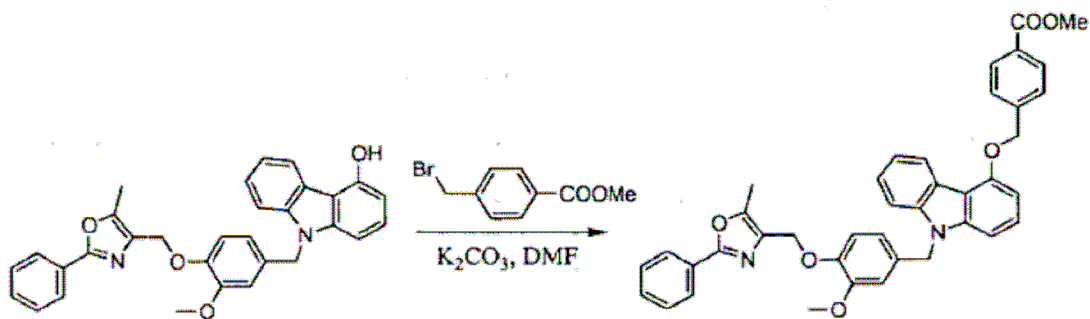
Preparación de 4-((9-(4-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metoxi)-3-metoxibencil)-9H-carbazol-5-iloxi)metil)benzoato de sodio



15

Ejemplo 46(a)

Preparación de 4-((9-(4-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metoxi)-3-metoxibencil)-9H-carbazol-5-iloxi)metil)benzoato de sodio



20

Se añadieron 47 mg de 2-bromometilbenzoato de metilo y 27 mg de carbonato de potasio (polvo) a una solución en N,N-dimetilformamida (2 mL) de 98 mg de 9-{4-[(5-metil-2-feniloxazol-4-il)metoxi]-3-metoxibencil}-9H-carbazol-4-ol y se agitaron a 90 °C durante 1 hora. Después de la mezcla de reacción se dejó enfriar, se añadió agua y luego se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de

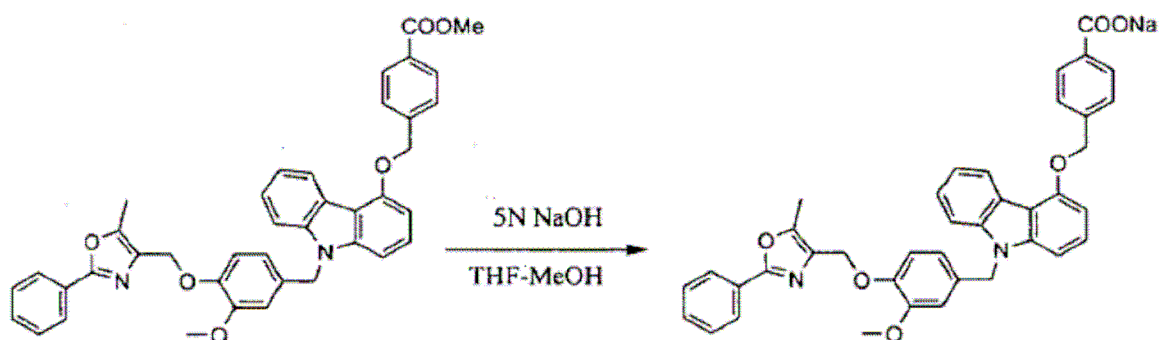
25

filtración, el filtrado se concentró al vacío, el residuo se cristalizó en una pequeña cantidad de etanol, se aisló por filtración con n-hexano, se secó a presión reducida y se prepararon 110 mg del compuesto objeto se preparó.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,33 (3H, s) 3,67 (3H, s) 3,87 (3H, s) 4,87 (2H, s) 5,49 (2H, s) 5,57 (2H, s) 6,54 (1H, dd) 6,86 (1H, d) 6,94 (1H, d) 7,04 (1H, d) 7,20 (1H, dd) 7,29 (1H, d) 7,37 (1H, dd) 7,40 (1H, ddd) 7,48-7,53 (3H, m) 7,65 (1H, d) 7,75 (2H, d) 7,88-7,93 (2H, m) 8,05 (2H, d) 8,16 (1H, d)

Ejemplo 46(b)

Preparación de 4-((9-(4-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metoxi)-3-metoxibencil)-9H-carbazol-5-iloxi)metil)benzoato de sodio

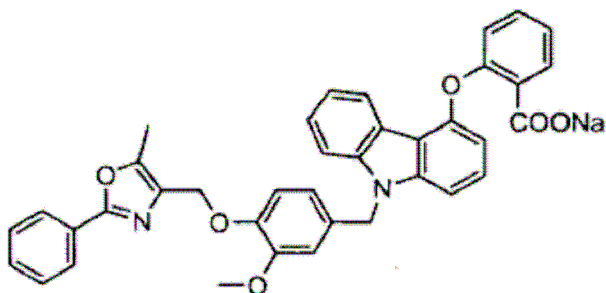


1 mL de solución de hidróxido de sodio 5 N se añadió a una solución en tetrahidrofurano:metanol = 1:1 (20 mL) de 110 mg de 4-((9-(4-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metoxi)-3-metoxibencil)-9H-carbazol-5-iloxi)metil)benzoato de etilo y se agitó a 70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se añadió agua. El precipitado cristalino se aisló por filtración y se lavó con 2-propanol. El precipitado recolectado se secó a presión reducida y se prepararon 107 mg del compuesto objeto se preparó en forma de cristal blanco.

Los datos espectrales de ¹H-RMN y MS se muestran en la tabla 1.

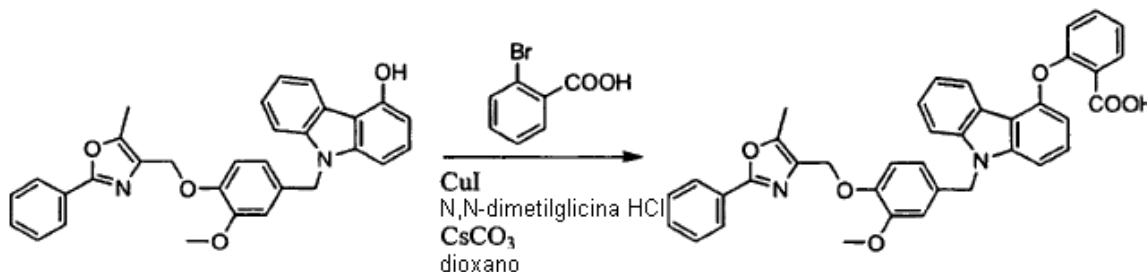
Ejemplo 47

Preparación de 2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}benzoato de sodio



Ejemplo 47(a)

Preparación de ácido 2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}benzoico



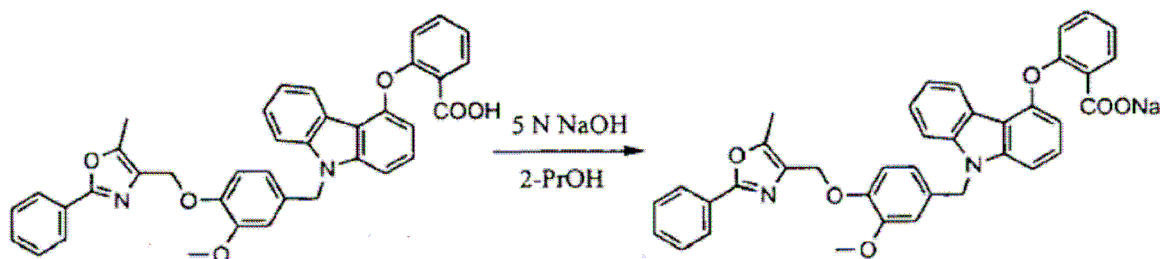
3,53 g de ácido 2-bromobenzoico, 2,23 g de yoduro de cobre, 1,63 g de clorhidrato de N,N-dimetilglicina y 15,2 g de carbonato de cesio se añadieron a una suspensión en 1,4-dioxano

(50 mL) de 9-{4-[(5-metil-2-feniloxazol-4-il)metoxi]-3-metoxibencil}-9H-carbazol-4-ol y se calentó a reflujo durante la noche. Ácido clorhídrico 1 N se añadió a la mezcla de reacción, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtración, el filtrado se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano = 2:1) y se prepararon 1,4 g del compuesto objeto en forma de cristal blanco.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,38 (3H, s) 3,69 (3H, s) 4,88 (2H, s) 5,62 (2H, s) 6,57 (1H, d) 6,61 (1H, dd) 6,97 (2H, d) 7,07 (1H, d) 7,15 (1H, dd) 7,26 (1H, ddd) 7,37-7,54 (7H, m) 7,69 (1H, d) 7,88-7,93 (3H, m) 8,09 (1H, d) 12,91 (1H, s)

Ejemplo 47(b)

Preparación de 2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}benzoato de sodio

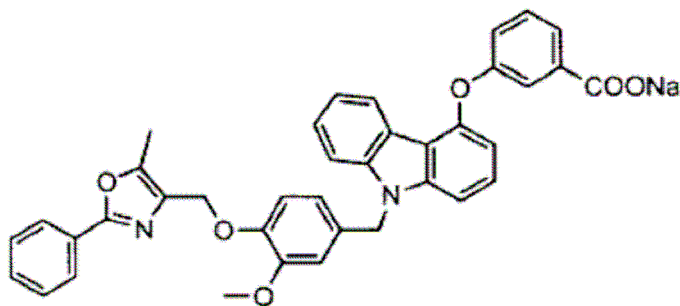


Se añadieron 260 µl de solución 5 N de hidróxido de sodio a una suspensión en 2-propanol 395 mg de ácido 2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}benzoico y se disolvió por calentamiento. El material insoluble se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en etanol, se aisló por filtración con n-hexano y se secó a presión reducida y se prepararon 395 mg del compuesto objeto se preparó en forma de cristal blanco.

Los datos espectrales de ¹H-RMN y MS se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 48

Preparación de 3-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}benzoato de sodio

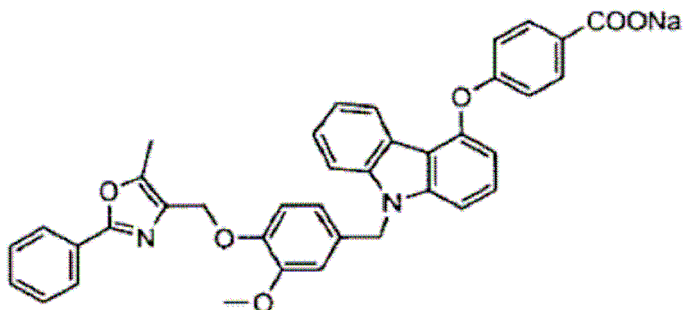


El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que las de los Ejemplos 47(a) a 47(b) usando ácido 3-bromobenzoico en lugar de ácido 2-bromobenzoico usado en el Ejemplo 47(a).

Los datos espectrales de ¹H-RMN y MS se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 49

Preparación de 4-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}benzoato de sodio



El compuesto objeto se preparó llevando a cabo la misma operación que las de los Ejemplos 47(a) a 47(b) usando ácido 4-bromobenzoico en lugar de ácido 2-bromobenzoico usado en el Ejemplo 47(a).

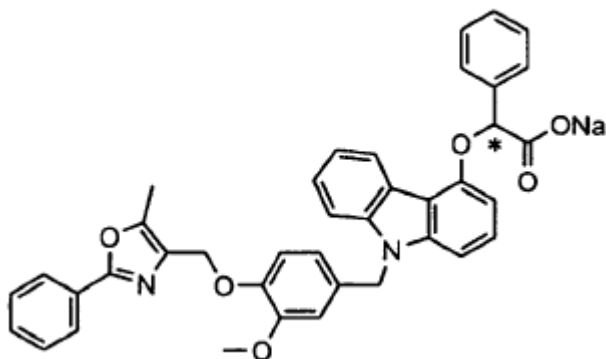
5

Los datos espectrales de $^1\text{H-RMN}$ y MS se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 50

Preparación de (+)-2-[9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi]-2-fenilacetato de sodio

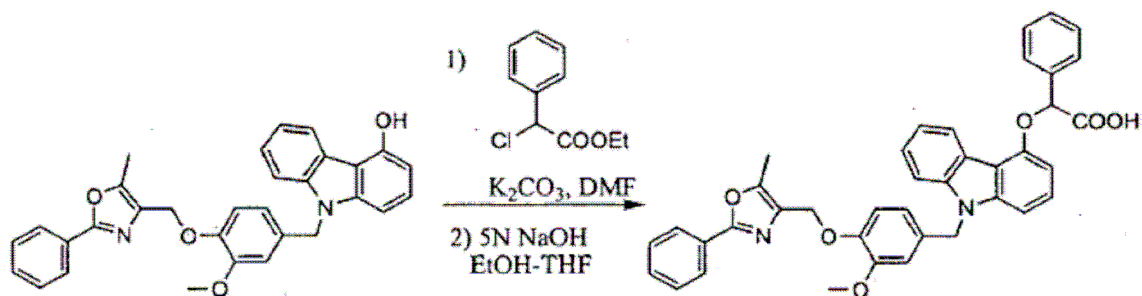
10



Ejemplo 50(a)

Preparación de (\pm)-2-[9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi]-2-fenilacetato de sodio

15



5,26 g de α -bromofenilacetato de etilo y 4,23 g de carbonato de potasio (polvo) se añadieron a una suspensión en N,N-dimetilformamida (50 mL) de 10,0 g de 9-[4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-3-metoxibencil]-9H-carbazol-4-ol y se agitaron a 60 °C durante 2 horas. Después de la mezcla de reacción se dejó enfriar, se añadieron agua y etanol, el precipitado cristalino se aisló por filtración y se prepararon 24 g de (\pm)-2-[9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi]-2-fenilacetato de etilo (sin secar). Esto se disolvió en mezcla de etanol-tetrahidrofurano, se añadieron 4,1 mL de solución 5 N de hidróxido de sodio y se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar y luego se ajustó a pH 3 con ácido clorhídrico 1 N, el precipitado

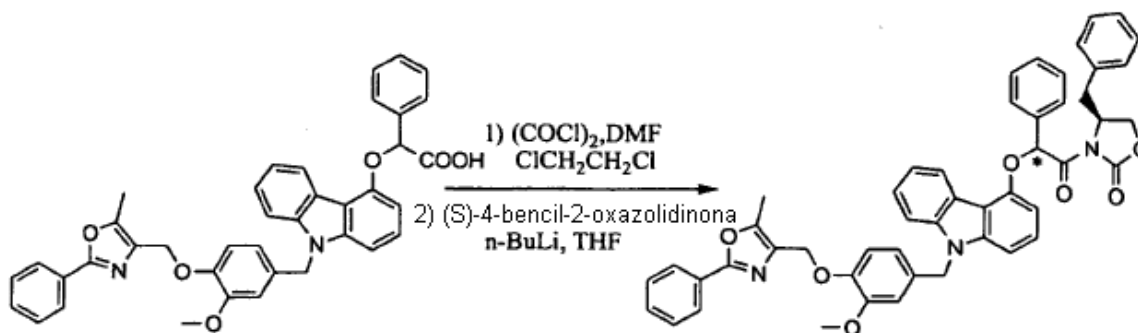
20

crystalino se aisló por filtración, se lavó con acetato de etilo, se secó a presión reducida y se prepararon 10,68 del compuesto objeto en forma de cristal blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 2,37 (3H, s) 3,67 (3H, s) 4,86 (2H, d) 5,56 (2H, s) 6,11 (1H, s) 6,54 (1H, dd) 6,70 (1H, d) 6,94 (1H, d) 7,03 (1H, d) 7,20-7,35 (3H, m) 7,39-7,55 (7H, m) 7,65 (1H, d) 7,70-7,75 (2H, m) 7,88-7,97 (2H, d) 8,37 (1H, d) 13,30 (1H, br)

Ejemplo 50(b)

Preparación de 3-(2-(9-(4-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metoxi)-3-metoxibencil)-9H-carbazol-4-iloxi)-2-fenilacetil)-4-(S)-benciloxazolidin-2-ona



Se añadieron 2,3 mL de cloruro de oxalilo a una solución en 1,2-dicloroetano (100 mL) de 10,68 de ácido 2-{9-[3-metoxi-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-fenilacético, luego se añadieron 5 gotas de N,N-dimetilformamida y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se preparó cloruro de {9-[3-metoxi-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}fenilacetilo.

Se añadieron 9,1 mL de solución 2,44 M en n-butillitio - tetrahidrofurano gota a gota a una solución en tetrahidrofurano (30 mL) de 3,92 g de (S)-4-bencil-2-oxazolidinona a $-50\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla se agitó a $-50\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora. Después de ello, la solución de cloruro de (\pm)-{9-[3-metoxi-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-bencil]-4-iloxi}fenilacetilo previamente preparado en tetrahidrofurano (30 mL) se añadió gota a gota a $-50\text{ }^\circ\text{C}$. Después de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtración, el filtrado se concentró al vacío, la mezcla diastereomérica preparada se purificó por cromatografía en gel de sílice de presión media (acetato de etilo:hexano = 5:1) y se prepararon dos tipos de compuesto objeto, 1,52 g de compuesto A (primera fracción) y 1,2 g de compuesto B (segunda fracción), respectivamente, en forma de un polvo marrón pálido.

Compuesto A

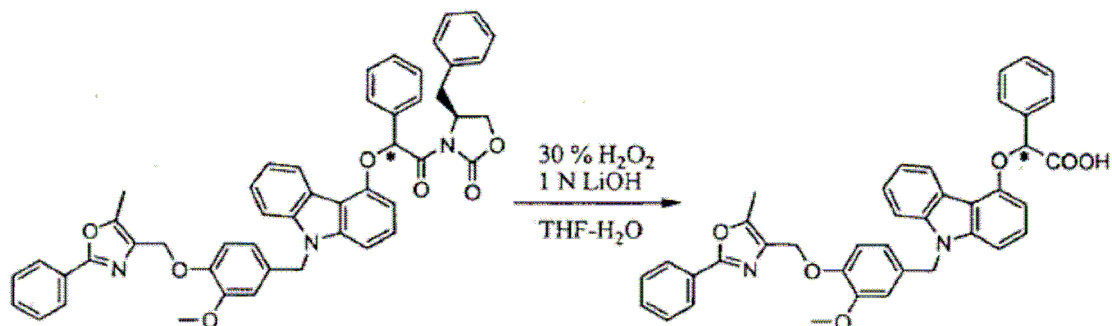
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 2,35 (3H, s) 3,03 (2H, d) 3,66 (3H, s) 4,28 (1H, dd) 4,36 (1H, dd) 4,67-4,73 (1H, m) 4,86 (2H, s) 5,58 (2H, s) 6,57 (1H, dd) 6,74 (1H, d) 6,93 (1H, d) 7,04 (1H, d) 7,17-7,32 (7H, m) 7,34 (1H, d) 7,39-7,54 (8H, m) 7,67 (1H, d) 7,70-7,74 (2H, m) 7,87-7,93 (2H, m) 8,27 (1H, d)

Compuesto B

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 2,36 (3H, s) 2,76-2,87 (2H, m) 3,67 (3H, s) 4,20 (1H, dd) 4,47 (1H, dd) 4,81-4,88 (3H, m) 5,56 (2H, s) 6,54 (1H, dd) 6,67-6,74 (3H, m) 6,94 (1H, d) 7,01-7,08 (3H, m) 7,15 (1H, dd) 7,20-7,36 (4H, m) 7,39-7,46 (1H, m) 7,48-7,60 (6H, m) 7,65 (1H, m) 7,79-7,84 (2H, m) 7,88-7,94 (2H, m) 8,37 (1H, d)

Ejemplo 50(c)

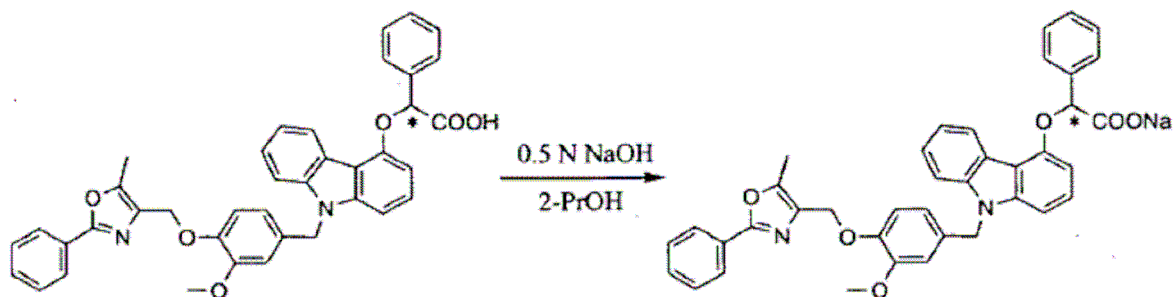
Preparación de ácido (+)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-fenilacético



5 Se añadieron 880 mg de solución al 30% de peróxido de hidrógeno a la solución de 1,52 g de compuesto A (3-(2-(9-(4-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metoxi)-3-metoxibencil)-9H-carbazol-4-iloxi)-2-fenilacetil)-4-(S)-benciloxazolidin-2-ona) en tetrahidrofurano:agua = 4:1 (50 mL) mientras se enfriaba en un baño de hielo y luego se añadieron 1,94 mL de solución 1 M de hidróxido de litio gota a gota. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió solución 1 M de sulfito de sodio a la mezcla de reacción. Después de ello, el pH se ajustó a pH 3 con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtración, el filtrado se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano = 5:1) y se prepararon 980 mg de ácido (+)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-fenilacético en forma de un polvo marrón pálido.

Ejemplo 50(d)

15 Preparación de (+)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-fenilacetato de sodio



20 Se añadió solución 0,5 N de hidróxido de sodio (3,1 mL) a la solución de 980 mg ácido (+)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-fenilacético en 2-propanol (30 mL). El 2-propanol se eliminó a presión reducida, el residuo se recogió por filtración con una pequeña cantidad de 2-propanol y se prepararon 850 mg del compuesto objeto en forma de un polvo marrón pálido.

Pureza óptica >99%ee (HPLC)

Columna: CHIRALPAK AD-H 0,46x15cm (Daicel Chemical Industries, Ltd.)

25 Eluato: (n-hexano:2-propanol = 80:20) + 0,1% de ácido trifluoroacético

Tasa de flujo: 0,8 mL/min

Temperatura: 40 °C

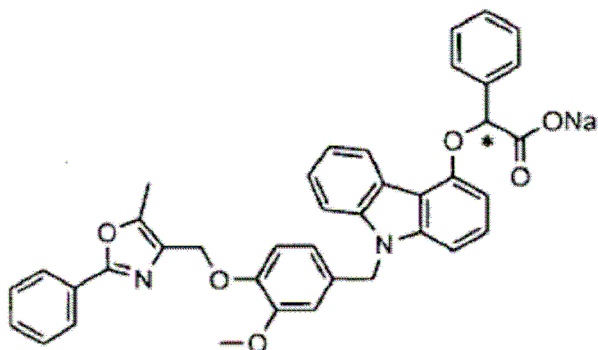
Detección: UV 230 nm

$[\alpha]_D^{27} +31,8^\circ$ (c 1,02, MeOH)

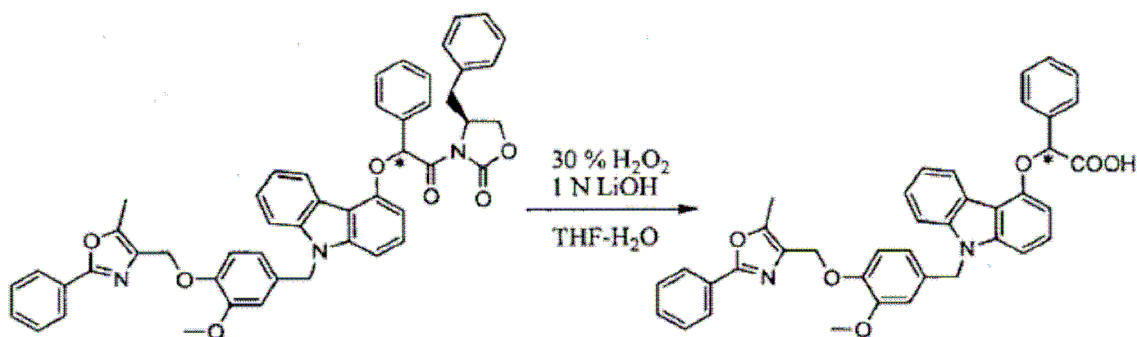
30 Los datos espectrales de $^1\text{H-RMN}$ y MS se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 51

Preparación de (-)-2-(9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi)-2-fenilacetato de sodio

**Ejemplo 51(a)**

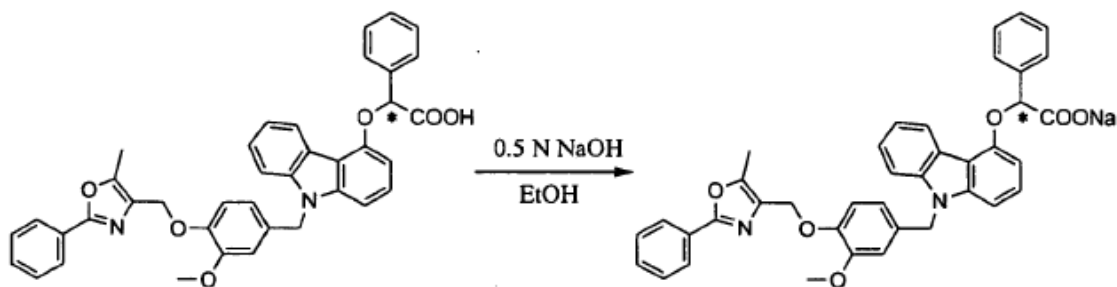
5 Preparación de ácido (-)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-fenilacético



10 La misma operación que la del Ejemplo 50(c) se llevó a cabo usando 1,2 g del compuesto B (3-(2-(9-(4-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metoxi)-3-metoxibencil)-9H-carbazol-4-iloxi)-2-fenilacetil)-4-(S)-benciloxazolidin-2-one) preparado por el Ejemplo 50(b) y 750 mg de (-)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-fenilacético se preparó en forma de un polvo marrón pálido.

Ejemplo 51(b)

15 Preparación de (-)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-fenilacetato de sodio

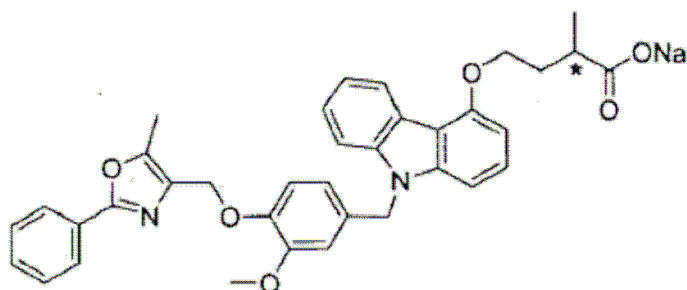


20 La misma operación que la del Ejemplo 50(d) se llevó a cabo usando 750 mg de ácido (-)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-fenilacético y se prepararon 750 mg del compuesto objeto en forma de un polvo marrón pálido. Pureza óptica 98%ee (HPLC)
 Columna: CHIRALPAK AD-H 0,46x15cm (Daicel Chemical Industries, Ltd.)
 Eluato: (n-hexano:2-propanol = 80:20) + 0,1% de ácido trifluoroacético
 Tasa de flujo: 0,8 mL/min
 Temperatura: 40 °C
 25 Detección: UV 230 nm
 $[\alpha]_D^{21} -35,1^\circ(c 1,03, \text{MeOH})$

Los datos espectrales de $^1\text{H-RMN}$ y MS se muestran en la tabla 1.

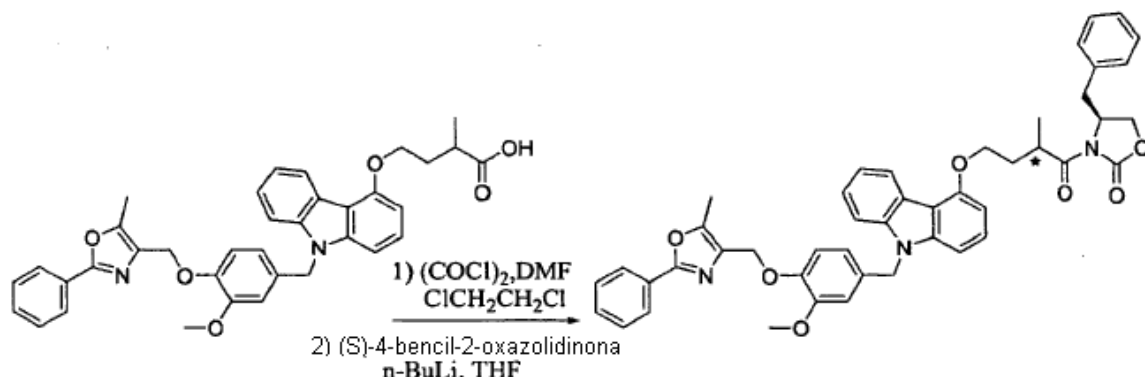
Ejemplo 52

Preparación de (-)-4-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-metil-butirato de sodio



Ejemplo 52(a)

Preparación de (S)-3-(4-(9-(4-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metoxi)-3-metoxibencil)-9H-carbazol-4-iloxi)-2-metoxibutanoil)-4-benciloxazolidin-2-ona

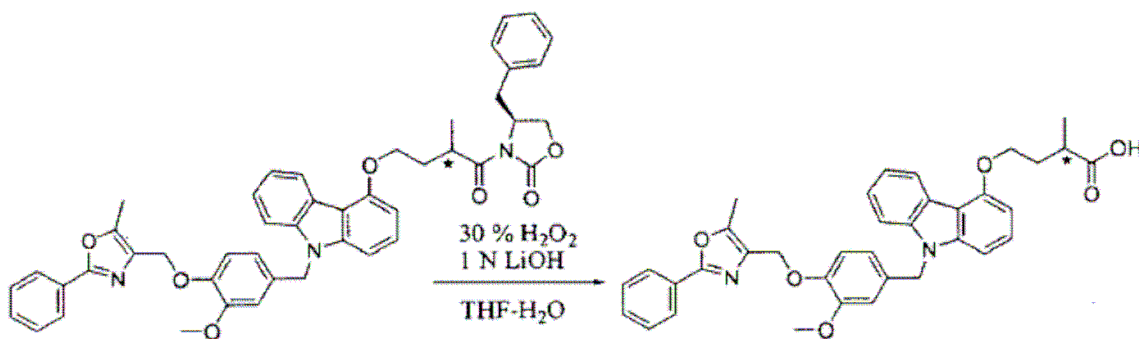


Se añadieron 2,2 mL de cloruro de oxalilo a la solución de 10,0 g de ácido (\pm)-4-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-metil-butírico preparado por el Ejemplo 27 en 1,2-dicloroetano (100 mL) y luego se añadieron 5 gotas de N,N-dimetilformamida y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y se preparó cloruro de (\pm)-4-(9-(4-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metoxi)-3-metoxibencil)-9H-carbazol-4-iloxi)-2-metilbutanoílo.

Se añadieron 9,1 mL de solución 2,44 M de n-butil-litio en tetrahidrofurano gota a gota en la solución de 3,59 g de (S)-4-bencil-2-oxazolidinona en tetrahidrofurano (50 mL) a $-50\text{ }^\circ\text{C}$. La solución se agitó a $-50\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora. Después de ello, la solución del cloruro de (\pm)-4-(9-(4-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metoxi)-3-metoxibencil)-9H-carbazol-4-iloxi)-2-metilbutanoílo previamente preparado en tetrahidrofurano (50 mL) se añadió gota a gota a $-50\text{ }^\circ\text{C}$. Después de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtración, el filtrado se concentró al vacío y la mezcla diastereomérica se preparó como cristal. El cristal se aisló por filtración con acetato de etilo-n-hexano y se prepararon 3,19 g del compuesto objeto (compuesto A) de diastereómero individual (menos polar). El filtrado se concentró al vacío, el residuo concentrado se purificó por cromatografía en gel de sílice de presión media (acetato de etilo:hexano = 5:1) y se prepararon 3,3 g del compuesto objeto (compuesto B) del otro diastereómero (polar) como polvo.

Ejemplo 52(b)

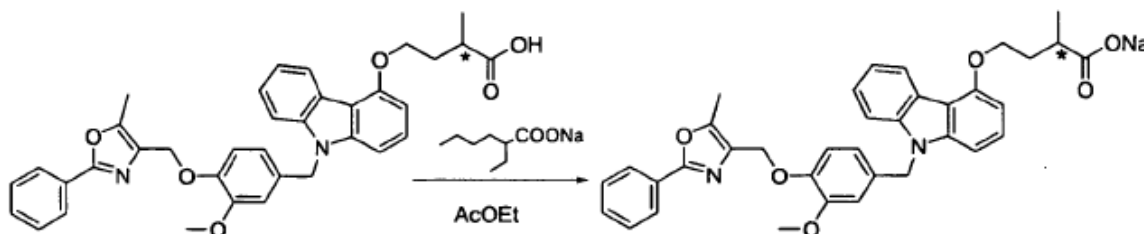
Preparación de ácido 4-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-metil-butírico ópticamente activo



5 1,81 g de solución al 30% de peróxido de hidrógeno se añadió a la solución (75 mL) de 3,00 g de (S)-3-(4-(9-(4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-3-metoxibencil)-9H-carbazol-4-iloxi)-2-metoxibutanoil)-4-benciloxazolidin-2-ona (compuesto B) preparado por el Ejemplo 52(a) en tetrahidrofurano:agua = 4:1 a -5 °C y luego se añadieron 6,4 mL de solución 1 M de hidróxido de litio gota a gota. Después de la adición gota a gota, la solución se agitó durante 30 minutos y se añadió solución 1 M de sulfito de sodio a la mezcla de reacción. Después de ello, el pH se ajustó a pH 3 con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtración, el filtrado se concentró al vacío, el residuo se cristalizó en acetato de etilo, se filtró con éter diisopropílico y se prepararon 2,1 g del ácido 4-{9-[3-metoxi-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-metil-butírico ópticamente activo en forma de cristal blanco.

Ejemplo 52(c)

15 Preparación de (+)-4-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-metil-butirato de sodio



20 Se añadió 2-etilhexanoato de sodio (479 mg) a la solución de 1,5 g de ácido 4-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-metil-butírico preparado por el Ejemplo 52(b) en acetato de etilo (15 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, el precipitado se aisló por filtración, se lavó con etanol, se secó a presión reducida y se prepararon 1,49 g del compuesto objeto en forma de polvo blanco. Pureza óptica >99%ee (HPLC)

Columna: CHIRALPAK AD-H 0,46x 15cm (Daicel Chemical Industries, Ltd.)

25 Eluato: (n-hexano:2-propanol = 80:20) + 0,1% de ácido trifluoroacético

Tasa de flujo: 0,8 mL/min

Temperatura: 40 °C

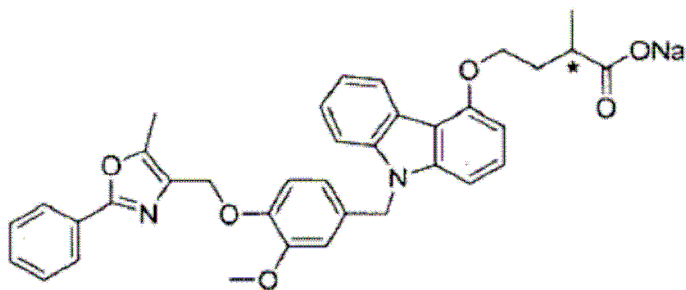
Detección: UV 230 nm

$[\alpha]_D^{25}$ -16,2°(c 0,45, MeOH)

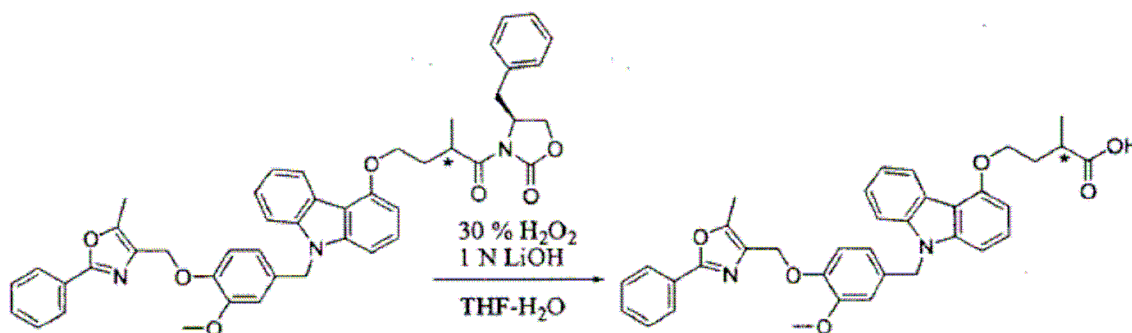
30 Los datos espectrales de ¹H-RMN y MS se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 53

Preparación de (+)-4-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-metil-butirato de sodio

**Ejemplo 53(a)**

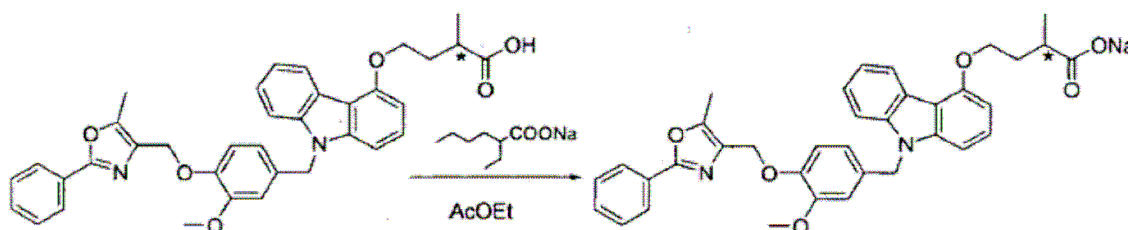
5 Preparación de ácido 4-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-metil-butírico ópticamente activo



10 La misma operación que la del Ejemplo 52(b) se llevó a cabo usando 2,95 g de (S)-3-(4-(9-(4-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metoxi)-3-metoxibencil)-9H-carbazol-4-iloxi)-2-metoxibutanoil)-4-benciloxazolidin-2-ona (compuesto A) preparado por el Ejemplo 52(a) y se prepararon 1,6 g de ácido 4-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-metil-butírico ópticamente activo en forma de cristal blanco.

Ejemplo 53(b)

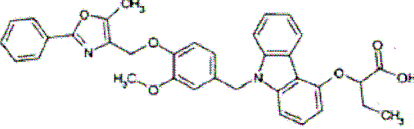
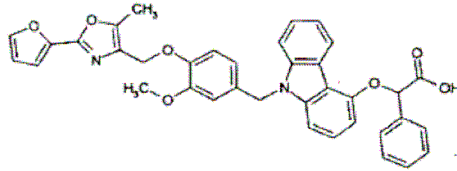
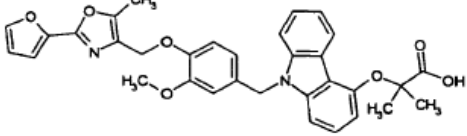
15 Preparación de (+)-4-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-metil-butirato de sodio

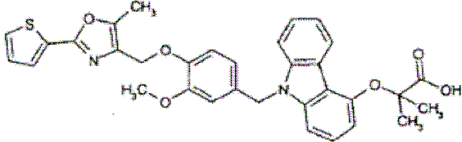
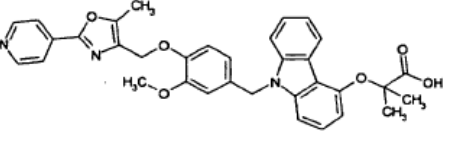
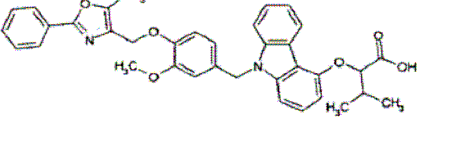


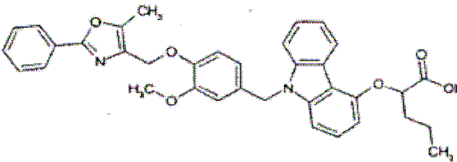
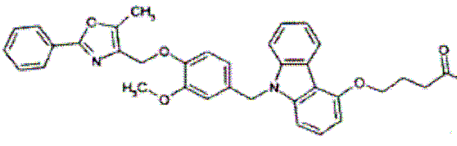
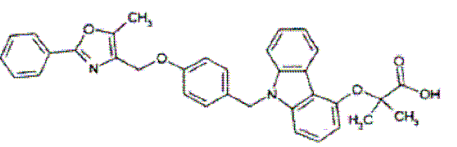
20 La misma operación que la del Ejemplo 52(c) se llevó a cabo usando 1,5 g de ácido 4-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-metil-butírico preparado por el Ejemplo 53(a) y se prepararon 1,36 g del compuesto objeto en forma de polvo blanco. Pureza óptica 98%ee (HPLC)
 Columna: CHIRALPAK AD-H 0,46x 15cm (Daicel Chemical Industries, Ltd.)
 Eluato: (n-hexano:2-propanol = 80:20) + 0,1% de ácido trifluoroacético
 Tasa de flujo: 0,8 mL/min
 Temperatura: 40 °C
 25 Detección: UV 230 nm
 $[\alpha]_D^{23} +12,9^\circ$ (c 0,41, MeOH)

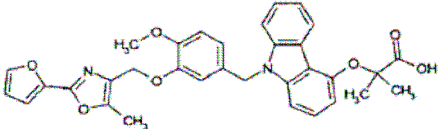
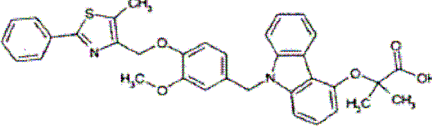
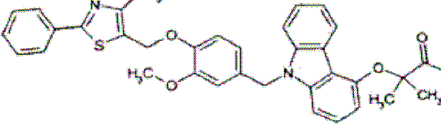
Los datos espectrales de $^1\text{H-RMN}$ y MS se muestran en la tabla 1.
 Tabla 1. Estructura y propiedades de compuestos de Ejemplos

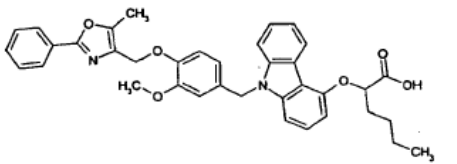
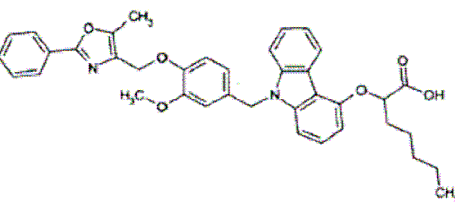
Ejemplo	Estructura	Estérico	¹ H-RMN (400 MHz)	MS(FAB) m/z:	Aspecto
1			DMSO-d ₆ : 2,37 (3H, s) 3,67 (3H, s) 4,87 (2H, d) 4,92 (2H, s) 5,57 (2H, s) 6,53 (1H, dd) 6,68 (1H, d) 6,94 (1H, d) 7,03 (1H, d) 7,21 (1H, dd) 7,25 (1H, d) 7,34 (1H, d) 7,41 (1H, ddd) 7,47-7,55 (3H, m) 7,63 (1H, d) 7,88-7,96 (2H, m) 8,34 (1H, d) 13,09 (1H, br)	549 (M+H) ⁺	crystal amarillo pálido
2			DMSO-d ₆ : 2,34 (3H, s) 3,67 (3H, s) 4,84 (2H, s) 4,92 (2H, s) 5,57 (2H, s) 6,53 (1H, dd) 6,60-6,70 (2H, m) 6,92 (1H, d) 7,02 (1H, d) 7,07 (1H, d) 7,22 (1H, dd) 7,28 (1H, d) 7,35 (1H, dd) 7,41 (1H, dd) 7,63 (1H, d) 7,88 (1H, s) 8,34 (1H, d) 13,11 (1H, br)	539 (M+H) ⁺	crystal amarillo pálido
3			DMSO-d ₆ : 1,73 (6H, s) 2,37 (3H, s) 3,68 (3H, s) 4,87 (2H, s) 5,55 (2H, s) 6,50 (1H, d) 6,55 (1H, dd) 6,94 (1H, d) 7,04 (1H, d) 7,21 (1H, dd) 7,25 (1H, d) 7,30 (1H, dd) 7,41 (1H, dd) 7,48-7,55 (3H, m) 7,63 (1H, d), 7,88-7,98 (2H, m) 8,26 (1H, d) 13,16 (1H, br)	577 (M+H) ⁺	polvo amarillo pálido
4		(±)	DMSO-d ₆ : 1,70 (3H, d) 2,37 (3H, s) 3,68 (3H, s) 4,87 (2H, s) 5,07 (1H, q) 5,56 (2H, s) 6,53 (1H, dd) 6,59 (1H, d) 6,94 (1H, d) 7,04 (1H, d) 7,21 (1H, dd) 7,26 (1H, dd) 7,33 (1H, dd) 7,41 (1H, dd) 7,48-7,54 (3H, m) 7,63 (1H, d) 7,90 (1H, d) 7,92 (1H, d) 8,27 (1H, d) 13,08 (1H, br)	563 (M+H) ⁺	crystal blanco

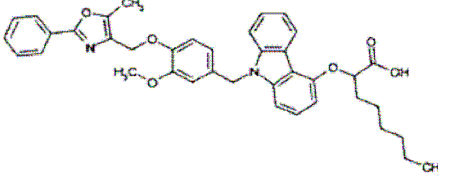
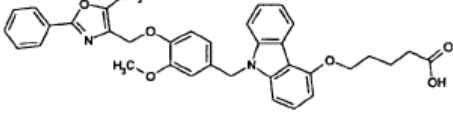
5		(±)	DMSO-d ₆ : 1,15 (3H, t) 2,05-2,14 (2H, m) 2,39 (s, 3H) 3,68 (s, 3H) 4,87 (s, 2H) 4,93 (1H, t) 5,59 (s, 2H) 6,54 (1H, dd) 6,57 (1H, d) 6,94 (1H, d) 7,20-7,28 (2H, m) 7,33 (1H, dd) 7,41 (1H, dd) 7,48-7,54 (3H, m) 7,65 (1H, d) 7,89-7,94 (2H, m) 8,26 (1H, d) 13,08 (brd, 1H)	577 (M+H) ⁺	cristal blanco
6		(±)	DMSO-d ₆ : 2,34 (3H, s) 3,67 (3H, s) 4,84 (2H, d) 5,56 (2H, s) 6,11 (1H, s) 6,53 (1H, dd) 6,65-6,73 (2H, m) 6,91 (1H, d) 7,03 (1H, d) 7,07 (1H, d) 7,20-7,36 (3H, m) 7,38-7,52 (4H, m) 7,65 (1H, d) 7,69-7,76 (2H, m) 7,89 (1H, s) 8,37 (1H, d) 13,30 (1H, br)	615 (M+H) ⁺	cristal amarillo pálido
7			DMSO-d ₆ : 1,73 (6H, s) 2,34 (3H, s) 3,67 (3H, s) 4,84 (2H, d) 5,55 (2H, s) 6,48-6,57 (2H, m) 6,66-6,73 (1H, s) 6,90-6,97 (1H, m) 7,00-7,14 (2H, m) 7,18-7,33 (3H, m) 7,41 (1H, d) 7,63 (1H, d) 7,88 (1H, d) 8,26 (1H, d) 13,14 (1H, br)	567 (M+H) ⁺	polvo blanco

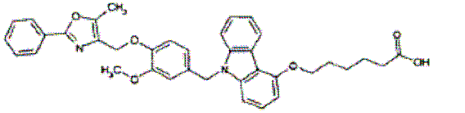
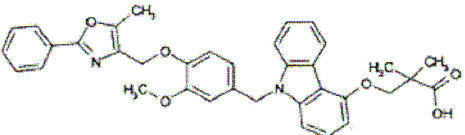
8			DMSO-d ₆ : 1,71 (6H, s) 2,34 (3H, s) 3,68 (3H, s) 4,83 (2H, s) 5,55 (2H, s) 6,50-6,56 (2H, m) 6,92 (1H, d) 7,04 (1H, s) 7,18-7,31 (4H, m) 7,40 (1H, t) 7,62 (2H, d) 7,74 (1H, d) 8,25 (1H, d) 8,61 (1H, s)	583 (M+H) ⁺	polvo amarillo pálido
9			DMSO-d ₆ : 1,73 (6H, s) 2,41 (3H, s) 3,69 (3H, s) 4,91 (2H,.) 5,57 (2H, s) 6,50 (1H, d) 6,54 (1H, dd) 6,94 (1H, d) 7,05 (1H, d) 7,19-7,32 (3H, m) 7,41 (1H, dd) 7,65 (1H, d) 7,82 (2H, d) 8,26 (1H, d) 8,72 (2H, d)	578 (M+H) ⁺	cristal blanco
10		(±)	DMSO-d ₆ : 1,16 (3H, d) 1,22 (3H, d) 2,37 (3H, s) 2,38-2,46 (1H, m) 3,68 (3H, s) 4,78 (1H, d) 4,87 (2H, s) 5,57 (2H, s) 6,54 (1H, dd) 6,55 (2H, d) 6,94 (1H, d) 7,05 (1H, d) 7,24 (1H, dd) 7,26 (1H, d) 7,32 (1H, dd) 7,41 (1H, dd) 7,49-7,53 (m, 3H) 7,65 (1H, d) 7,88-7,94 (2H, m) 8,27 (1H, d) 13,08 (1H, br)	591 (M+H) ⁺	cristal blanco

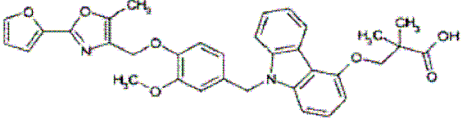
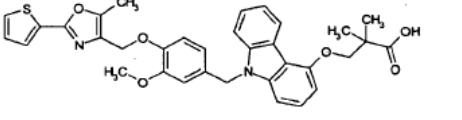
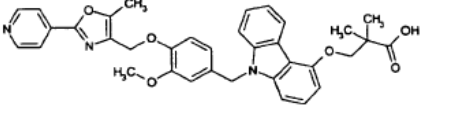
11		(±)	DMSO-d ₆ : 1,00 (3H, t) 1,58-1,68 (2H, m) 1,96-2,13 (2H, m) 2,37 (3H, s) 3,68 (3H, s) 4,87 (2H, s) 4,95 (1H, t) 5,56 (2H, s) 6,54 (1H, dd) 6,57 (1H, d) 6,94 (1H, d) 7,05 (1H, d) 7,22 (1H, dd) 7,26 (1H, d) 7,33 (1H, dd) 7,41 (1H, dd) 7,49-7,53 (m, 3H) 7,67 (d, 1H) 7,88-7,95 (2H, m) 8,24 (1H, d) 13,06 (1H, br)	591 (M+H) ⁺	cristal blanco
12			DMSO-d ₆ : 2,15 (2H, m) 2,37 (3H, s) 2,56 (2H, t) 3,67 (3H, s) 4,25 (2H, t) 4,87 (2H, s) 5,56 (2H, s) 6,52 (1H, dd) 6,76 (1H, d) 6,94 (1H, d) 7,03 (1H, d) 7,19-7,27 (2H, m) 7,32-7,43 (2H, m) 7,45-7,55 (3H, m) 7,63 (1H, d) 7,88-7,94 (2H, m) 8,19 (1H, d) 12,17 (1H, br)	577 (M+H) ⁺	cristal blanco
13			DMSO-d ₆ : 1,73 (6H, s) 2,39 (3H, s) 4,91 (2H, s) 5,56 (2H, s) 6,49 (1H, d) 6,92 (2H, d) 7,15 (2H, d) 7,18-7,32 (3H, m) 7,40 (1H, dd) 7,47-7,54 (3H, m) 7,63 (1H, d) 7,88-7,95 (2H, m) 8,25 (1H, d) 13,13 (1H, br)	547 (M+H) ⁺	polvo marrón pálido

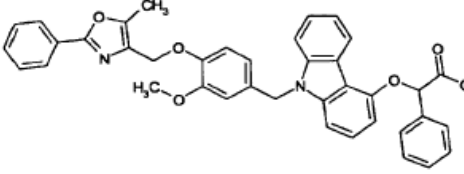
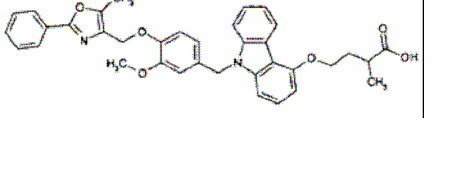
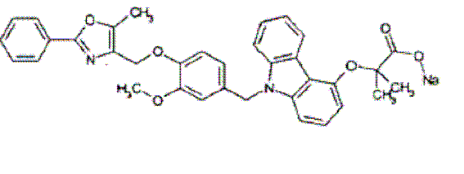
14		DMSO-d ₆ : 1,72 (6H, s) 2,27 (3H, s) 3,66 (3H, s) 4,88 (2H, s) 5,52 (2H, s) 6,49 (1H, d) 6,61 (1H, dd) 6,71 (1H, dd) 6,83 (1H, d) 7,07-7,14 (2H, m) 7,16 7,30 (3H, m) 7,37 (1H, dd) 7,60 (1H, d) 7,92 (1H, d) 8,24 (1H, d) 13,15 (1H, br)	567 (M+H) ⁺	cristal amarillo pálido
15		DMSO-d ₆ : 1,73 (6H, s) 2,44 (3H, s) 3,67 (3H, s) 5,00 (2H, s) 5,55 (2H, s) 6,50 (1H, d) 6,55 (1H, d) 6,98 (1H, d) 7,04 (1H, d) 7,21 (1H, t) 7,24 (1H, d) 7,30 (1H, dd) 7,41 (1H, dd) 7,44-7,52 (3H, m) 7,90 (2H, m) 7,80-8,26 (1H, d) 13,13 (1H, br)	593 (M+H) ⁺	cristal blanco
16		DMSO-d ₆ : 1,72 (6H, s) 2,35 (3H, s) 3,70 (3H, s) 5,17 (2H, s) 5,55 (2H, s) 6,50 (1H, d) 6,53 (1H, dd) 6,92 (1H, d) 7,05 (1H, d) 7,21 (1H, dd) 7,24 (1H, d) 7,29 (1H, dd) 7,40 (1H, dd) 7,44-7,51 (3H, m) 7,62 (1H, d) 7,84-7,92 (2H, m) 8,25 (1H, d) 13,15 (1H, br)	593 (M+H) ⁺	polvo amarillo pálido

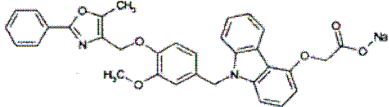
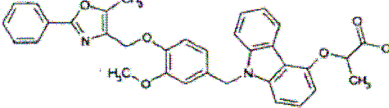
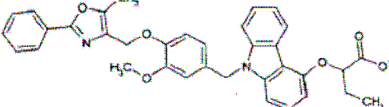
17		(±)	DMSO-d ₆ : 0,92 (3H, t) 1,37-1,47 (2H, m) 1,54-1,64 (2H, m) 2,00-2,14 (2H, m) 2,37 (3H, s) 3,68 (3H, s) 4,87 (2H, s) 4,95 (1H, t) 5,56 (2H, s) 6,54 (1H, dd) 6,57 (1H, d) 6,94 (1H, d) 7,05 (1H, d) 7,21 (1H, dd) 7,26 (1H, d) 7,32 (1H, dd) 7,41 (1H, dd) 7,46-7,54 (3H, m) 7,64 (1H, d) 7,88-7,95 (2H, m) 8,25 (1H, d) 13,09 (1H, br)	605 (M+H) ⁺	cristal blanco
18		(±)	DMSO-d ₆ : 0,88 (3H, t) 1,28-1,42 (4H, m) 1,58-1,65 (2H, m) 2,01-2,11 (2H, m) 2,37 (3H, s) 3,68 (3H, s) 4,87 (2H, s) 4,95 (1H, t) 5,56 (2H, s) 6,54 (1H, dd) 6,57 (1H, d) 6,94 (1H, d) 7,05 (1H, d, J = 1,8Hz) 7,21 (1H, dd) 7,26 (1H, d) 7,32 (1H, dd) 7,41(1H. dd) 7,46-7,54 (3H, m) 7,64 (1H, d) 7,88-7,95 (2H, m) 8,25 (1H, d) 13,08 (1H, br)	619 (M+H) ⁺ 641 (M+Na) ⁺	cristal blanco

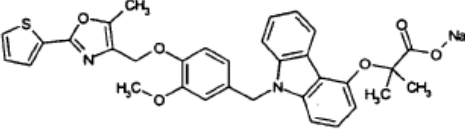
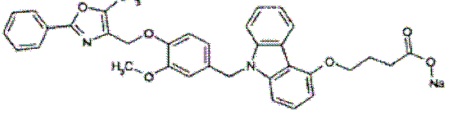
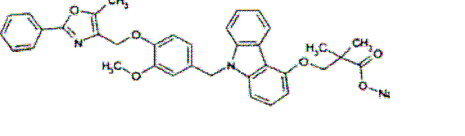
19		(±)	DMSO-d ₆ : 0,86 (3H, t) 1,25-1,34 (4H, m) 1,36-1,45 (2H, m) 1,56-1,64 (2H, m) 2,01-2,12 (2H, m) 2,37 (3H, s) 3,68 (3H, s) 4,87 (2H, s) 4,94 (1H, t) 5,56 (2H, s) 6,54 (1H, dd) 6,56 (1H, d) 6,94 (1H, d) 7,05 (1H, d) 7,21 (1H, dd) 7,26 (1H, d) 7,32 (1H, dd) 7,41 (1H, dd) 7,46-7,54 (3H, m) 7,64 (1H, d) 7,88-7,95 (2H, m) 8,25 (1H, d) 13,09 (1H, br)	633 (M+H) ⁺ 644 (M+Na) ⁺	cristal amarillo pálido
20			DMSO-d ₆ : 1,77-1,87 (2H, m) 1,90-1,99 (2H, m) 2,37 (3H, s) 2,38 (2H, t) 3,67 (3H, s) 4,23 (2H, t) 4,87 (2H, s) 5,56 (2H, s) 6,52 (1H, dd) 6,76 (1H, d) 6,94 (1H, d) 7,02 (1H, d) 7,20 (1H, dd) 7,24 (1H, d) 7,33-7,41 (2H, m) 7,49-7,52 (3H, m) 7,62 (1H, d) 7,90-7,92 (2H, m) 8,22 (1H, d) 12,09 (1H, s)	591 (M+H) ⁺	cristal blanco

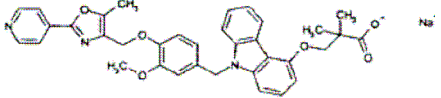
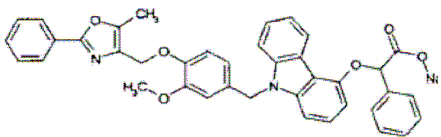
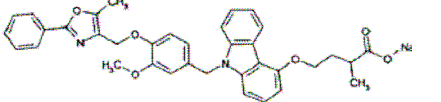
21		DMSO-d ₆ : 1,57-1,70 (4H, m) 1,89-1,96 (2H, m) 2,29 (2H, t) 2,37 (3H, s) 3,67 (3H, s) 4,22 (2H, t) 4,87 (2H, s) 5,55 (2H, s) 6,52 (1H, dd) 6,76 (1H, d) 6,94 (1H, d) 7,02 (1H, d) 7,21 (1H, dd) 7,24 (1H, d) 7,33-7,41 (2H, m) 7,49-7,52 (3H, m) 7,62 (1H, d) 7,90-7,92 (2H, m) 8,20 (1H, d) 12,01 (1H, s)	605 (M+H) ⁺	cristal marrón pálido
22		DMSO-d ₆ : 1,39 (6H, s) 2,37 (3H, s) 3,67 (3H, s) 4,21 (2H, s) 4,86 (2H, s) 5,56 (2H, s) 6,52 (1H, dd) 6,76 (1H, d) 6,93 (1H, d) 7,18 (1H, dd) 7,26 (1H, d) 7,34-7,41 (2H, m) 7,48-7,54 (3H, m) 7,62 (1H, d) 7,89-7,92 (2H, m) 8,19 (1H, d) 12,48 (1H, s)	591 (M+H) ⁺	cristal marrón pálido

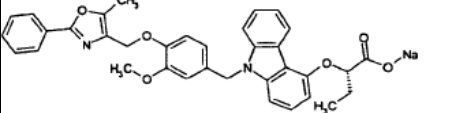
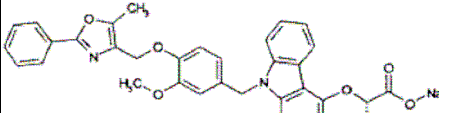
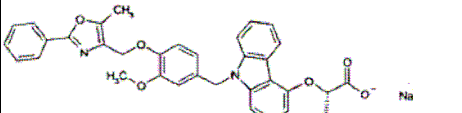
23		<p>CDCl₃: 1,51 (6H, s) 2,34 (3H, s) 3,69 (3H, s) 4,26 (2H, s) 4,96 (2H, s) 5,40 (2H, s) 6,49 (1H, dd) 6,60 (1H, dd) 6,67 (1H, d) 6,71 (1H, d) 6,84 (1H, d) 6,94 (1H, d) 6,99 (1H, d) 7,21-7,37 (5H, m) 7,51 (1H, d) 8,32 (1H, d) ácido carboxílico (no observado)</p>	581 (M+H) ⁺	polvo amarillo pálido
24		<p>CDCl₃: 1,50 (6H, s) 2,32 (3H, s) 3,69 (3H, s) 4,25 (2H, s) 4,93 (2H, s) 5,39 (2H, s) 6,59 (1H, dd) 6,66 (1H, d) 6,71 (1H, d) 6,82 (1H, d) 6,98 (1H, d) 7,06 (1H, dd) 7,20-7,25 (1H, m) 7,28-7,37 (4H, m) 7,60 (1H, dd) 8,32 (1H, d) ácido carboxílico (no observado)</p>	597 (M+H) ⁺	polvo blanco
25		<p>CDCl₃: 1,52 (6H, s) 2,38 (3H, s) 3,70 (3H, s) 4,27 (2H, s) 4,96 (2H, s) 5,41 (2H, s) 6,60 (1H, dd) 6,67 (1H, d) 6,74 (1H, d) 6,86 (1H, d) 6,99 (1H, d) 7,19-7,25 (1H, m) 7,28-7,37 (3H, m) 7,75-7,79 (2H, m) 8,34 (1H, d) 8,64-8,68 (2H, m) ácido carboxílico (no observado)</p>	592 (M+H) ⁺	polvo blanco

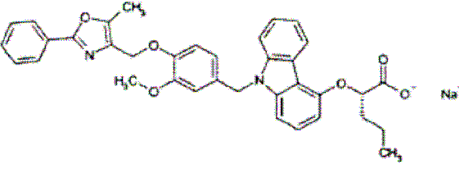
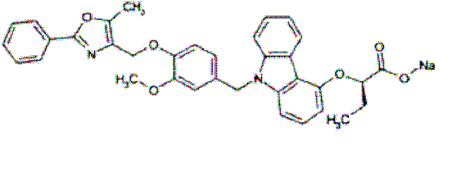
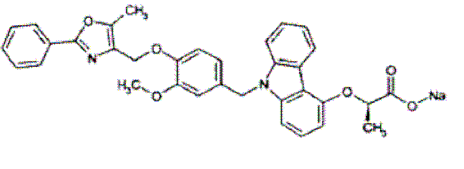
26		(±)	DMSO-d ₆ : 2,37 (3H, s) 3,67 (3H, s) 4,86 (2H, d) 5,56 (2H, s) 6,11 (1H, s) 6,54 (1H, dd) 6,70 (1H, d) 6,94 (1H, d) 7,03 (1H, d) 7,20-7,35 (3H, m) 7,39-7,55 (7H, m) 7,65 (1H, d) 7,70-7,75 (2H, m) 7,88-7,97 (2H, d) 8,37 (1H, d) 13,30 (1H, br)	625 (M+H) ⁺	cristal amarillo pálido
27		(±)	DMSO-d ₆ : 1,22 (3H, d) 1,93-2,03 (1H, m) 2,20-2,30 (1H, m) 2,36 (3H, s) 2,70-2,80 (1H, m) 3,67 (3H, s) 4,21-4,31 (2H, m) 4,87 (2H, s) 5,55 (2H, s) 6,53 (1H, dd) 6,76 (1H, d) 6,94 (1H, d) 7,03 (1H, d) 7,18-7,27 (2H, m) 7,33-7,42 (2H, m) 7,48-7,54 (3H, m) 7,62 (1H, d) 7,88-7,94 (2H, m) 8,20 (1H, d) 12,24 (1H, s)	591 (M+H) ⁺	cristal blanco
28		(±)	DMSO-d ₆ : 1,59 (6H, s) 2,37 (3H, s) 3,67 (3H, s) 4,86 (2H, s) 5,52 (2H, s) 6,52 (1H, dd) 6,65 (1H, d) 6,93 (1H, d) 7,02 (1H, d) 7,07 (1H, d) 7,14-7,22 (2H, m) 7,35 (1H, dd) 7,48-7,55 (3H, m) 7,56 (1H, d) 7,88-7,95 (2H, m) 8,26 (1H, d)	599 (M+H) ⁺ 621 (M+Na) ⁺	cristal blanco

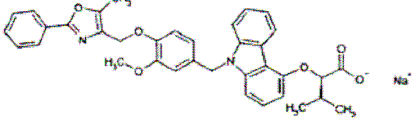
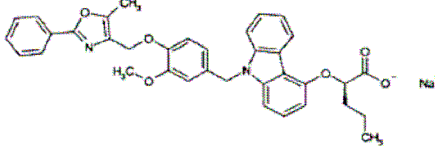
29			DMSO-d ₆ : 2,36 (3H, s) 3,67 (3H, s) 4,33 (2H, d) 4,86 (2H, s) 5,53 (2H, s) 6,53 (1H, dd) 6,57 (1H, d) 6,94 (1H, d) 7,01 (1H, d) 7,13-7,19 (2H, m) 7,27 (1H, dd) 7,34-7,38 (1H, m) 7,48-7,58 (4H, m) 7,89-7,93 (2H, m) 8,39 (1H, d)	571 (M+H) ⁺	cristal blanco
30		(±)	DMSO-d ₆ : 1,56 (3H, d) 2,36 (3H, s) 3,67 (3H, s) 4,49 (2H, q) 4,86 (2H, s) 5,53 (2H, s) 6,51 (1H, dd) 6,58 (1H, d) 6,93 (1H, d) 7,01 (1H, d) 7,10 (1H, d) 7,18 (1H, dd) 7,23 (1H, d) 7,35 (1H, dd) 7,48-7,53 (2H, m) 7,56 (1H, d) 7,88-7,94 (2H, m) 8,30 (1H, d)	585 (M+H) ⁺	cristal blanco
31		(±)	DMSO-d ₆ : 1,10 (3H, t, 3H) 1,90-1,99 (2H, m) 2,36 (s, 3H) 3,67 (3H, s) 4,25 (1H, t) 4,86 (2H, s) 5,53 (2H, s) 6,51 (1H, dd) 6,55 (1H, d) 6,93 (1H, d) 7,02 (1H, d) 7,08 (1H, d) 7,15-7,25 (2H, m) 7,36 (1H, dd) 7,47-7,53 (3H, m) 7,56 (1H, d) 7,88-7,95 (2H, m) 8,28 (1H, d)	599 (M+H) ⁺	cristal blanco

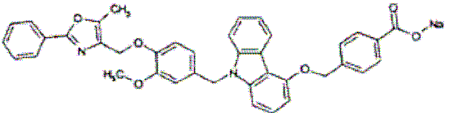
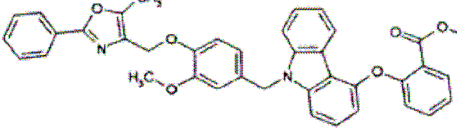
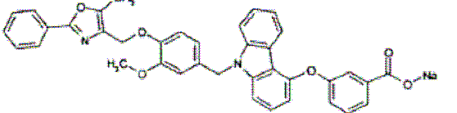
32		DMSO-d ₆ : 1,58 (6H, s) 2,34 (3H, s) 3,67 (3H, s) 4,83 (2H, s) 5,51 (2H, s) 6,52 (1H, dd) 6,70 (1H, d) 6,91 (1H, d) 7,01 (1H, d) 7,04 (1H, d) 7,14-7,20 (3H, m) 7,32-7,36 (1H, m) 7,55 (1H, d) 7,62 (1H, dd) 7,74 (1H, dd) 8,27 (1H, d)	605 (M+H) ⁺ 627 (M+Na) ⁺	polvo amarillo pálido
33		DMSO-d ₆ : 2,00-2,14 (4H, m) 2,37 (3H, s) 3,67 (3H, s) 4,21 (2H, t) 4,87 (2H, s) 5,55 (2H, s) 6,52 (1H, dd) 6,75 (1H, d) 6,94 (1H, d) 7,02 (1H, d) 7,18-7,24 (2H, m) 7,30-7,42 (2H, m) 7,47-7,54 (3H, m) 7,61 (1H, d) 7,88-7,94 (2H, m) 8,21 (1H, d)	599 (M+H) ⁺ 621 (M+Na) ⁺	cristal blanco
34		DMSO-d ₆ : 1,26 (6H, s) 2,37 (3H, s) 3,67 (3H, s) 4,12 (2H, s) 4,86 (2H, s) 5,55 (2H, s) 6,51 (1H, dd) 6,69 (1H, d) 6,93 (1H, d) 7,02 (1H, d) 7,17-7,21 (2H, m) 7,31-7,39 (2H, m) 7,49-7,52 (3H, m) 7,60 (1H, d) 7,90-7,92 (2H, m) 8,30 (1H, d)	613 (M+H) ⁺ 635 (M+Na) ⁺	cristal amarillo pálido

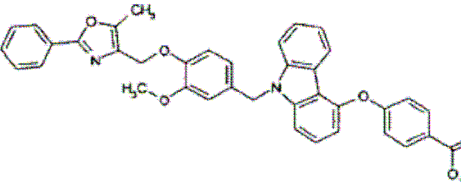
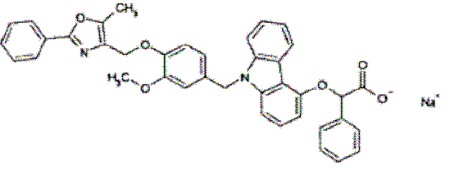
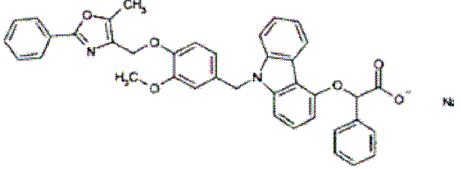
35			DMSO-d ₆ : 1,27 (6H, s) 2,40 (3H, s) 3,67 (3H, s) 4,13 (2H, s) 4,90 (2H, s) 5,55 (2H, s) 6,52 (1H, dd) 6,69 (1H, d) 6,93 (1H, d) 7,03 (1H, d) 7,18-7,21 (2H, m) 7,31-7,39 (2H, m) 7,60 (1H, d) 7,82 (2H, dd) 8,30 (1H, d) 8,72 (2H, dd)	614 (M+H) ⁺ 636 (M+Na) ⁺	polvo blanco
36		(±)	DMSO-d ₆ : 2,36 (3H, s) 3,67 (3H, s) 4,86 (2H, d) 5,39 (1H, s) 5,54 (2H, s) 6,52 (1H, dd) 6,65 (1H, d) 6,93 (1H, d) 7,02 (1H, d) 7,13 (1H, d) 7,18 (1H, dd) 7,21-7,28 (2H, m) 7,31-7,39 (3H, m) 7,45-7,55 (3H, m) 7,58 (1H, d) 7,68 (2H, d) 7,88-7,95 (2H, m) 8,40 (1H, d)	647 (M+H) ⁺ 669 (M+Na) ⁺	polvo blanco
37		(±)	DMSO-d ₆ : 1,07 (3H, d) 1,75-1,83 (1H, m) 2,13-2,21 (1H, m) 2,22-2,31 (1H, m) 2,37 (3H, s) 3,67 (3H, s) 4,17-4,27 (2H, m) 4,86 (2H, s) 5,55 (2H, s) 6,52 (1H, dd) 6,74 (1H, d) 6,94 (1H, d) 7,02 (1H, d) 7,18-7,22 (2H, m) 7,31-7,40 (2H, m) 7,47-7,53 (3H, m) 7,60 (1H, d) 7,90-7,92 (2H, m) 8,21 (1H, d)	613 (M+H) ⁺ 635 (M+Na) ⁺	polvo blanco

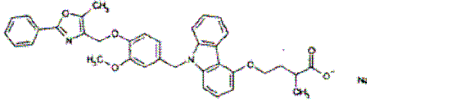
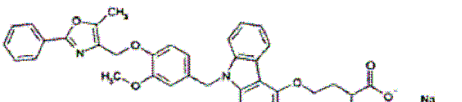
38		S	DMSO-d ₆ : 1,10 (3H, t, 3H) 1,90-1,99 (2H, m) 2,36 (s, 3H) 3,67 (3H, s) 4,25 (1H, t) 4,86 (2H, s) 5,53 (2H, s) 6,51 (1H, dd) 6,55 (1H, d) 6,93 (1H, d) 7,02 (1H, d) 7,08 (1H, d) 7,15-7,25 (2H, m) 7,36 (1H, dd) 7,47-7,53 (3H, m) 7,56 (1H, d) 7,88-7,95 (2H, m) 8,28 (1H, d)	599 (M+H) ⁺ 621 (M+Na) ⁺	polvo blanco
39		S	DMSO-d ₆ : 1,56 (3H, d) 2,36 (3H, s) 3,67 (3H, s) 4,49 (2H, q) 4,86 (2H, s) 5,53 (2H, s) 6,51 (1H, dd) 6,58 (1H, d) 6,93 (1H, d) 7,01 (1H, d) 7,10 (1H, d) 7,18 (1H, dd) 7,23 (1H, d) 7,35 (1H, dd) 7,48-7,53 (2H, m) 7,56 (1H, d) 7,88-7,94 (2H, m) 8,30 (1H, d)	585 (M+H) ⁺ 607 (M+Na) ⁺	polvo blanco
40		S	DMSO-d ₆ : 1,09 (3H, d) 1,17 (3H, d) 2,28-2,37 (1H, m) 2,37 (3H, s) 3,68 (3H, s) 4,17 (1H, d) 4,86 (2H, s) 5,53 (2H, s) 6,52 (1H, dd) 6,56 (1H, d) 6,93 (1H, d) 7,02 (1H, d) 7,09 (1H, d) 7,18-7,24 (2H, m) 7,34-7,38 (1H, m) 7,47-7,53 (3H, m) 7,58 (1H, d) 7,89-7,93 (2H, m) 8,31 (1H, d)	613 (M+H) ⁺ 635 (M+Na) ⁺	polvo blanco

41		S	DMSO-d ₆ : 0,96 (3H, t) 1,53-1,67 (2H, m) 1,86-1,99 (2H, m) 2,37 (3H, s) 3,67 (3H, s) 4,35 (1H, dd) 4,86 (2H, s) 5,53 (2H, d) 6,52 (1H, dd) 6,56 (1H, d) 6,93 (1H, d) 7,02 (1H, d) 7,09 (1H, d) 7,17-724 (2H, m) 7,33-7,37 (1H, m) 7,49-7,53 (3H, m) 7,57 (1H, d) 7,89-7,93 (2H, m) 8,27 (1H, d)	613 (M+H) ⁺ 635 (M+Na) ⁺	polvo blanco
42		R	DMSO-d ₆ : 1,10 (3H, t, 3H) 1,90- 1,99 (2H, m) 2,36 (s, 3H) 3,67 (3H, s) 4,25 (1H, t) 4,86 (2H, s) 5,53 (2H, s) 6,51 (1H, dd) 6,55 (1H, d) 6,93 (1H, d) 7,02 (1H, d) 7,08 (1H, d) 7,15-7,25 (2H, m) 7,36 (1H, dd) 7,47-7,53 (3H, m) 7,56 (1H, d) 7,88-7,95 (2H, m) 8,28 (1H, d)	599 (M+H) ⁺ 621 (M+Na) ⁺	polvo blanco
43		R	DMSO-d ₆ : 1,56 (3H, d) 2,36 (3H, s) 3,67 (3H, s) 4,49 (2H, q) 4,86 (2H, s) 5,53 (2H, s) 6,51 (1H, dd) 6,58 (1H, d) 6,93 (1H, d) 7,01 (1H, d) 7,10 (1H, d) 7,18 (1H, dd) 7,23 (1H, d) 7,35 (1H, dd) 7,48-7,53 (2H, m) 7,56 (1H, d) 7,88-7,94 (2H, m) 8,30 (1H, d)	585 (M+H) ⁺ 607 (M+Na) ⁺	polvo blanco

44		R	DMSO-d ₆ : 1,09 (3H, d) 1,17 (3H, d) 2,28-2,37 (1H, m) 2,37 (3H, s) 3,68 (3H, s) 4,17 (1H, d) 4,86 (2H, s) 5,53 (2H, s) 6,52 (1H, dd) 6,56 (1H, d) 6,93 (1H, d) 7,02 (1H, d) 7,09 (1H, d) 7,18-7,24 (2H, m) 7,34-7,38 (1H, m) 7,47-7,53 (3H, m) 7,58 (1H, d) 7,89-7,93 (2H, m) 8,31 (1H, d)	613 (M+H) ⁺ 635 (M+Na) ⁺	polvo blanco
45		R	DMSO-d ₆ : 0,96 (3H, t) 1,53-1,67 (2H, m) 1,86-1,99 (2H, m) 2,37 (3H, s) 3,67 (3H, s) 4,35 (1H, dd) 4,86 (2H, s) 5,53 (2H, s) 6,52 (1H, dd) 6,56 (1H, d) 6,93 (1H, d) 7,02 (1H, d) 7,09 (1H, d) 7,17-7,24 (2H, m) 7,33-7,37 (1H, m) 7,49-7,53 (3H, m) 7,57 (1H, d) 7,89-7,93 (2H, m) 8,27 (1H, d)	613 (M+H) ⁺ 635 (M+Na) ⁺	polvo blanco

46		DMSO-d ₆ : 2,37 (3H, s) 3,67 (3H, s) 4,86 (2H, s) 5,34 (2H, s) 5,57 (2H, s) 6,53 (1H, dd) 6,88 (1H, d) 6,94 (1H, d) 7,03 (1H, d) 7,18 (1H, dd) 7,26 (1H, d) 7,34-7,40 (2H, m) 7,45-7,52 (5H, m) 7,62 (1H, d) 7,87-7,94 (4H, m) 8,16 (1H, d)	647 (M+H) ⁺	polvo blanco
47		DMSO-d ₆ : 2,37 (3H, s) 3,68 (3H, s) 4,88 (2H, s) 5,59 (2H, s) 6,55 (1H, dd) 6,60 (1H, dd) 6,72 (1H, dd) 6,96-7,14 (5H, m) 7,29-7,53 (7H, m) 7,63 (1H, d) 7,91-7,93 (2H, m) 8,31 (1H, d)	647 (M+H) ⁺	polvo blanco
48		DMSO-d ₆ : 2,38 (3H, s) 3,69 (3H, s) 4,88 (2H, s) 5,62 (2H, s) 6,61 (1H, dd) 6,69 (1H, d) 6,98 (1H, d) 7,07 (1H, d) 7,09 (1H, dd) 7,14 (1H, dd) 7,29 (1H, dd) 7,39-7,54 (7H, m) 7,61 (1H, d) 7,68 (1H, d) 7,90-7,93 (2H, m) 7,99 (1H, d)	633 (M+H) ⁺	polvo blanco

49		MeOD: 2,21 (3H, s) 3,57 (3H, s) 4,83 (2H, s) 5,47 (2H, s) 6,57 (1H, dd) 6,66 (1H, d) 6,74 (1H, d) 6,82 (1H, d) 6,89-6,93 (2H, m) 6,97-7,01 (1H, m) 7,21 (1H, d) 7,25-7,30 (2H, m) 7,2H, (2H, m) 7,347,38 (4H, m) 7,83-7,89 (5H, m)	633 (M+H) ⁺	polvo blanco
50		(+) DMSO-d ₆ 2,36 (3H, s) 3,67 (3H, s) 4,86 (2H, d) 5,39 (1H, s) 5,54 (2H, s) 6,52 (1H, dd) 6,65 (1H, d) 6,93 (1H, d) 7,02 (1H, d) 7,13 (1H, d) 7,18 (1H, dd) 7,21-7,28 (2H, m) 7,31-7,39 (3H, m) 7,45-7,55 (3H, m) 7,58 (1H, d) 7,68 (2H, d) 7,88-7,95 (2H, m) 8,40 (1H, d)	647 (M+H) ⁺ 669 (M+Na) ⁺	polvo marrón pálido
51		(-) DMSO-d ₆ : 2,36 (3H, s) 3,67 (3H, s) 4,86 (2H, d) 5,39 (1H, s) 5,54 (2H, s) 6,52 (1H, dd) 6,65 (1H, d) 6,93 (1H, d) 7,02 (1H, d) 7,13 (1H, d) 7,18 (1H, dd) 7,21-7,28 (2H, m) 7,31-7,39 (3H, m) 7,45-7,55 (3H, m) 7,58 (1H, d) 7,68 (2H, d) 7,88-7,95 (2H, m) 8,40 (1H, d)	647 (M+H) ⁺ 669 (M+Na) ⁺	polvo marrón pálido

52		(-)	DMSO-d ₆ : 1,11 (3H, d) 1,78-1,87 (1H, m) 2,15-2,24 (1H, m) 2,36 (3H, s) 2,36-2,43 (1H, m) 3,67 (3H, s) 4,18-4,28 (2H, m) 4,86 (2H, s) 5,55 (2H, s) 6,52 (1H, dd) 6,74 (1H, d) 6,93 (1H, d) 7,02 (1H, d), 7,17-7,23 (2H, m) 7,33 (1H, dd) 7,38 (1H, dd) 7,47-7,54 (3H, m) 7,60 (1H, d) 7,88-7,94 (2H, m) 8,21 (1H, d)	613 (M+H) ⁺ 635 (M+Na) ⁺	polvo blanco
53		(+)	DMSO-d ₆ : 1,11 (3H, d) 1,78-1,87 (1H, m) 2,15-2,24 (1H, m) 2,36 (3H, s) 2,36-2,43 (1H, m) 3,67 (3H, s) 4,18-4,28 (2H, m) 4,86 (2H, s) 5,55 (2H, s) 6,52 (1H, dd) 6,74 (1H, d) 6,93 (1H, d) 7,02 (1H, d), 7,17-7,23 (2H, m) 7,33 (1H, dd) 7,38 (1H, dd) 7,47-7,54 (3H, m) 7,60 (1H, d) 7,88-7,94 (2H, m) 8,21 (1H, d)	613 (M+H) ⁺ 635 (M+Na) ⁺	polvo blanco

De ahora en más, se describirán métodos de evaluación de actividades farmacológicas de los compuestos de la presente invención y los efectos farmacológicos de los compuestos de la presente invención.

5 Ejemplo de ensayo 1: Evaluación del compuesto por ensayo de antagonistas y agonistas humano de PPAR γ humano

10 Se lavaron células CV-1 (placa de 96 cavidades), donde se expresó PPAR γ y RXR α humanos en la transfección transitoria del plásmido reportero (ver referencia 5a) una vez con PBS (100 μ L/cavidad) y luego se suplementaron con 100 μ L/cavidad de medio DMEM incluyendo 10% de suero bovino fetal al que se añadieron los compuestos de ensayo en concentraciones finales de 10 nM, 30 nM, 100 nM, 300 nM, 1 μ M y 3 μ M, así como pioglitazona (no limitada a la pioglitazona mostrada como un Ejemplo, pero puede ser cualquier agonista de PPAR γ) en una concentración final de 1 μ M como un estimulante y se incubaron en una incubadora con 5% de CO₂ a 37 °C durante 24 horas. Después de eliminar el medio, las células CV-1 se lavaron una vez con PBS (100 μ L/cavidad) y se suplementaron con 60 μ L/cavidad de 1 x tampón de lisis pasivo (fabricado por Promega Corporation). Las células CV-1 se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos, se agitaron y luego se usó Dual-Luciferase Reporter Assay System (fabricado por Promega Corporation), se midieron las actividades de la luciferasa de luciérnaga y renilla usando el 1420 ARVO Multilabel Counter (fabricado por Wallac Oy). Además, se llevaron a cabo los mismos experimentos que los descritos con anterioridad, respectivamente, para los casos en los que sólo se usaron los

estimulantes antes mencionados (100 nM, 1 μ M, 10 μ M), donde sólo se usaron los compuestos de ensayo antes mencionados o donde no se usó ninguno (no suplementado) y se midieron las actividades de luciferasa de luciérnaga y renilla. Los valores corregidos por división de las actividades de luciferasa de la luciérnaga por las actividades de luciferasa de la renilla se calcularon como actividades específicas y se usaron para evaluaciones.

Las actividades de los antagonistas de PPAR γ 2 humano de los compuestos de ensayo se evaluaron usando un porcentaje (de inhibición) donde la actividad específica en el caso de añadir sólo 1 μ M de estimulante se considera como el 0% y la actividad específica en el caso de no añadir el compuesto de ensayo y el estimulante se considera como el 100%. Más aún, la concentración del compuesto de ensayo que indica la tasa de inhibición del 50% se calculó como el valor de IC₅₀. Los resultados se muestran en la tabla 2. Además, se evaluaron las actividades del agonista de PPAR γ 2 humano de los compuestos de ensayo usando un porcentaje (de actividad) donde la actividad específica sin suplementar se considera como el 0% y la actividad específica en el caso de añadir sólo 10 μ M de estimulante se considera como el 100%, a partir de la actividad específica en el caso de usar sólo el compuesto de ensayo.

Tabla 2 Actividades antagonistas de PPAR γ humano

Ejemplo de ensayo	Inhibición IC ₅₀ (nM)	Ejemplo de ensayo	Inhibición IC ₅₀ (nM)	Ejemplo de ensayo	Inhibición IC ₅₀ (nM)
1	3150	21	5065	41	220
2	47,4% (a 10 μ M)	22	122	42	484
3	420	23	93	43	1116
4	939	24	71	44	462
5	353	25	430	45	596
6	905	26	546	46	992
7	1905	27	688	47	30
8	545	28	398	48	2489
9	5139	29	2463	49	1051
10	400	30	983	50	471
11	281	31	406	51	2192
12	725	32	422	52	173
13	5870	33	1385	53	382
14	-	34	85		
15	5975	35	509		
16	38,2% (a 10 μ M)	36	596		
17	320	37	354		
18	829	38	330		
19	882	39	617		
20	1604	40	308		

Como puede apreciarse de la tabla 2, los compuestos de la presente invención tienen excelentes actividades antagonistas de PPAR γ .

Ejemplo de ensayo 2 Evaluación del compuesto por ensayo de antagonista y agonista de PPAR α humano

Se lavaron células CV-1 (placa de 96 cavidades), donde se expresó PPAR α y RXR α humanos en la transfección transitoria del plásmido reportero (ver referencia 6a) una vez con PBS (100 μ L/cavidad) y luego se suplementaron con 100 μ L/cavidad de medio DMEM incluyendo 10% de suero bovino fetal al que se añadieron los compuestos de ensayo en concentraciones finales de 10 nM, 30 nM, 100 nM, 300 nM, 1 μ M y 3 μ M, así como GW7647 (no limitado a GW7647 mostrado como un Ejemplo, pero puede ser cualquier agonista de PPAR α) en una concentración final de 1 μ M como un estimulante y se incubaron en una incubadora con 5% de CO₂ a 37 °C durante 24 horas. Después de eliminar el medio, las células CV-1 se lavaron una vez con PBS (100 μ L/cavidad) y se suplementaron con 60 μ L/cavidad de 1 x tampón de lisis pasivo (fabricado por Promega Corporation). Las células CV-1 se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos, se agitaron y luego se usó Dual-Luciferase Reporter Assay System (fabricado por Promega Corporation), se midieron las actividades de la luciferasa de luciérnaga y renilla usando el 1420 ARVO Multilabel Counter (fabricado por Wallac Oy). Además, se llevaron a cabo los mismos experimentos que los descritos con anterioridad, respectivamente, para los casos en los que sólo se usó el estimulante antes mencionado (100 nM, 1 μ M, 10 μ M), donde sólo se usaron los compuestos de ensayo antes mencionados o donde no se usó ninguno (no suplementado) y se midieron las actividades de luciferasa de luciérnaga y renilla. Los valores corregidos por división de las actividades de luciferasa de la luciérnaga por las actividades de luciferasa de la renilla se calcularon como actividades específicas y se usaron para evaluaciones.

Las actividades de PPAR α humano de los compuestos de ensayo se evaluaron usando un porcentaje (de inhibición) donde la actividad específica en el caso de añadir sólo 100 nM se considera como el 0% y la actividad específica en el caso de no añadir el compuesto de ensayo y el estimulante se considera como el 100%.

Además, se evaluaron las actividades agonistas de PPAR α humano de los compuestos de ensayo usando un porcentaje (actividad) donde la actividad específica cuando no se suplementó se considera como el 0% y la actividad específica en el caso de añadir sólo 1 μ M de estimulante se considera como el 100%, a partir de la actividad específica en el caso de usar sólo el compuesto de ensayo. Los resultados se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Actividades agonistas de PPAR α humano

Ejemplo de ensayo	Inhibición IC ₅₀ (nM)	Ejemplo de ensayo	Inhibición IC ₅₀ (nM)
3	43	24	64
4	21	25	47
5	27	27	23
7	39	28	56
8	60	30	35
9	27	31	21
13	37	32	66
15	73	34	41
16	56	37	20
22	40	38	32
23	69	43	35

De la tabla 3, se observa que al menos algunos de los compuestos de la presente invención tienen un efecto agonista de PPAR α .

Referencia 1 a (clonación del gen de PPAR γ humano)

La clonación del gen de PPAR γ humano se llevó a cabo por método de PCR usando grupos de cebadores: hPPAR γ 2-F1: 5'-TTC TCG AGG CAA ACC CCT ATT CCA TGC TGT-3' (número de secuencia: 1); y hPPAR γ 2-R¹: 5'-GAA ATG TTG GCA GTG GCT CAG-3' (número de secuencia: 2); que se designaron sobre la base de la secuencia génica de PPAR γ 2 humano (número de acceso a Genbank U79012) con biblioteca de cADN de estómago humano (fabricada por Takara Shuzo) usada como plantilla.

Para la reacción de PCR, se usó polimerasa TaKaRa LA Taq (fabricada por Takara Shuzo). En primer lugar, se mezclaron 10 μ l de 10 x tampón LA PCR, 10 μ l de 1,5 mM de solución de MgCl₂, 16 μ l de 2,5 mM de solución de dNTP, 1 μ l de biblioteca de cADN de estómago humano como una plantilla, 5 μ l de 10 μ M de soluciones cebadoras, 1 μ l de polimerasa TaKaRa LA Taq y 52 μ l de agua destilada estéril para obtener una mezcla de reacción.

Se fijó un tubo con la mezcla de reacción antes mencionada en el ciclador térmico iCyclerTM Thermal Cycler (fabricado por BIO-RAD Laboratories, Inc.) y luego se procesó a 95 °C durante 2 minutos. Más aún, después de repetir 35 ciclos de 20 segundos a 95 °C y 2 minutos a 68 °C, el proceso se llevó a cabo a 72 °C durante 5 minutos.

El producto de PCR preparado por la reacción de PCR se ligó con el vector pGEM-T (fabricado por Promega Corporation) por clonación TA y se preparó un plásmido pGEMT-hPPAR γ 2. Se cortaron 1,6 kg de fragmento del plásmido preparado pGEMT-hPPAR γ 2 incluyendo el gen de PPAR γ humano con SphI, se suavizó y luego cortado con Sall se insertó en el sitio Sall-Smal del vector pCI-neo (fabricado por Promega Corporation), preparando así el plásmido pCI-hPPAR γ 2.

Referencia 2a (clonación del gen de PPAR α humano)

La clonación del gen de PPAR α humano se llevó a cabo por medio del método de PCR usando grupos de cebadores:

hPPAR α -F 1: 5'-TTG CTA GCC GTG CTT CCT GCT TCA TAG AT-3' (número de secuencia: 3); y hPPAR α -R¹: 5'-TTG TCG ACT CCT GGA AAA GGT GTG GCT GATG-3' (número de secuencia: 4); que se diseñaron en base a la secuencia génica de PPAR α humano (número de acceso a Genbank S74349) con biblioteca de cADN de hígado humano (fabricado por Takara Shuzo) usado como plantilla.

Para la reacción de PCR, se usó polimerasa TaKaRa LA Taq (fabricada por Takara Shuzo). En primer lugar, se mezclaron 10 μ l de 10 x tampón LA PCR, 10 μ l de 1,5 mM de solución de MgCl₂, 16 μ l de 2,5 mM de solución de

dNTP, 1 µl de biblioteca de cADN de hígado humano como una plantilla, 5 µl de 10 µM de soluciones cebadoras, 1 µl de polimerasa TaKaRa LA Taq y 52 µl de agua destilada estéril para obtener la mezcla de reacción.

5 Se fijó un tubo con la mezcla de reacción anterior en el ciclador térmico iCycler™ Thermal Cycler (fabricado por BIO-RAD Laboratories, Inc.) y luego se procesó a 95 °C durante 2 minutos. Más aún, después de repetir 35 ciclos de 20 segundos a 95 °C y 2 minutos a 68 °C, el proceso se llevó a cabo a 72 °C durante 5 minutos.

10 El producto de PCR preparado por la reacción de PCR se proporcionó con electroforesis en gel de agarosa (1%), se recolectaron 1,6 kb de fragmento de ADN incluyendo gen de PPARα humano del gel usando un sistema de purificación de PCR (fabricado por Promega Corporation). Después de ello, el fragmento de ADN se procesó con 2 tipos de enzimas de restricción, NheI y Sall y se insertaron en el sitio NheI-Sall del vector pCI-neo (fabricado por Promega Corporation), preparando así el plásmido pCI-hPPARα.

15 Referencia 3a (clonación del gen de RXRα)

La clonación del gen de PPARα humano se llevó a cabo por medio del método de PCR usando grupos de cebadores:

hRXRa-F 1: 5'-ACG AAT TCA GTT AGT CGC AGA CAT GGA C-3' (número de secuencia: 5); y

20 hRXRa-R¹: 5'-GTT CTA GAG CAG GCC TAA GTC ATT TGG T-3' (número de secuencia: 6);

que se diseñaron en base a la secuencia génica de RXRα humano (número de acceso a Genbank NM_002957) con biblioteca de cADN de hígado humano (fabricado por Takara Shuzo) usado como plantilla.

25 Para la reacción de PCR, se usó polimerasa TaKaRa LA Taq (fabricada por Takara Shuzo). En primer lugar, se mezclaron 10 µl de 10 x tampón LA PCR, 10 µl de 1,5 mM de solución de MgCl₂, 16 µl de 2,5 mM de solución de dNTP, 1 µl de biblioteca de cADN de hígado humano como una plantilla, 5 µl de 10 µM de soluciones cebadoras, 1 µl de polimerasa TaKaRa LA Taq y 52 µl de agua destilada estéril para obtener la mezcla de reacción.

30 Se fijó un tubo con la mezcla de reacción anterior en el ciclador térmico iCycler™ Thermal Cycler (fabricado por BIO-RAD Laboratories, Inc.) y luego se procesó a 95 °C durante 2 minutos. Más aún, después de repetir 35 ciclos de 20 segundos a 95 °C y 2 minutos a 68 °C, el proceso se llevó a cabo a 72 °C durante 5 minutos.

35 El producto de PCR preparado por la reacción de PCR se proporcionó con electroforesis en gel de agarosa (1%), se recolectaron 1,4 kb de fragmento de ADN incluyendo gen de RXRα humano del gel usando un sistema de purificación de PCR (fabricado por Promega Corporation). Después de ello, el fragmento de ADN se procesó con 2 tipos de enzimas de restricción, EcoRI y XbaI y se insertaron en el sitio EcoRI-XbaI del vector pCI-neo (fabricado por Promega Corporation), preparando así el plásmido pCI-hRXRα.

Referencia 4a (preparación del plásmido reportero)

40 Una fracción de ADN incluyendo el elemento de respuesta a PPAR (PPRE) de Acil-CoA oxidasa de rata se preparó usando el siguiente ADN:

PPRE-F1: 5'-TCG ACA GGG GAC CAG GAC AAA GGT CAC GTT CGG GAG-3' (número de secuencia: 7) y

PPRE-R¹: 5'-TCG ACT CCC GAA CGT GAC CTT TGT CCT GGT CCC CTG-3' (número de secuencia: 8).

45 En primer lugar, se insertaron después de fusionar, PPRE-F1 y PPRE-R¹, en el sitio Sall de un plásmido pUC18 (fabricado por Takara Shuzo). Al determinar la secuencia de base de la fracción insertada, se selecciona un plásmido pUC-PPRE3 en donde se seleccionan 3 PPREs ligados en tándem.

50 Posteriormente, el vector pRL-TK (fabricado por Promega Corporation) se cortó con enzimas de restricción, BglII y HindIII, provisto con electroforesis en gel de agarosa (1%), se recolectaron 760 por el fragmento de ADN incluyendo el promotor de timidina quinasa del virus de herpes simplex (HSV TK) del gel usando el sistema de purificación de PCR (fabricado por Promega Corporation). Este fragmento de ADN se insertó en el sitio BglII-HindIII del vector plásmido pGL3-Basic (fabricado por Promega Corporation) y se preparó el plásmido pGL3-TK.

55 5,6 kb de un fragmento del plásmido pGL3-TK preparado cortado con NheI, suavizado y luego cortado con BglII y 120 bp de un fragmento del plásmido pUC-PPRE3 cortados con HindIII, suavizados y luego cortados con BamHI se ligaron y se preparó un plásmido reportero pGL3-PPRE3-TK.

60 Referencia 5a (transfección de plásmidos para la expresión de PPARγ y RXRα humanos, así como plásmido reportero en células CV-1 y adquisición de células de expresión transitoria)

Se cultivaron células CV-1 en medio DMEM (fabricado por Invitrogen Corporation) incluyendo 10% de suero bovino fetal (fabricado por Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.) en 225T-Flask (fabricado por Corning Costar). Las células se desprendieron por 0,5 g/L de tripsina-0,2 g/L de EDTA (ácido etilendiamintetraacético) (fabricado por Invitrogen

Corporation) y luego se suspendieron en el medio DMEM incluyendo 10% de suero bovino fetal hasta una concentración celular de 2×10^5 células/mL. Después de ello, las células se sembraron en placas de 96 cavidades a 2×10^4 células/10 mL/cavidad, se incubaron en la incubadora con 5% de CO_2 a 37 °C durante la noche y luego los plásmidos preparados por la referencia 1a, la referencia 3a y la referencia 4a antes mencionadas se transfectaron en células usando un reactivo de lipofectamina (fabricado por Invitrogen Corporation) de acuerdo con el manual adjunto.

A saber, después de cultivar las células CV-1 durante la noche, las células se lavaron con PBS (100 μL /cavidad). Después de ello, las células se incubaron durante 5 horas a 37 °C/5% de CO_2 en el medio MEM (fabricado por Invitrogen Corporation) incluyendo 430 ng/mL de plásmido de expresión de PPAR γ humano (pCI-hPPAR γ 2) preparado por la referencia 1a, 430 ng/mL de plásmido de expresión de RXR α humano (pCI-hRXR α) preparado por la referencia 3a y 140 ng/mL del plásmido reportero (pGL3-PPRE3-TK) preparado por la referencia 4a, 10 ng/mL de vector phRL-TK (fabricado por Promega Corporation) y 2 μL /mL de lipofectamina.

Referencia 6a (transfección de plásmidos para la expresión de PPAR α y RXR α humanos, así como el plásmido reportero en células CV-1 y adquisición de células de expresión transitorias)

Se cultivaron células CV-1 en medio DMEM (fabricado por Invitrogen Corporation) incluyendo 10% de suero bovino fetal (fabricado por Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.) en 225T-Flask (fabricado por Corning Costar). Las células se desprendieron con 0,5 g/L de tripsina-0,2 g/L de EDTA (ácido etilendiamintetraacético) (fabricado por Invitrogen Corporation) y luego se suspendieron en el medio DMEM incluyendo 10% de suero bovino fetal hasta una concentración celular de 2×10^5 células/mL. Después de ello, las células se sembraron en placas de 96 cavidades a 2×10^4 células/10 mL/cavidad, se incubaron en la incubadora con 5% de CO_2 a 37 °C durante la noche y luego los plásmidos preparados por la referencia 2a, la referencia 3a y la referencia 4a antes mencionadas se transfectaron en células usando un reactivo de lipofectamina (fabricado por Invitrogen Corporation) de acuerdo con el manual adjunto.

A saber, después de cultivar las células CV-1 durante la noche, las células se lavaron con PBS (100 μL /cavidad). Después de ello, las células se incubaron durante 5 horas a 37 °C/5% de CO_2 en el medio MEM (fabricado por Invitrogen Corporation) incluyendo 430 ng/mL de plásmido de expresión de PPAR α humano (pCI-hPPAR α) preparado por la referencia 2a, 430 ng/mL de plásmido de expresión de RXR α humano (pCI-hRXR α) preparado por la referencia 3a y 140 ng/mL del plásmido reportero (pGL3-PPRE3-TK) preparado por la referencia 4a, 10 ng/mL de vector phRL-TK (fabricado por Promega Corporation) y 2 μL /mL de lipofectamina.

Ejemplo de formulación 1

20 g del compuesto del Ejemplo 1, 315 g de lactosa, 125 g de almidón de maíz y 25 g de celulosa cristalina se mezclaron de forma uniforme, se añadieron 200 ml de solución al 7,5% de hidroxipropilcelulosa, se granularon por medio de una máquina granuladora de extrusión usando un tamiz de 0,5 mm de diámetro e inmediatamente se redondearon con un marmelizador y se secó para preparar gránulos.

Ejemplo de formulación 2

Los gránulos preparados por el Ejemplo de formulación 1 antes mencionado se recubrieron con 1,9 kg de solución de recubrimiento de película de la siguiente composición, usando una máquina de granulación fluida para preparar gránulos entéricos. La composición de la solución de recubrimiento es: 5,0% de ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, 0,25% de estearato, 50,0% de cloruro de metileno y 44,75% de etanol.

Ejemplo de formulación 3

20 g del compuesto del Ejemplo 1, 100 g de lactosa, 36 g de almidón de maíz, 30 g de celulosa cristalina, 10 g de carboximetilcelulosa cálcica y 4 g de estearato de magnesio se mezclan de modo uniforme y se convirtieron en comprimidos de 200 mg por comprimido con mortero de 7,5 mm de diámetro con una máquina tableteadora de un solo golpe.

Ejemplo de formulación 4

Los comprimidos preparados por medio del Ejemplo de formulación 3 antes mencionado se recubrieron por pulverización, dando un recubrimiento de 10 mg por comprimido para preparar gránulos con recubrimiento de película entérico. La composición de la solución de recubrimiento es: 8,0% de ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, 0,4% de Myvacet, 50,0% de cloruro de metileno, 0,1% de cera de abejas blanqueda y 41,5% de isopropanol.

Ejemplo de formulación 5

200 g del compuesto del Ejemplo 1, 20 g de polisorbato 30 y 1780 g de triglicérido de cadena media se mezclaron y después de completar la disolución, se prepararon cápsulas blandas incluyendo 200 mg de solución farmacológica

por cápsula usando solución de recubrimiento para cápsulas blandas compuestas por 100 unidades de gelatina, 30 unidades de glicerina concentrada, 0,4 unidades de etilparabeno y 0,2 unidades de propilparabeno con un método rotativo.

5 Ejemplo de formulación 6

100 mg del compuesto del Ejemplo 1, 2 mg de acetato de sodio, cantidad apropiada de ácido acético (para ajustar a pH 5,8) y restante cantidad de agua destilada (total de 19 ml/vial) se usaron para preparar solución inyectable por medio de un procedimiento común para la prescripción antes mencionada.

10

Aplicabilidad industrial

Los compuestos de la presente invención tienen los efectos antes mencionados y, por ello, se pueden usar para la prevención o el tratamiento de hígado graso, obesidad, anormalidad metabólica lipídica, adiposidad visceral, diabetes, hiperlipemia, tolerancia alterada a la glucosa o hipertensión. Más aún, los compuestos de la presente invención se pueden usar para producir un agente preventivo o un agente terapéutico para hígado graso, obesidad, anormalidad metabólica lipídica, adiposidad visceral, diabetes, hiperlipemia, tolerancia alterada a la glucosa o hipertensión.

15

20

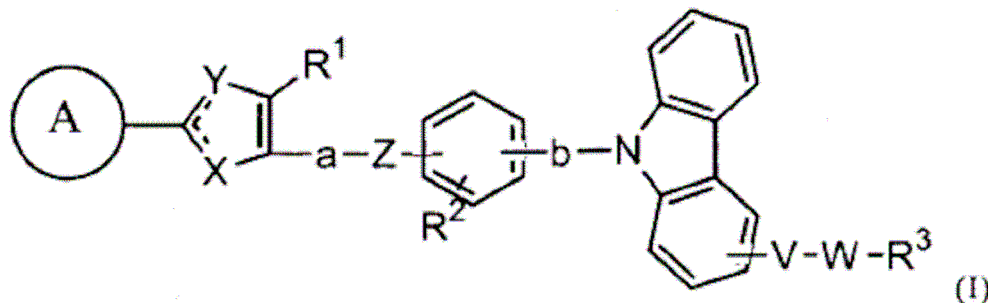
LISTA DE SECUENCIAS

	<110> Zeria Parmaceutical Inc.	
	<120> Derivados de carbazol, solvato de los mismos y sal farmacéuticamente aceptable de los mismos	
5	<130> EPP6056	
	<150> JP 2004-316872	
	<151> 2004-10-29	
	<160> 8	
	<170> PatentIn versión 3.3	
10	<210> 1	
	<211> 30	
	<212> DNA	
	<213> Artificial	
	<220>	
15	<223> Cebador	
	<400> 1	
	ttctcgaggc aaaccctat tccatgctgt	30
	<210> 2	
	<211> 21	
20	<212> DNA	
	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> Cebador	
	<400> 2	
25	gaaatgttg cagtggtca g	21
	<210> 3	
	<211> 29	
	<212> DNA	
	<213> Artificial	
30	<220>	
	<223> Cebador	
	<400> 3	
	ttgctagccg tgcttctgc tcatagat	29
	<210> 4	
35	<211> 31	
	<212> DNA	
	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> Cebador	
40	<400> 4	
	ttgctgactc ctggaaaagg tgttgctgat g	31
	<210> 5	
	<211> 28	
45	<212> DNA	
	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> Cebador	

	<400> 5 acgaattcag ttagtcgcag acatggac	28
5	<210> 6 <211> 28 <212> DNA <213> Artificial <220> <223> Cebador	
10	<400> 6 gttctagagc aggcctaagt catttgg	28
15	<210> 7 <211> 36 <212> DNA <213> Artificial <220> <223> Cebador	
	<400> 7 tcgacagggg accaggacaa aggtcacgtt cgggag	36
20	<210> 8 <211> 36 <212> DNA <213> Artificial <220> <223> Cebador	
25	<400> 8 tcgactcccg aacgtgacct ttgtcctggt ccctg	36

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable, estando el derivado de carbazol representado por la siguiente fórmula general (I):



(I)

5 en donde un anillo A representa un grupo arilo C₆-C₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados de un grupo A de grupos sustituyentes o un grupo heterocíclico aromático de 5 a 7 miembros que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo A de grupos sustituyentes;

10 X representa =N-, =CH-, -O- o -S-;

Y representa =N-, -O- o -S-;

15 a y b pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo alquileo C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquenileno C₂-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes o un grupo alquinileno C₂-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes;

20 V y Z pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo metileno, =N-, -NH-, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -C(=O)-, -C(=O)NH- o -NHC(=O)-;

25 W representa un grupo alquileo C₁-C₁₀ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquenileno C₂-C₁₀ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquinileno C₂-C₁₀ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo hidrocarbonado cicloalifático C₃-C₇ que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo A de grupos sustituyentes o un grupo arileno C₆-C₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo A de grupos sustituyentes;

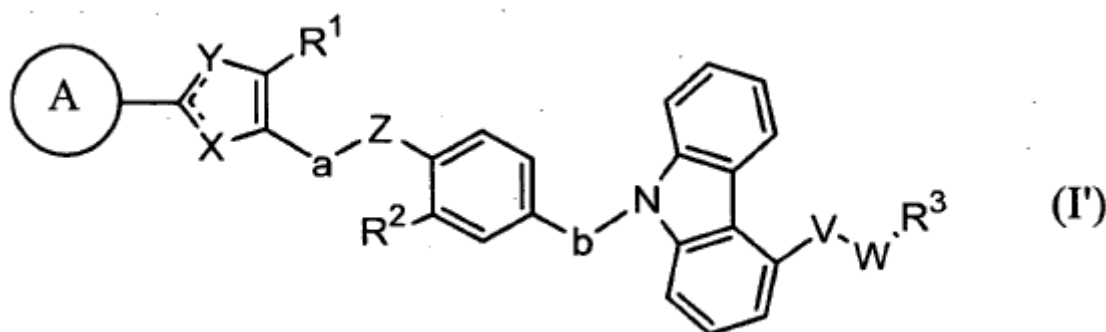
30 R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquenilo C₂-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquinilo C₂-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes o un grupo alcoxi C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes;

35 R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquenilo C₂-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquinilo C₂-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alcoxi C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes o un grupo alquil C₁-C₄-tio que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes;

40 R³ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, -C(=O)R⁴ (R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alcoxi C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes o un grupo alquil C₁-C₄-tio que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes) o -C(=O)NR⁵R⁶ (R⁵ y R⁶ pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alcoxi C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquil C₁-C₄-sulfonilo que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes o un grupo aril C₆-C₁₂-sulfonilo que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes),

50 el grupo A de grupos sustituyentes representa un grupo que incluye:

- halógeno;
- 5 un grupo hidroxilo;
- un grupo carboxilo;
- un grupo ciano;
- 10 un grupo alquilo C₁-C₆ cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamilo;
- un grupo alqueno C₂-C₆ cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamilo;
- 15 un grupo alquino C₂-C₆ cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamilo;
- 20 un grupo alcoxi C₁-C₆ cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamilo;
- un grupo alquil C₁-C₆-tio cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamilo;
- 25 un grupo hidrocarbonado cicloalifático C₃-C₇ cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamilo;
- un grupo aralquilo C₇-C₁₆ cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamilo;
- 30 un grupo carbamilo que puede estar monosustituido o disustituido con un grupo sustituyente seleccionado de un grupo alcoxi C₁-C₄-carbonilo, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alquil C₁-C₄-sulfonilo y un grupo aril C₆-C₁₀-sulfonilo;
- 35 un grupo arilo C₆-C₁₀ cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamilo; y
- un grupo heterocíclico aromático de 5 a 7 miembros cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo carbamilo.
- 40 2. El derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el derivado de carbazol está representado por la siguiente fórmula general (I'):



- 45 en donde el anillo A, X, Y, a, b, V, Z, W, R¹, R² y R³ representan, respectivamente, una definición sinónima a aquellas de la reivindicación 1.
3. El derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde en la fórmula (I) o (I'):
- 50 el anillo A representa {un grupo fenilo, un grupo indenilo, un grupo 1-naftilo o un grupo 2-naftilo} que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo A de grupos sustituyentes o {un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isooxazoilo, un grupo tiazolilo,

un grupo isotiazolilo, un grupo 1,2,3-oxadiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo piranilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo o un grupo azepinilo} que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo A de grupos sustituyentes;

5 X representa =N-, -O- o -S-;

Y representa =N-, -O- o -S-;

10 a y b pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo alquileo C₁-C₄ cuyos 1 ó 2 hidrógenos están sustituidos con {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄};

V y Z pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo metileno, -NH-, -O-, -S- o -S(=O)-;

15 W representa un grupo alquileo C₁-C₁₀ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado de un grupo B de grupos sustituyentes, un grupo alquenileno C₂-C₆ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo alquinileno C₂-C₆ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo cicloalquileo C₃-C₇ que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo cicloalquenileno C₃-C₇ que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo arileno C₅-C₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo B de grupos sustituyentes, donde el grupo B de grupos sustituyentes representa un grupo que incluye halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquil C₁-C₆-tio, un grupo halogenoalquilo C₁-C₆ y un grupo arilo C₆-C₁₀;

25 R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄} o un grupo alcoxi C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄};

30 R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por un grupo sustituyente seleccionado de un grupo C de grupos sustituyentes, un grupo alcoxi C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por un grupo sustituyente seleccionado del grupo C de grupos sustituyentes o un grupo alquil C₁-C₄-tio cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por un grupo sustituyente seleccionado del grupo C de grupos sustituyentes, donde el grupo C de grupos sustituyentes representa un grupo que incluye halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ y un grupo haloalquilo C₁-C₄; y

35 R³ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano o -C(=O)R⁴ (R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄}, un grupo alcoxi C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄}).

40 4. El derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde en la fórmula (I) o (I')

45 el anillo A representa {un grupo fenilo, un grupo indenilo, un grupo 1-naftilo o un grupo 2-naftilo} que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo A de grupos sustituyentes o {un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isooxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo 1,2,3-oxadiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo piranilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo o un grupo azepinilo} que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo A de grupos sustituyentes;

50 X representa =N-, -O- o -S-;

Y representa =N-, -O- o -S-;

55 a y b pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo alquileo C₁-C₄ cuyos 1 ó 2 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄};

V y Z pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo metileno, -NH-, -O-, -S- o -S(=O)-;

60 W representa un grupo alquileo C₁-C₁₀ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo alquenileno C₂-C₆ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo alquinileno C₂-C₆ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo cicloalquileo C₃-C₇ que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo cicloalquenileno C₃-C₇ que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes

seleccionados del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo arileno C₅-C₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo B de grupos sustituyentes, donde el grupo B de grupos sustituyentes representa un grupo que incluye halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquil C₁-C₆-tio, un grupo haloalquilo C₁-C₆ y un grupo arilo C₆-C₁₀;

5 R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄} o un grupo alcoxi C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄};

10 R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄}, un grupo alcoxi C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄} o un grupo alquil C₁-C₄-tio cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄}; y

15 R³ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, -C(=O)R⁴ (R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄}) o -C(=O)NR⁵R⁶ (R⁵ y R⁶ pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄, un grupo alquil C₁-C₄-sulfonilo o un grupo aril C₆-C₁₂-sulfonilo.).

20 5. El derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde en la fórmula (I) o (I'):

25 el anillo A representa {un grupo fenilo, un grupo 1-naftilo o un grupo 2-naftilo} cuyos 1 ó 2 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄} o representa {un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isooxazoilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo piranilo o un grupo piridilo} cuyos 1 ó 2 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄};

30 X representa =N-, -O- o -S-;

Y representa =N-, -O- o -S-;

35 a y b pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo alquileo C₁-C₄; V y Z pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo metileno, -NH-, -O-, -S- o -S(=O)-;

40 W representa {un grupo alquileo C₁-C₁₀, un grupo alquilenilo C₂-C₆ o un grupo alquinileno C₂-C₆} cuyos 1 ó 2 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo fenilo}, {un grupo cicloalquileo C₃-C₇, un grupo cicloalquilenilo C₃-C₇ o un grupo arileno C₆-C₁₀} cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo fenilo};

R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄;

45 R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo alquil C₁-C₄-tio; y

R³ representa un grupo hidroxilo o -C(=O)R⁴ (R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄}).

50 6. El derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde en la fórmula (I) o (I'):

55 el anillo A representa {un grupo fenilo, un grupo 1-naftilo o un grupo 2-naftilo} cuyos 1 ó 2 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄} o {un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isooxazoilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo piranilo o un grupo piridilo} cuyos 1 ó 2 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄};

60 X e Y representan cualquiera de: (i) X que representa -O- e Y que representa =N-, (ii) X que representa =N- e Y que representa -O- o -S- y (iii) X que representa -S- e Y que representa =N-;

a y b pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo alquileo C₁-C₄;

V y Z pueden ser iguales o diferentes y representan -NH-, -O-, -S- o -S(=O)-;

5 W representa {un grupo alquileo C₁-C₁₀, un grupo alquenileno C₂-C₆ o un grupo alquinileno C₂-C₆} cuyos 1 ó 2 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo fenilo}, {un grupo cicloalquileo C₃-C₇, un grupo cicloalquenileno C₃-C₇ o un grupo arileno C₆-C₁₀} cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo fenilo};

R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄;

10 R² representa, un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo alquil C₁-C₄-tio; y

R³ representa -C(=O)R⁴ (R⁴ representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄}).

15 7. El derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde en la fórmula (I) o (I'):

el anillo A representa un grupo fenilo, un grupo 2-furilo, un grupo 2-tienilo o un grupo 4-piridilo;

20 X e Y representan cualquiera de: (i) X que representa -O- e Y que representa =N-, (ii) X que representa =N- e Y que representa -O- o -S- y (iii) X que representa -S- e Y que representa =N-;

tanto a como b representan un grupo metileno;

25 tanto V como Z representan -O-;

W representa un grupo alquileo C₁-C₁₀ cuyos 1 ó 2 hidrógenos pueden estar sustituidos por un grupo fenilo o un grupo alquilo C₁-C₆; un grupo 1,2-fenileno; o un grupo 1,3-ciclohexilo;

30 R¹ representa un grupo metilo;

R² representa un grupo metoxi; y

R³ representa un grupo carboxi.

35 8. El derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde en la fórmula (I) o (I'):

el anillo A representa un grupo fenilo;

40 X representa -O-;

Y representa =N-;

45 tanto a como b representan un grupo metileno;

tanto V como Z representan -O-;

50 W representa un grupo alquileo C₁-C₄ cuyos 1 ó 2 hidrógenos pueden estar sustituidos por un grupo alquilo C₁-C₄;

R¹ representa un grupo metilo;

R² representa un grupo metoxi; y

55 R³ representa un grupo carboxi.

9. El derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde en la fórmula (I) o (I'):

60 el anillo A representa un grupo fenilo;

X representa -O-;

Y representa =N-;

tanto a como b representan un grupo metileno;

tanto V como Z representan -O-;

W representa un grupo metileno, un grupo metilmetileno, un grupo dimetilmetileno, un grupo etilmetileno, un grupo isopropilmetileno, un grupo etileno, un grupo metiletileno o un grupo isopropiletileno;

R¹ representa un grupo metilo;

R² representa un grupo metoxi; y

R³ representa un grupo carboxi.

10. El derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde en la fórmula (I) o (I'):

el anillo A representa un grupo fenilo;

X representa =N-;

Y representa -O-;

a y b pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo metileno o un grupo etileno;

tanto V como Z representan -O-;

W representa un grupo alquileo C₁-C₄ cuyos 1 ó 2 hidrógenos pueden estar sustituidos por un grupo alquilo C₁-C₄;

R¹ representa un grupo metilo;

R² representa un grupo metoxi; y

R³ representa un grupo carboxi.

11. El derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el derivado de carbazol representado por la fórmula (I) es uno de:

ácido {9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}acético,

ácido {9-[4-((2-furan-2-il)-5-metil-oxazol-4-il)metoxi]-3-metoxi-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}acético,

ácido 2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-metil-propiónico,

ácido (±)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}propiónico,

ácido (±)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}butírico,

ácido (±)-2-{9-[4-((2-furan-2-il)-5-metil-oxazol-4-il)metoxi]-3-metoxi-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-fenilacético,

ácido 2-{9-[4-((2-furan-2-il)-5-metil-oxazol-4-il)metoxi]-3-metoxi-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-metil-propiónico,

ácido 2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-metil-propiónico,

ácido 2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-piridin-4-il-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-metil-propiónico,

ácido (±)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-3-metil-butírico,

ácido (±)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}valérico,

ácido 4-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}butírico,

ácido 2-metil-2-{9-[4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}propiónico,

ácido 2-{9-[3-(2-(furan-2-il)-5-metil-oxazol-4-il)metoxi]-4-metoxi-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-metil-propiónico,

ácido 2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-feniltiazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-metil-propiónico,

ácido 2-{9-[3-metoxi-4-((4-metil-2-feniltiazol-5-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-metil-propiónico,

ácido (±)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}caproico,

ácido (±)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}heptanoico,

ácido (±)-2-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}caprílico,

ácido 5-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}valérico,

ácido 6-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}caproico,

ácido 3-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2,2-dimetil-propiónico,

ácido 3-{9-[4-((2-furan-2-il)-5-metil-oxazol-4-il)metoxi]-3-metoxi-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2,2-dimetil-propiónico,

ácido 3-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-(tiofen-2-il)-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2,2-dimetil-propiónico,

ácido 3-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-piridin-4-il-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2,2-dimetil-propiónico,

ácido (±)-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}fenilacético,

ácido (±)-4-{9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-metil-butírico,

- ácido (S)-(+)-2- {9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}butírico,
 ácido (S)-2-9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}propiónico,
 ácido (S)-2-9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-3-metil-butírico,
 5 ácido (S)-2-9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}valérico,
 ácido (R)-2-9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}butírico,
 ácido (R)-2-9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}propiónico,
 ácido (R)-2-9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-3-metil-butírico,
 ácido (R)-2-9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}valérico,
 10 ácido 4-((9-(4-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metoxi)-3-metoxibencil)-9H-carbazol5-iloxi)metil)benzoico,
 ácido 2-9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol4-iloxi}benzoico,
 ácido 3-9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol4-iloxi}benzoico,
 ácido 4-9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol4-iloxi}benzoico,
 ácido (+)-2-9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-fenilacético,
 15 ácido (-)-2-9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-fenilacético,
 ácido (-)-4-9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-metil-butírico, y
 ácido (+)-4-9-[3-metoxi-4-((5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)metoxi)-bencil]-9H-carbazol-4-iloxi}-2-metil-butírico.

12. Una composición médica que incluye:

- 20 el derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11; y

un portador farmacéuticamente aceptable.

- 25 13. Un agente preventivo y/o agente terapéutico para el síndrome metabólico incluyendo el derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 como un ingrediente activo.

- 30 14. Un agente preventivo y/o agente terapéutico para hígado graso, obesidad, anormalidad metabólica lipídica, adiposidad visceral, diabetes, hiperlipemia, tolerancia alterada a la glucosa, hipertensión, enfermedad de hígado graso no alcohólico o esteatohepatitis no alcohólica, agente que incluye el derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 como un ingrediente activo.

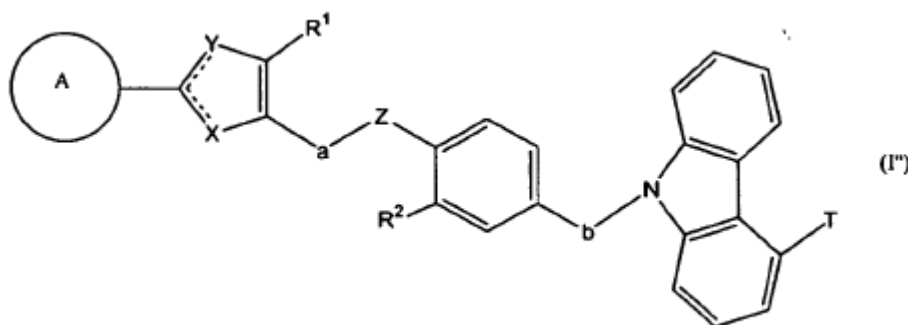
- 35 15. Un agente preventivo y/o agente terapéutico para hígado graso u obesidad, incluyendo el derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 como un ingrediente activo.

- 40 16. Un modulador PPAR, incluyendo el derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 como un ingrediente activo.

17. Un antagonista de PPAR γ , incluyendo el derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 como un ingrediente activo.

- 45 18. Un uso del derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para preparar un agente preventivo y/o agente terapéutico para hígado graso, obesidad, anormalidad metabólica lipídica, adiposidad visceral, diabetes, hiperlipemia, tolerancia alterada a la glucosa, hipertensión, enfermedad de hígado graso no alcohólico o esteatohepatitis no alcohólica.

- 50 19. Un derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable, el derivado de carbazol representado por la siguiente fórmula general (I''):



en donde un anillo A representa un grupo arilo C₆-C₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo A de grupos sustituyentes o un grupo heterocíclico aromático de 5 a 7 miembros que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo A de grupos sustituyentes;

5 X representa =N-, =CH-, -O- o -S-;

Y representa =N-, -O- o -S-;

10 a y b pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo alquileo C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquenileno C₂-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes o un grupo alquinileno C₂-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes;

15 Z representa un grupo metileno, =N-, -NH-, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -C(=O)-, -C(=O)NH- o -NHC(=O)-;

20 R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquenilo C₂-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquinilo C₂-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes o un grupo alcoxi C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes;

25 R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquenilo C₂-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquinilo C₂-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alcoxi C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes o un grupo alquil C₁-C₄-tio que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes;

30 T representa -OH, -OP o -V-W-P';

P representa un grupo alquilo C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo acilo C₁-C₄ alifático que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes o un grupo acilo aromático C₇-C₁₁ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes;

35 V representa un grupo metileno, =N-, -NH-, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -C(=O)-, -C(=O)NH- o -NHC(=O)-;

40 W representa un grupo alquileo C₁-C₁₀ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquenileno C₂-C₁₀ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo alquinileno C₂-C₁₀ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo hidrocarbonado cicloalifático C₃-C₇ que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo arileno C₆-C₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo A de grupos sustituyentes;

45 P' representa un grupo alquilo C₁-C₄ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes, un grupo acilo C₁-C₄ alifático que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes o un grupo acilo C₇-C₁₁ aromático que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo A de grupos sustituyentes;

50 el grupo A de grupos sustituyentes representa un grupo que incluye: halógeno;

un grupo hidroxil;

55 un grupo carboxil;

un grupo ciano;

60 un grupo alquilo C₁-C₆ cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxil, un grupo carboxil o un grupo carbamilo;

un grupo alquenilo C₂-C₆ cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxil, un grupo carboxil o un grupo carbamilo;

- un grupo alquinilo C₂-C₆ cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxi o un grupo carbamoilo;
- 5 un grupo alcoxi C₁-C₆ cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxi o un grupo carbamoilo;
- un grupo alquil C₁-C₆-tio cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxi o un grupo carbamoilo;
- 10 un grupo hidrocarbonado cicloalifático C₃-C₇ cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxi o un grupo carbamoilo;
- un grupo aralquilo C₇-C₁₆ cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxi o un grupo carbamoilo;
- 15 un grupo carbamoilo que puede estar monosustituido o disustituido con un grupo sustituyente seleccionado un grupo alcoxi C₁-C₄-carbonilo, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alquil C₁-C₄-sulfonilo o un grupo aril C₆-C₁₀-sulfonilo;
- 20 un grupo arilo C₆-C₁₀ cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxi o un grupo carbamoilo; y
- un grupo heterocíclico aromático de 5 a 7 miembros cuyos 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxi o un grupo carbamoilo.
- 25 20. El derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 19, en donde en la fórmula (I''):
- el anillo A representa {grupo fenilo, grupo indenilo, grupo 1-naftilo o grupo 2-naftilo} que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo A de grupos sustituyentes o {un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isooxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo 1,2,3-oxadiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo piranilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo o un grupo azepinilo} que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo A de grupos sustituyentes; X representa =N-, -O- o -S-;
- 30 Y representa =N-, -O- o -S-;
- a y b pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo alquileo C₁-C₄ cuyos 1 ó 2 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄};
- 40 Z representa un grupo metileno, -NH-, -O-, -S- o S(=O)-;
- R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄} o un grupo alcoxi C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄};
- 45 R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por un grupo sustituyente seleccionado del grupo C de grupos sustituyentes, un grupo alcoxi C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por un grupo sustituyente seleccionado del grupo C de grupos sustituyentes o un grupo alquil C₁-C₄-tio cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por un grupo sustituyente seleccionado del grupo C de grupos sustituyentes, donde el grupo C de grupos sustituyentes representa un grupo que incluye halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ y un grupo haloalquilo C₁-C₄;
- 50 T representa -OH, -OP o -V-W-P',
- 55 P representa un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo acilo C₁-C₄ alifático o un grupo acilo C₇-C₁₁ aromático;
- V representa un grupo metileno, -NH-, -O-, -S- o -S(=O)-;
- 60 W representa un grupo alquileo C₁-C₁₀ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo alquenoileno C₂-C₆ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo alquinileno C₂-C₆ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo cicloalquileo C₃-C₇ que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo cicloalquenoileno C₃-C₇ que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo arileno C₅-C₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos

sustituyentes seleccionados del grupo B de grupos sustituyentes, donde el grupo B de grupos sustituyentes representa un grupo que incluye halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquil C₁-C₆-tio, un grupo halogenoalquilo C₁-C₆ y un grupo arilo C₆-C₁₀;

5 P' representa un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo acilo C₁-C₄ alifático o un grupo acilo C₇-C₁₁ aromático.

21. El derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 19, en donde en la fórmula (I''):

10 el anillo A representa {un grupo fenilo, un grupo indenilo, un grupo 1-naftilo o un grupo 2-naftilo} que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo A de grupos sustituyentes o {un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isooxazoilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo 1,2,3-oxadiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo piranilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo o un grupo azepinilo} que puede tener 1 a 3
15 grupos sustituyentes seleccionados del grupo A de grupos sustituyentes;

X representa =N-, -O- o -S-;

20 Y representa =N-, -O- o -S-; -

a y b pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo alquilenilo C₁-C₄ cuyos 1 ó 2 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄};

25 Z representa un grupo metileno, -NH-, -O-, -S- o -S(=O)-;

R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄} o un grupo alcoxi C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄};

30 R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄}, un grupo alcoxi C₁-C₄ cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄} o un grupo alquil C₁-C₄-tio cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo
35 alcoxi C₁-C₄ o un grupo haloalquilo C₁-C₄};

T representa -OH, -OP o -V-W-P';

P representa un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo acilo C₁-C₄ alifático o un grupo acilo C₇-C₁₁ aromático;

40 V representa un grupo metileno, -NH-, -O-, -S- o -S(=O)-;

W representa un grupo alquilenilo C₁-C₁₀ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo alquenileno C₂-C₆ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo alquinileno C₂-C₆ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo cicloalquilenilo C₃-C₇ que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo cicloalquenileno C₃-C₇ que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo B de grupos sustituyentes, un grupo arileno C₅-C₁₀ que puede tener 1 a 3 grupos sustituyentes seleccionados del grupo B de grupos sustituyentes, donde el grupo B de grupos sustituyentes representa un grupo que incluye halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquil C₁-C₆-tio, un grupo halogenoalquilo C₁-C₆, y un grupo arilo C₆-C₁₀; y

P' representa un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo acilo C₁-C₄ alifático o un grupo acilo C₇-C₁₁ aromático.

55 22. El derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 19, en donde en la fórmula (I'''):

el anillo A representa {un grupo fenilo, un grupo 1-naftilo o un grupo 2-naftilo} cuyos 1 ó 2 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄} o representa {un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isooxazoilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo piranilo o un grupo piridilo} cuyos 1 ó 2 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄};

60 X representa =N-, -O- o -S-;

Y representa =N-, -O- o -S-;

a y b pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo alquileo C₁-C₄;

5 Z representa un grupo metileno, -NH-, -O-, -S- o -S(=O)-;

R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄;

10 R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo alquil C₁-C₄-tio;

T representa -OH, -OP o -V-W-P';

P representa un grupo alilo, un grupo bencilo, un grupo metoximetilo o un grupo t-butilo;

15 V representa un grupo metileno, -NH-, -O-, -S- o S(=O)-;

20 W representa {un grupo alquileo C₁-C₁₀, un grupo alquilenilo C₂-C₆ o un grupo alquinileno C₂-C₆} cuyos 1 ó 2 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo fenilo} o {un grupo cicloalquileo C₃-C₇, un grupo cicloalquilenilo C₃-C₇ o un grupo arileno C₆-C₁₀} cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo fenilo}; y

P' representa un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alilo, un grupo bencilo o un grupo metoximetilo.

25 23. El derivado de carbazol, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 19, en donde en la fórmula (I1''):

30 el anillo A representa {un grupo fenilo, un grupo 1-naftilo o un grupo 2-naftilo} cuyos 1 ó 2 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄} o representa {un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isooxazoilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo piranilo o un grupo piridilo} cuyos 1 ó 2 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄};

35 X e Y representan cualquiera de: (i) X que representa -O- e Y que representa =N-, (ii) X que representa =N- e Y que representa -O- o -S- y (iii) X que representa -S- e Y que representa =N-;

a y b pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo alquileo C₁-C₄;

40 Z representa -NH-, -O-, -S- o S(=O)-;

R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄;

R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo alquil C₁-C₄-tio;

45 T representa -OH, -OP o -V-W-P';

P representa un grupo alilo, un grupo bencilo, un grupo metoximetilo o un grupo t-butilo;

50 V representa -NH-, -O-, -S- o -S(=O)-;

55 W representa {un grupo alquileo C₁-C₁₀, un grupo alquilenilo C₂-C₆ o un grupo alquinileno C₂-C₆} cuyos 1 ó 2 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo fenilo} o {un grupo cicloalquileo C₃-C₇, un grupo cicloalquilenilo C₃-C₇ o un grupo arileno C₆-C₁₀} cuyos 1 a 3 hidrógenos pueden estar sustituidos por {halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo fenilo}; y

P' representa un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alilo, un grupo bencilo o un grupo metoximetilo.