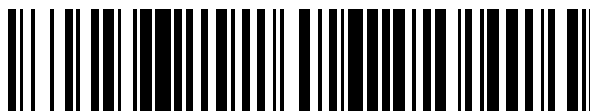


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 476 265**

51 Int. Cl.:

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.04.2009 E 09730930 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014 EP 2276760**

54 Título: **Compuestos de anillos condensados y uso de los mismos**

30 Prioridad:

10.04.2008 JP 2008102691

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

14.07.2014

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)**

**1-1, Doshomachi 4-chome Chuo-ku
Osaka-shi Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**YASUMA, TSUNEO y
TAKAKURA, NOBUYUKI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 476 265 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

Compuestos de anillos condensados y uso de los mismos

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un compuesto de anillos condensados que tiene una acción activadora de la glucoquinasa y es útil como agente terapéutico para diabetes y similares.

Antecedentes de la invención

10 Glucoquinasa (a veces abreviada como GK en la presente memoria descriptiva) (EC2,7,1,1) es uno de los cuatro tipos de hexoquinazas encontradas en los mamíferos, y también se llama hexoquinasa IV. GK es una enzima que cataliza la conversión de glucosa en glucosa-6-fosfato, que es el primer paso de la glucólisis. GK está principalmente presente en la célula β del páncreas y el hígado, y actúa en la célula β pancreática como un sensor de la concentración de glucosa extracelular que define la secreción de insulina estimulada por la glucosa. En el hígado, la reacción enzimática de GK se convierte en un factor determinante de la velocidad y regula la síntesis de glucógeno y la glucólisis. Las tres hexoquinazas (I, II, III) distintas de GK alcanzan la máxima actividad enzimática a una concentración de glucosa de 1 mM o menor. Por el contrario, GK muestra una baja afinidad para la glucosa y tiene un valor K_m de 8-15 mM, que está cerca de un nivel fisiológico de glucosa en sangre. Por consiguiente, se produce la promoción mediada por GK del metabolismo de la glucosa intracelular, lo que corresponde a cambios de glucosa en sangre de glucosa en sangre normal (5 mM) a hiperglucemia posprandial (10-15 mM).

20 La hipótesis propuesta por Matschinsky et al. en 1984 de que la GK funciona como un sensor de glucosa en las células β pancreáticas y hepatocitos ha sido demostrada por el análisis del ratón transgénico con glucoquinasa r en los últimos años (véase J. Biol. Chem., 1995, vol. 270, página 30253-30256; J. Biol. Chem., 1997, vol. 272, página 22564-22569; J. Biol. Chem., 1997, vol. 272, página 22570-22575; NIPPON RINSHO, 2002, vol. 60, página 523-534; y Cell, 1995, vol. 83, página 69-78). Es decir, el ratón GK deficiente heterocigoto mostró un estado hiperglucémico, y aún más, una respuesta de secreción de insulina estimulada por glucosa desordenada. El ratón GK deficiente heterocigoto muere poco después del nacimiento con manifestaciones de azúcar urinaria y hiperglucemia marcada. Por otro lado, ratón de GK sobreexpresada (tipo hetero) mostró disminución del nivel de glucosa en sangre, aumento de la tasa de eliminación de glucosa en sangre, aumento en el contenido de glucógeno hepático y similares. A partir de estos hallazgos, se ha aclarado que GK tiene un papel importante en la homeostasis sistémica de glucosa. En otras palabras, la disminución de la actividad GK provoca un fallo de la secreción de insulina y menor metabolismo de la glucosa hepática, lo que desarrolla intolerancia a la glucosa y diabetes. Por el contrario, la activación de GK o aumento de la actividad de GK debido a la sobreexpresión provoca una promoción en la secreción de insulina y promoción en el metabolismo de la glucosa en el hígado, que a su vez aumenta el uso sistémico de la glucosa para mejorar la tolerancia a la glucosa.

35 Además, se ha aclarado a partir del análisis de un informe sobre anomalía génica por GK principalmente en la familia de MODY2 (diabetes de la edad madura que se presenta en el joven) que GK actúa también como un sensor de glucosa en humanos, y juega un papel clave en la homeostasis de la glucosa (véase Nature, 1992, vol. 356, página 721 a 722). En la anomalía génica por GK, debido a la disminución de la afinidad de GK para la glucosa (aumento del valor K_m) y disminución en el V_{max} , el valor umbral de glucosa en la sangre de la secreción de insulina aumenta y la capacidad secretora de insulina disminuye. En el hígado, debido a la actividad GK disminuida, se observó disminución en la captación de glucosa, promoción en la gluconeogénesis, disminución en la síntesis de glucógeno y resistencia a la insulina hepática. Por otro lado, también se ha encontrado una familia con una mutación que aumenta la actividad GK. En estas familias, se observa hipoglucemia en ayunas asociada a un incremento en la concentración de insulina plasmática (véase New England Journal Medicine, 1998, vol. 338, página 226-230).

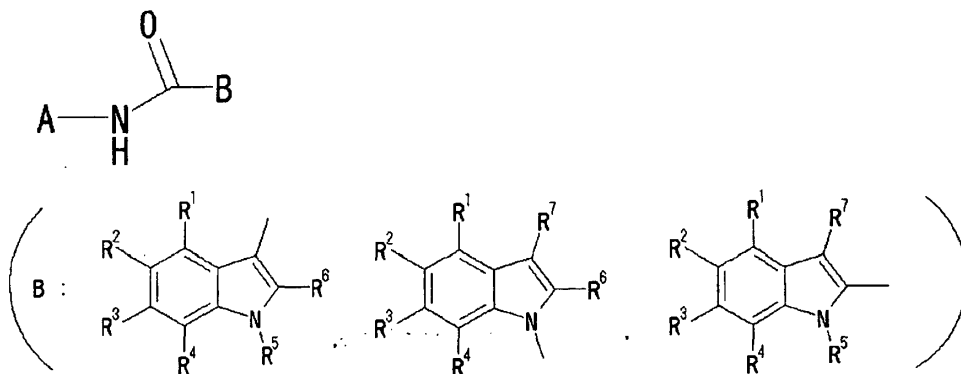
45 Como se mencionó anteriormente, GK actúa como un sensor de glucosa en mamíferos, incluyendo humanos, y juega un papel importante en la regulación de glucosa en sangre. Por otro lado, el control de la glucosa en sangre utilizando el sistema sensor de glucosa de GK se considera para abrir una nueva manera de tratar la diabetes en muchos pacientes con diabetes de tipo 2. Particularmente, debido a que se espera que una sustancia de activación de GK muestre la acción secretagoga de insulina en la célula β pancreática y promoción de la captación de glucosa y acción supresora de la liberación de glucosa en el hígado, la misma será útil como un fármaco profiláctico o terapéutico para la diabetes tipo 2.

50 En los últimos años, se ha aclarado que la glucoquinasa tipo de célula β pancreática se expresa localmente en el centro de alimentación (ventromedial del hipotálamo: VMH) de cerebro de rata. Un subconjunto de células nerviosas presentes en el hipotálamo ventromedial se llama neurona sensible a la glucosa, y juega un papel importante en el control del peso corporal. A partir de experimentos electrofisiológicos, la neurona se activa en respuesta a cambios fisiológicos en la concentración de glucosa (5-20 mM). Sin embargo, debido a que se supone que el sistema sensor de concentración de glucosa de VHM tiene un mecanismo mediado por la glucoquinasa como en el caso de la secreción de insulina en la célula β pancreática, diferente de la célula β de pancreática y el hígado, un agente farmacéutico capaz de activar la glucoquinasa de VHM tiene una posibilidad de proporcionar no sólo un efecto de corrección de glucosa en sangre sino también la mejora de la obesidad.

Como se menciona más arriba, un agente farmacéutico capaz de activar GK es útil como fármaco profiláctico o terapéutico para diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad y similares.

Como compuesto de indol, se ha descrito el siguiente compuesto.

(1) Se ha descrito que un compuesto representado por la fórmula:



5

en la que

R¹, R², R³, R⁴, R⁶ y R⁷ son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, nitro, -CN, -OH, -COOH, -CF₃, -NR¹⁰R¹¹ en la que R¹⁰ y R¹¹ son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, -CO-alquilo C₁₋₆, carboxi-alquilo C₁₋₆, -C-alquil C₁₋₆-COOH, -SO₂CH₃, grupo arilo y similares, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo heteroarilo y similares;

10

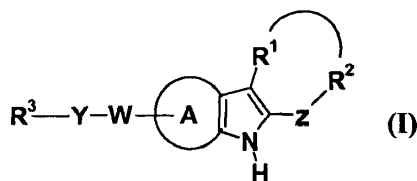
R⁵ es un grupo alquilo C₁₋₆ y similares; y

A es un tiazolilo opcionalmente sustituido y similares,

Es un activador de glucoquinasa, que es útil para el tratamiento de diabetes y similares (WO 2005/049019 (PTL 1)).

(2) Se ha descrito que un compuesto representado por la fórmula:

15



en la que

anillo A es un anillo de 6 miembros opcionalmente sustituido,

20

W es O, S(O)_m en la que m es 0, 1 o 2, CR⁵R⁶ en la que R⁵ y R⁶ son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, o NR⁷ en la que R⁷ es un átomo de hidrógeno o R^{3'}-Y'- en la que R^{3'} es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo mercapto opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, y Y' es un enlace, CO, S(O)_q en la que q es 0, 1 o 2 o CR^{8'}R^{9'} en la que R^{8'} y R^{9'} son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆,

25

Y es un enlace, CO, S(O)_p en la que p es 0, 1 o 2, o CR⁸R⁹ en la que R⁸ y R⁹ son independientemente un átomo de hidrógeno o a alquilo C₁₋₆, R³ es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo mercapto opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido,

30

Z es un enlace, CO, O, S(O)_n en la que n es 0 1 o 2, o NR¹⁰ en la que R¹⁰ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆,

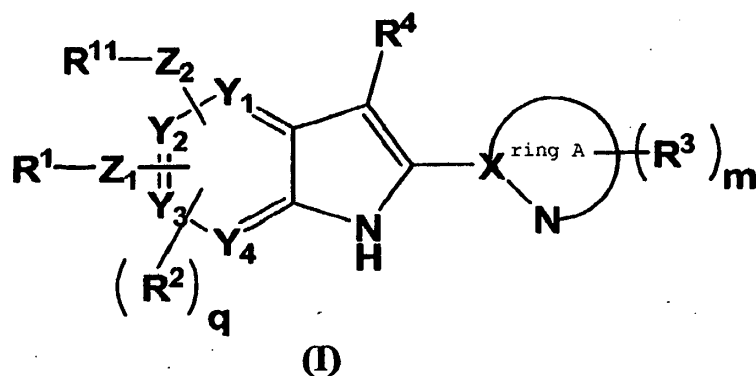
R¹ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido o un grupo mercapto opcionalmente sustituido,

R² es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo mercapto opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o

R¹ y R² están unidos entre sí para formar un anillo opcionalmente sustituido,

5 Es un activador de glucoquinasa (WO 2006/112549 (PTL 2)).

(3) Se ha descrito que un compuesto representado por la fórmula:



en la que

R¹ es un grupo arilo opcionalmente sustituido o grupo heteroarilo opcionalmente sustituido;

10 R¹¹ es un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico alifático de 5 a 7 miembros, o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

R² es formilo, OH, un grupo alquilo C₁₋₆, -CH_{3-a}F_a, -OCH_{3-a}F_a en la que a es 1 a 3, amino, ciano, un átomo de halógeno o -(CH₂)₁₋₄-OH;

15 R³ es un grupo alquilo C₁₋₆, -(CH₂)₁₋₆-OH, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)₁₋₆-NH₂, ciano, -C(O)-alquilo C₁₋₆, un átomo de halógeno, un grupo alqueno C₂₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -COOH o OH;

R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆; Y es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

Z₁ es -O-, -S-, -S(O)- o S(O)₂;

Z₂ es -O-, -S-, -S(O)-, S(O)₂- o -CH₂- que está opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ y similares,

20 o un enlace simple;

al menos dos de Y₁, Y₂, Y₃ y Y₄ son independientemente átomos de carbono, y los otros son un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

anillo A es un grupo heteroarilo;

X es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

25 M es 0 a 2; y

q es 0 a 2,

es un activador de glucoquinasa, que es útil para el tratamiento de diabetes, obesidad y similares (WO 2007/037534 (PTL 3)).

30 Previamente se ha descrito que los compuestos heterocíclicos fusionados, incluyendo ciertos compuestos de indol, son activadores de glucoquinasa útiles para la profilaxis o tratamiento de diabetes u obesidad. Sin embargo, no se sabe que dichos compuestos posean un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 miembros como sustituyente en la posición 2 del indol, o dos sustituyentes oxo en el anillo fenilo del indol, en que un sustituyente oxo está ubicado en la posición 7 (EP1873144 (PTL 4)).

35 Previamente se ha descrito que los compuestos de indol son útiles para la prevención o tratamiento de necrosis celular y enfermedades asociadas a la necrosis. Sin embargo, dichos compuestos contienen, como característica esencial, un grupo amino en la posición 7 del indol (WO 2009/025477 (PTL 5)).

Sin embargo, ninguno de los artículos previos mencionados más arriba divulga la siguiente fórmula (II).

Listado de Citas

Literatura Patente

PTL 1: WO 2005/049019

5 PTL 2: WO 2006/112549

PTL 3: WO 2007/037534

PTL 4: EP1873144

PTL 5: WO2009/025477

Compendio de la invención

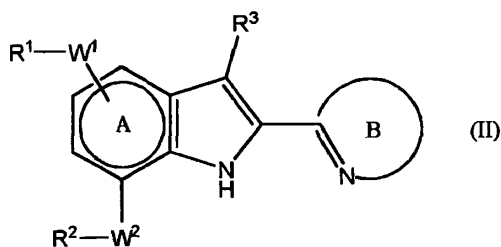
10 El fin de la presente invención es proporcionar un activador de glucoquinasa que sea útil como un agente farmacéutico tal como agentes para la profilaxis o tratamiento de diabetes, obesidad y similares, y similares.

Los presentes inventores han conducido estudios intensos y descubrieron que un compuesto representado por la fórmula (II) como se define en la reivindicación 1 [de aquí en adelante abreviado como compuesto (II)] inesperadamente tiene una acción activadora de glucoquinasa superior así como propiedades superiores como producto farmacéutico tal como estabilidad y similares, y puede ser seguro y útil como un agente farmacéutico, lo que resultó en la finalización de la presente invención.

15

Por consiguiente, la presente invención se refiere a

[1] un compuesto representado por la fórmula (II):



20 en la que

anillo A,

anillo B,

W¹ y W²,

R¹,

25 R², y

R³ son como se define en la reivindicación 1,

o una sal del mismo [de aquí en adelante abreviado como compuesto (II)];

[2] 2-[2-(7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N-metilacetamida o una sal del mismo;

30 [3] 2-(2-{7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)etanol o una sal del mismo;

[4] 2-metil-1-[2-[7-(1-metiletoxi)-5-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]propan-2-ol o una sal del mismo;

35 [5] N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-[2-(7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetamida o una sal del mismo;

[6] 2-[2-(7-etoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N-metilacetamida o una sal del mismo;

[7] N-[2-hidroxiopropil]-2-[2-(7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetamida o una sal del mismo;

[8] un compuesto o sal de [I] mencionado más arriba para su uso como un activador de glucoquinasa;

[9] un agente farmacéutico que comprende el compuesto de [I] mencionado más arriba;

5 [10] el agente farmacéutico de punto [9] mencionado más arriba, para su uso en la profilaxis o tratamiento de diabetes u obesidad;

[11] un compuesto o sal del [I] mencionado más arriba para su uso en la profilaxis o tratamiento de diabetes u obesidad.

Efecto de la invención

10 Debido a que el compuesto (II) tiene una acción activadora de glucoquinasa superior, el compuesto (II) es útil como un agente farmacéutico tal como agentes para la profilaxis o tratamiento de diabetes, obesidad y similares, y similares.

Descripción detallada de la invención

15 A menos que se especifique lo contrario, el "átomo de halógeno" en la presente memoria descriptiva significa átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo o átomo de yodo.

A menos que se especifique lo contrario, el "Grupo alquilenodioxo C₁₋₃" en la presente memoria descriptiva significa metilenodioxo, etilenodioxo o similar.

20 A menos que se especifique lo contrario, el "grupo alquilo C₁₋₆" en la presente memoria descriptiva significa metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo o similar.

A menos que se especifique lo contrario, el "grupo alquilo C₂₋₆" en la presente memoria descriptiva significa etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo o similar.

25 A menos que se especifique lo contrario, el "grupo alcoxi C₁₋₆" en la presente memoria descriptiva significa metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi o similar.

A menos que se especifique lo contrario, el "grupo alcoxi C₁₋₆ -carbonilo" en la presente memoria descriptiva significa metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo o similar.

A menos que se especifique lo contrario, el "grupo alquil C₁₋₆-carbonilo" en la presente memoria descriptiva significa acetilo, propanoilo, butanoilo, isobutanoilo, pentanoilo, isopentanoilo, hexanoilo o similar.

30 Cada símbolo en las fórmulas se describe en detalle a continuación.

R¹ es un grupo arilo opcionalmente sustituido C₆₋₁₄ o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, como se define en la reivindicación 1.

35 Los ejemplos del "grupo arilo C₆₋₁₄" del "grupo arilo opcionalmente sustituido C₆₋₁₄" para R¹ incluyen fenilo, naftilo, anthrilo, fenantrilo, acenafilo, bifenililo y similares. Entre los mismos, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo y similares son preferentes.

El "grupo arilo C₆₋₁₄" del "grupo arilo opcionalmente sustituido C₆₋₁₄" para R¹ opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes en las posiciones sustituibles, como se define en la reivindicación 1. Cuando se utilizan dos o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

40 Los ejemplos del "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" para R¹ incluyen un grupo heterocíclico aromático y un grupo heterociclo no aromático.

45 Los ejemplos del grupo heterocíclico aromático incluyen un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 4 a 7 miembros (preferentemente de 5 o 6 miembros) que contiene, como átomo constituyente del anillo además de átomos de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (el átomo de azufre está opcionalmente oxidado) y un átomo de nitrógeno, y un grupo heterocíclico aromático fusionado. Los ejemplos del grupo heterocíclico aromático fusionado incluyen un grupo obtenido de un anillo fusionado en el que un anillo correspondiente al grupo heterocíclico aromático monocíclico de 4 a 7 miembros y 1 o 2 anillos seleccionados de un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 átomo de nitrógeno (por ejemplo, pirrol, imidazol, pirazol, pirazina, piridina, pirimidina), un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene un átomo de azufre (por ejemplo, tiofeno) y un anillo de benceno son condensado, y similares.

Los ejemplos preferentes del grupo heterocíclico aromático incluyen

5 grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos tal como furilo (por ejemplo, 2-furilo, 3-furilo), tienilo (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo), piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo (por ejemplo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo), piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo), pirazinilo (por ejemplo, 2-pirazinilo), pirrolilo (por ejemplo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), imidazolilo (por ejemplo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo), pirazolilo (por ejemplo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), isotiazolilo (por ejemplo, 4-isotiazolilo), oxazolilo (por ejemplo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), isoxazolilo, oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo), triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-1-ilo, tetrazol-5-ilo), triazinilo (por ejemplo, 1,2,4-triazin-1-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo) y similares;

15 grupos heterocíclicos fusionados tal como quinolilo (por ejemplo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 6-quinolilo), isoquinolilo (por ejemplo, 3-isoquinolilo), quinazolilo (por ejemplo, 2-quinazolilo, 4-quinazolilo), quinoxalilo (por ejemplo, 2-quinoxalilo, 6-quinoxalilo), benzofurilo (por ejemplo, 2-benzofurilo, 3-benzofurilo), benzotienilo (por ejemplo, 2-benzotienilo, 3-benzotienilo), benzoxazolilo (por ejemplo, 2-benzoxazolilo), benzisoxazolilo (por ejemplo, 7-benzisoxazolilo), benzotiazolilo (por ejemplo, 2-benzotiazolilo), benzimidazolilo (por ejemplo, benzimidazol-1-ilo, benzimidazol-2-ilo, benzimidazol-5-ilo), benzotriazolilo (por ejemplo, 1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilo), indolilo (por ejemplo, indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-5-ilo), indazolilo (por ejemplo, 1H-indazol-3-ilo), pirrolopirazinilo (por ejemplo, 1H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-ilo), imidazopiridinilo (por ejemplo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, 2H-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo), imidazopirazinilo (por ejemplo, 1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ilo), imidazotiazolilo (por ejemplo, imidazo[2,1-b]tiazol-5-il)pirazolopiridinilo (por ejemplo, 1H-pirazol[4,3-c]piridin-3-ilo), pirazolotienilo (por ejemplo, 2H-pirazol[3,4-b]tiofen-2-ilo), pirazolotriazinilo (por ejemplo, pirazol[5,1-c][1,2,4]triazin-3-ilo) y similares;

y similares.

25 Los ejemplos del grupo heterocíclico no aromático incluyen un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros (preferentemente de 5 o 6 miembros) que contiene, como átomo constituyente del anillo además de átomos de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (el átomo de azufre está opcionalmente oxidado) y un átomo de nitrógeno, y un grupo heterocíclico no aromático fusionado. Los ejemplos del grupo heterocíclico no aromático fusionado incluyen un grupo obtenido de un anillo fusionado en el que un anillo correspondiente al grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros y 1 o 2 anillos seleccionados de un heterociclo no aromático o aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 átomo de nitrógeno (por ejemplo, pirrol, imidazol, pirazol, pirazina, piridina, pirimidina, pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina, piperazina), un heterociclo no aromático o aromático de 5 miembros que contiene un átomo de azufre (por ejemplo, tiofeno, tetrahidrotiofeno) y un anillo de benceno están condensados, un grupo en el que el grupo mencionado más arriba está parcialmente saturado, y similares.

Los ejemplos preferentes del grupo heterocíclico no aromático incluyen

40 grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos tal como tetrahidrofuranilo (por ejemplo, 2-tetrahidrofuranilo), pirrolidinilo (por ejemplo, 1-pirrolidinilo), piperidinilo (por ejemplo, piperidino, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo), morfolinilo (por ejemplo, morfolino), tiomorfolinilo (por ejemplo, tiomorfolino), 1-oxidotiomorfolinilo (por ejemplo, 1-oxidotiomorfolin-4-ilo), 1,1-dioxidotiomorfolinilo (por ejemplo, 1,1-dioxidotiomorfolin-4-ilo), piperazinilo (por ejemplo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, 3-piperazinilo), hexametiliminilo (por ejemplo, hexametilimin-1-ilo), oxazolidinilo (por ejemplo, oxazolidin-2-ilo), tiazolidinilo (por ejemplo, tiazolidin-2-ilo), imidazolidinilo (por ejemplo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-3-ilo), oxazolinilo (por ejemplo, oxazolin-2-ilo), tiazolinilo (por ejemplo, tiazolin-2-ilo), imidazolinilo (por ejemplo, imidazolin-2-ilo, imidazolin-3-ilo), dioxolilo (por ejemplo, 1,3-dioxol-4-ilo), dioxolanilo (por ejemplo, 1,3-dioxolan-4-ilo), dihidrooxadiazolilo (por ejemplo, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo), tiooxazolidinilo (por ejemplo, 2-tioxo-1,3-oxazolidin-5-ilo), piranilo (por ejemplo, 4-piranilo), tetrahidropiranilo (por ejemplo, 4-tetrahidropiranilo), tiopiranilo (por ejemplo, 4-tiopiranilo), tetrahidrotiopiranilo (por ejemplo, 4-tetrahidrotiopiranilo), 1-oxidotetrahidrotiopiranilo (por ejemplo, 1-oxidotetrahidrotiopiran-4-ilo), 1,1-dioxidotetrahidrotiopiranilo (por ejemplo, 1,1-dioxidotetrahidrotiopiran-4-ilo), pirazolidinilo (por ejemplo, pirazolidin-1-ilo), tetrahidropirimidinilo, dioxanilo (por ejemplo, 1,3-dioxan-2-ilo, 1,3-dioxan-4-ilo, 1,3-dioxan-5-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo), dioxenilo (por ejemplo, 4H-1,3-dioxin-2-ilo, 4H-1,3-dioxin-4-ilo, 4H-1,3-dioxin-5-ilo, 4H-1,3-dioxin-6-ilo, 2,3-dihidro-1,4-dioxin-2-ilo, 2,3-dihidro-1,4-dioxin-5-ilo) y similares; grupos heterocíclicos no aromáticos fusionados tal como dihidroindolilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ilo), dihidroisoindolilo (por ejemplo, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo), dihidrobenzofuranilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilo), dihidrobenzodioxinilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo), dihidrobenzodioxepinilo (por ejemplo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepinilo), tetrahidrobenzofuranilo (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-3-ilo), cromenilo (por ejemplo, 4H-cromen-2-ilo, 2H-cromen-3-ilo), dihidroquinolinilo (por ejemplo, 1,2-dihidroquinolin-4-ilo), tetrahidroquinolinilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-ilo), dihidroisoquinolinilo (por ejemplo, 1,2-dihidroisoquinolin-4-ilo), tetrahidroisoquinolinilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ilo), dihidroftalazinilo (por ejemplo, 1,4-dihidroftalazin-4-ilo), hexahidropirazinooxazinilo (por ejemplo, hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazinilo) y similares;

y similares.

El "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" para R¹ opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes en las posiciones sustituibles, como se define en la reivindicación 1. Cuando se utilizan dos o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

- 5 R¹ es un grupo arilo opcionalmente sustituido C₆₋₁₄ (preferentemente fenilo) o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido (preferentemente un grupo heterocíclico aromático (preferentemente piridilo), como se define en la reivindicación 1.

Los sustituyentes para el grupo arilo C₆₋₁₄ o grupo heterocíclico son seleccionados de

(1) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ (preferentemente metilsulfonilo),

- 10 (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (preferentemente metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alcoxi C₁₋₆ (preferentemente metoxi) y similares, particularmente preferentemente un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ (preferentemente metilsulfonilo).

R¹ es más preferentemente un grupo arilo C₆₋₁₄ (preferentemente fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alquilsulfonilo C₁₋₆ (preferentemente metilsulfonilo).

- 15 Como se define en la reivindicación 1, R¹ es un grupo arilo C₆₋₁₄ (preferentemente fenilo) o un grupo heterocíclico (preferentemente un grupo heterocíclico aromático (preferentemente piridilo), cada uno de los que está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ (preferentemente metilsulfonilo), y

- 20 (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (preferentemente metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alcoxi C₁₋₆ (preferentemente metoxi).

R¹ es particularmente preferentemente un grupo arilo C₆₋₁₄ (preferentemente fenilo) o un grupo heterocíclico (preferentemente un grupo heterocíclico aromático (preferentemente piridilo), cada uno de los que está opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alquilsulfonilo C₁₋₆ (preferentemente metilsulfonilo).

R² es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, como se define en la reivindicación 1.

- 25 El "grupo alquilo C₁₋₆" del "grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido" para R² opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes en las posiciones sustituibles. Cuando se utilizan dos o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

R² es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (preferentemente metilo, etilo, isopropilo).

Los sustituyentes para el grupo alquilo C₁₋₆ son seleccionados de

- 30 (1) un grupo arilo C₆₋₁₄ (preferentemente fenilo),

(2) un grupo heterocíclico aromático (preferentemente piridilo, imidazolilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (preferentemente átomo de cloro), y

(b) un grupo alquilo C₁₋₆ (preferentemente metilo),

- 35 (3) un grupo heterociclo no aromático (preferentemente tetrahidropiraniilo),

(4) un grupo hidroxilo,

(5) un grupo alcoxi C₁₋₆ (preferentemente metoxi),

(6) un grupo di-terc-butilfenilsiloxi.

R³ es un átomo de hidrógeno.

- 40 Anillo A es un anillo de 6 miembros además opcionalmente sustituido.

Los ejemplos del "anillo de 6 miembros" del "anillo de 6 miembros además opcionalmente sustituido" para el anillo A incluyen benceno, ciclohexeno, ciclohexadieno, un heterociclo aromático de 6 miembros y un heterociclo no aromático de 6 miembros.

Los ejemplos del heterociclo aromático de 6 miembros incluyen un anillo de 6 miembros, entre los anillos correspondientes al grupo heterocíclico aromático ejemplificado como "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" para R^1 , específicamente, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina y similares.

5 Los ejemplos del heterociclo no aromático de 6 miembros incluyen un anillo de 6 miembros, entre los anillos correspondientes al grupo heterocíclico no aromático ejemplificado como "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" para R^1 , específicamente, piperidina, piperazina, morfina, tiomorfolina, pirano, tetrahidropirano, tiopirano, tetrahidrotiopirano, 1-oxidotetrahidrotiopirano, 1,1-dioxidotetrahidrotiopirano, tetrahidropirimidina, dioxano y similares.

10 El "anillo de 6 miembros" del "anillo de 6 miembros además opcionalmente sustituido" para el anillo A es preferentemente benceno.

El "anillo de 6 miembros" del "anillo de 6 miembros además opcionalmente sustituido" para el anillo A opcionalmente tiene, además de W^1-R^1 y $-W^2-R^2$, 1 a 3 sustituyentes en las posiciones sustituibles, como se define en la reivindicación 1. Cuando se utilizan dos o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Los sustituyentes para el "anillo de 6 miembros" son un átomo de halógeno (preferentemente átomo de flúor).

15 Como se define en la reivindicación 1, anillo A es un anillo de 6 miembros (preferentemente benceno) opcionalmente sustituido por, además de $-W^1-R^1$ y $-W^2-R^2$, 1 a 3 átomos de halógeno (preferentemente átomo de flúor).

Anillo A es más preferentemente un anillo de 6 miembros (preferentemente benceno) que no tiene ningún sustituyente excepto $-W^1-R^1$ y $-W^2-R^2$.

20 Anillo B es un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno de 5 miembros opcionalmente sustituido, como se define en la reivindicación 1.

25 Los ejemplos del "heterociclo no aromático que contiene nitrógeno de 5 miembros" del "heterociclo no aromático que contiene nitrógeno de 5 miembros opcionalmente sustituido" para el anillo B incluyen un anillo no aromático de 5 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno, entre los anillos correspondientes al "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" para R^1 , específicamente, pirrolidina, oxazolidina, tiazolidina, imidazolidina, oxazolona, tiazolina, imidazolona, dihidrooxadiazolina, pirazolidina, y similares.

El heterociclo no aromático que contiene nitrógeno de 5 miembros del "heterociclo no aromático que contiene nitrógeno de 5 miembros opcionalmente sustituido" para el anillo B preferentemente tiazolina.

30 El "heterociclo no aromático que contiene nitrógeno de 5 miembros" del "heterociclo no aromático que contiene nitrógeno de 5 miembros opcionalmente sustituido" para el anillo B opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes en las posiciones sustituibles como se define en la reivindicación 1. Cuando se utilizan dos o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Los sustituyentes seleccionados en el anillo B son seleccionados de

(1) un grupo alquilo C_{1-6} (preferentemente metilo, etilo, isobutilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

35 (a) un grupo hidroxilo,

(b) un grupo carbamilo opcionalmente mono o disustituido por sustituyente/s seleccionado/s de

(i) un grupo alquilo C_{1-6} (preferentemente metilo, etilo, propil isobutilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C_{1-6} y (preferentemente metoxi), y

(ii) un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} (preferentemente ciclopropilo),

40 (c) un grupo alcoxi C_{1-6} (preferentemente metoxi),

(d) un grupo carboxilo,

(e) un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo (preferentemente etoxicarbonilo),

(f) un grupo heterocíclico no aromático (preferentemente tiomorfolinilo, 1-oxidotiomorfolinilo), y

(g) un grupo heterocíclico-carbonilo no aromático (preferentemente morfolinilcarbonilo), y

45 (2) un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo (preferentemente etoxicarbonilo).

Como se define en la reivindicación 1, anillo B es un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno de 5 miembros (preferentemente tiazolina) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo alquilo C₁₋₆ (preferentemente metilo, etilo, isobutilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo hidroxilo,

(b) un grupo carbamoilo opcionalmente mono o disustituido por sustituyente/s seleccionados de

5 (i) un grupo alquilo C₁₋₆ (preferentemente metilo, etilo, propilo, isobutilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁₋₆ (preferentemente metoxi), y

(ii) un grupo cicloalquilo C_{3-C10} (preferentemente ciclopropilo),

(c) un grupo alcoxi C₁₋₆ (preferentemente metoxi),

(d) un grupo carboxilo,

10 (e) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (preferentemente etoxicarbonilo),

(f) un grupo heterociclo no aromático (preferentemente tiomorfolinilo, 1-oxidotiomorfolinilo), y

(g) un grupo heterocicliil-carbonilo no aromático (preferentemente morfolinilcarbonilo), y

(2) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (preferentemente etoxicarbonilo).

Es preferente

15 [Compuesto (A-II)]

Compuesto (II) en el que

anillo A es benceno;

anillo B es un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno de 5 miembros opcionalmente sustituido;

W¹ y W² son ambos O;

20 R¹ es un grupo arilo opcionalmente sustituido C₆₋₁₄ o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R² es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; y

R³ es un átomo de hidrógeno.

De acuerdo con la reivindicación 1 es el Compuesto (II) en el que el anillo A es un anillo de 6 miembros (preferentemente benceno) opcionalmente sustituido por, además de -W¹-R¹ y -W²-R², 1 a 3 átomos de halógeno (preferentemente átomo de flúor);

25 anillo B es un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno de 5 miembros (preferentemente tiazolina) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo alquilo C₁₋₆ (preferentemente metilo, etilo, isobutilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

30 (a) un grupo hidroxilo,

(b) un grupo carbamoilo opcionalmente mono o disustituido por sustituyente/s seleccionados de

(i) un grupo alquilo C₁₋₆ (preferentemente metilo, etilo, propilo, isobutilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁₋₆ (preferentemente metoxi), y

(ii) un grupo cicloalquilo C_{3-C10} (preferentemente ciclopropilo),

35 (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ (preferentemente metoxi),

(d) un grupo carboxilo,

(e) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (preferentemente etoxicarbonilo),

(f) un grupo heterociclo no aromático (preferentemente tiomorfolinilo, 1-oxidotiomorfolinilo), y

(g) un grupo heterocicliil-carbonilo no aromático (preferentemente morfolinilcarbonilo), y

40 (2) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (preferentemente etoxicarbonilo);

W^1 y W^2 son ambos O;

R^1 es un grupo arilo C_{6-14} (preferentemente fenilo) o un grupo heterocíclico (preferentemente un grupo heterocíclico aromático (preferentemente piridilo), cada uno de los que está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- 5 (1) un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} (preferentemente metilsulfonilo), y
 (2) un grupo alquilo C_{1-6} (preferentemente metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alcoxi C_{1-6} (preferentemente metoxi); R^2 es un grupo alquilo C_{1-6} (preferentemente metilo, etilo, isopropilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (1) un grupo arilo C_{6-14} (preferentemente fenilo),
- 10 (2) un grupo heterocíclico aromático (preferentemente piridilo, imidazolilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo de halógeno (preferentemente átomo de cloro), y
 (b) un grupo alquilo C_{1-6} (preferentemente metilo),
 (3) un grupo heterociclo no aromático (preferentemente tetrahidropirano),
- 15 (4) un grupo hidroxilo,
 (5) un grupo alcoxi C_{1-6} (preferentemente metoxi), y
 (6) un grupo di-terc-butilfenilsililoxi; y

R^3 es un átomo de hidrógeno.

- 20 Cuando el compuesto (II) está en forma de una sal, como dichas sales, por ejemplo, una sal con base inorgánica, una sal con base orgánica, una sal con ácido inorgánico, una sal con ácido orgánico, una sal con aminoácido ácido o básico y similares.

Los ejemplos preferentes de la sal con base inorgánica incluyen sales de metales alcalinos tal como sal de sodio, sal de potasio y similares; sales de metales alcalinos térreos tal como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sales de aluminio; sales de amonio y similares.

- 25 Los ejemplos preferentes de la sal con base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitohexilamina, N,N-dibenciletilenodiamina y similares.

Los ejemplos preferentes de la sal con ácido inorgánico incluyen sal con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares.

- 30 Los ejemplos preferentes de la sal con ácido orgánico incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Los ejemplos preferentes de sal con aminoácido básico incluyen sales con arginina, lisina, ornitina y similares.

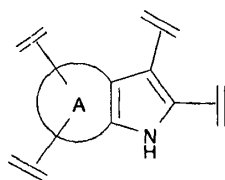
Los ejemplos preferentes de sal con aminoácido ácido incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

- 35 Un profármaco del compuesto (II) significa un compuesto que es convertido en el compuesto (II) con una reacción debido a una enzima, un ácido gástrico, etc. en la condición fisiológica en el cuerpo con vida, es decir, un compuesto que es convertido en el compuesto (II) con oxidación enzimática, reducción, hidrólisis y similares; un compuesto que es convertido en el compuesto (II) por hidrólisis y similares debido al ácido gástrico y similares. Un profármaco del compuesto (II) puede ser un compuesto obtenido sometiendo un grupo amino en el compuesto (II) a una acilación, alquilación o fosforilación (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo amino en el compuesto (II) a una eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilación, tetrahidrofuranoilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación o terc-butilación); un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxilo en el compuesto (II) a una acilación, alquilación, fosforilación o boración (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxilo en el compuesto (II) a una acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación o dimetilaminometilcarbonilación); un compuesto obtenido sometiendo un grupo carboxilo en el compuesto (II) a una esterificación o amidación (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo carboxilo en el compuesto (II) a una etil esterificación, fenil esterificación, carboximetil esterificación, dimetilaminometil esterificación, pivaloiloximetil esterificación, etoxicarboniloxietil esterificación, ftalidil esterificación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metil esterificación,
- 40
- 45

ciclohexiloxycarboniletil esterificación o metilamidación) y similares. Estos compuestos pueden producirse a partir del compuesto (II) de acuerdo a un procedimiento conocido per se.

- 5 Un profármaco del compuesto (II) también puede ser uno que es convertido en el compuesto (II) en una condición fisiológica, tal como aquellos que se describen en IYAKUHIN NO KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Vol. 7, Design of Molecules, páginas 163-198, Publicado por HIROKAWA SHOTEN (1990).

Los ejemplos específicos preferentes del profármaco del compuesto (I) incluyen un compuesto en el que el grupo amino del resto pirrol en la estructura representada por la fórmula (II)



Es acilado, alquilado, sulfonilado o fosforilado.

- 10 El compuesto (II) puede etiquetarse con un isótopo (por ejemplo, ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I etc.) y similares.

Además, el compuesto (II) puede ser un no hidrato o hidrato.

El compuesto convertido con deuterio en el que ^1H se ha convertido en $^2\text{H(D)}$ también se incluye en el compuesto (II).

- 15 El compuesto (II) (en lo sucesivo algunas veces abreviado como compuesto de la presente invención) muestra baja toxicidad y se puede utilizar como un agente para la profilaxis o tratamiento de diversas enfermedades que se mencionan más adelante para los mamíferos (por ejemplo, seres humanos, ratones, ratas, conejos, perros, gatos, bovinos, caballos, cerdos, monos), tal como están o mezclando con un vehículo farmacológicamente aceptable y similares para dar una composición farmacéutica.

- 20 Aquí, varios vehículos inorgánicos u orgánicos utilizados convencionalmente como materiales para preparaciones farmacéuticas se utilizan como un vehículo farmacológicamente aceptable, que se añade como excipiente, lubricante, aglutinante y desintegrante para preparaciones sólidas; disolvente, agente solubilizante, agente de suspensión, agente de isotonicidad, tampón y agente calmante para preparaciones líquidas, y similares. Cuando sea necesario, puede ser utilizado un aditivo para preparaciones farmacéuticas tal como conservante, antioxidante, colorante, agente edulcorante y similares.

- 25 Los ejemplos preferentes del excipiente incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, D-sorbitol, almidón, α -almidón, dextrina, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, carboximetilcelulosa de sodio, goma arábiga, pululano, ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio sintético, metasilicato aluminato de magnesio y similares.

Los ejemplos preferentes del lubricante incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal y similares.

- 30 Los ejemplos preferentes del aglomerante incluyen α -almidón, sacarosa, gelatina, goma de acacia, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, trehalosa, dextrina, pululano, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares.

- 35 Los ejemplos preferentes del disgregante incluyen lactosa, sacarosa, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, carboximetilalmidón de sodio, ácido silícico anhidro ligero, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y similares

Los ejemplos preferentes del disolvente incluyen agua para inyección, solución salina fisiológica, solución de Ringer, alcohol, propilenglicol, polietilenglicol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón y similares.

- 40 Los ejemplos preferentes del agente solubilizante incluyen polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, trehalosa, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, salicilato de sodio, acetato de sodio y similares.

- 45 Los ejemplos preferentes de agente de suspensión incluyen tensioactivos tal como esteariltrietaolamina, sulfato de laurilo sódico, aminoácido lauril propiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerilo y similares; polímeros hidrofílicos tal como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares; polisorbatos, aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno y similares.

Los ejemplos preferentes del agente de isotonicidad incluyen cloruro de sodio, glicerol, D-manitol, D-sorbitol, glucosa y similares.

Los ejemplos preferentes de tampón incluyen tampones tal como fosfato, acetato, carbonato, citrato y similares.

Los ejemplos preferentes de agente suavizante incluyen alcohol bencílico y similares.

- 5 Los ejemplos preferentes de conservante incluyen p-oxibenzoatos, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenético, ácido dehidroacético, ácido sórbico y similares.

Los ejemplos preferentes de antioxidante incluyen sulfito, ascorbato y similares.

- 10 Los ejemplos preferentes de colorante incluyen pigmentos de alquitrán comestibles solubles en agua (por ejemplo, colores de alimento tal como Color de Alimento Rojo Nos. 2 y 3, Color de Alimento Amarillo Nos. 4 y 5, Color de Alimento Azul Nos. 1 y 2 y similares), pigmentos de laca solubles en agua (por ejemplo, sal de aluminio del pigmento de alquitrán comestible soluble en agua mencionado más arriba), pigmentos naturales (por ejemplo, beta caroteno, clorofila, óxido de hierro rojo) y similares.

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

- 15 La forma de dosificación de la composición farmacéutica anteriormente mencionada es, por ejemplo, un agente oral tal como comprimidos (inclusive los comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos recubiertos con película, comprimidos sublinguales y comprimidos oralmente desintegrables), cápsulas (inclusive las cápsulas blandas y microcápsulas), gránulos, polvos, trociscos, jarabes, emulsiones, suspensiones, películas (por ejemplo, película desintegrable oralmente) y similares; un agente parenteral tal como inyecciones (por ejemplo inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares, inyecciones intraperitoneales, infusiones por goteo), agentes externos (por ejemplo, preparados transdérmicos, pomadas), supositorios (por ejemplo, supositorios rectales, supositorios vaginales), gránulos, preparaciones nasales, preparaciones pulmonares (inhalaciones), preparaciones oftálmicas y similares, y similares. Estos se pueden administrar de forma segura a través de una vía oral o parenteral (por ejemplo, administraciones intravenosas, rectales, tópicas, etc.).

- 20 25 Estos agentes pueden ser preparaciones de liberación controlada tal como preparaciones de liberación rápida y preparaciones de liberación sostenida (por ejemplo, microcápsulas de liberación sostenida).

- 30 La composición farmacéutica puede producirse de acuerdo a un procedimiento convencionalmente utilizado en el campo de la preparación farmacéutica, tal como el procedimiento que se describe en la Farmacopea Japonesa y similares. Los procedimientos de producción concretos de las preparaciones son como se describen en detalle a continuación.

Si bien el contenido del compuesto de la presente invención en la composición farmacéutica varía dependiendo de la forma de dosificación, la dosis del compuesto de la presente invención y similares, es, por ejemplo, alrededor de 0,1 a 100% en peso.

- 35 El compuesto de la presente invención tiene una acción activadora de GK superior, y puede utilizarse como agente para la profilaxis o tratamiento de diversas enfermedades para mamíferos (por ejemplo, ser humano, bovino, caballo, perro, gato, mono, ratón, rata, específicamente ser humano). Además, como el compuesto de la presente invención tiene una acción activadora de GK selectiva, el mismo muestra baja toxicidad (por ejemplo, toxicidad aguda, toxicidad crónica, cardiotoxicidad, toxicidad carcinogénica, genética), que causa menos efectos secundarios.

- 40 El compuesto de la presente invención puede utilizarse como agente para la profilaxis o tratamiento de diabetes (por ejemplo, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, diabetes gestacional, diabetes obesa, etc.); un agente para la profilaxis o tratamiento de obesidad; un agente para la profilaxis o tratamiento de hiperlipidemia (por ejemplo, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipo-HDL-emia, hiperlipidemia postprandial, etc.); un agente para la profilaxis o tratamiento de arteriosclerosis; un agente para la profilaxis o tratamiento de tolerancia deteriorada de glucosa (IGT); y un agente para prevenir el avance de la tolerancia deteriorada de glucosa en la diabetes.

- 45 Para criterios de diagnóstico de diabetes, Japan Diabetes Society informó nuevos criterios de diagnóstico en 1999.

- 50 De acuerdo a este informe, la diabetes es una afección que muestra cualquiera de un nivel de glucosa en sangre en ayunas (concentración de glucosa del plasma intravenoso) de no menos que 126 mg/dl, un nivel en 2 h de prueba de tolerancia a la glucosa oral de 75 g (75 g OGTT) (concentración de glucosa del plasma intravenoso) de no menos que 200 mg/dl, y un nivel de glucosa en sangre no en ayunas (concentración de glucosa del plasma intravenoso) de no menos que 200 mg/dl. Una afección que no esté en la diabetes mencionada más arriba y diferente de "una afección que muestra un nivel de glucosa en sangre en ayunas (concentración de glucosa de plasma intravenoso) de menos que 110 mg/dl o un nivel en 2 h de prueba de tolerancia a la glucosa oral de 75 g (75 g OGTT) (concentración de glucosa de plasma intravenoso) de menos que 140 mg/dl "(tipo normal) se llama un "tipo incierto".

Además, ADA (American Diabetes Association) y WHO informaron nuevos criterios de diagnóstico de diabetes.

De acuerdo a estos informes, la diabetes es una afección que muestra un nivel de glucosa sanguínea en ayunas (concentración de glucosa de plasma intravenoso) de no menos que 126 mg/dl, o nivel en 2 h de tolerancia a la glucosa oral de 75 g (concentración de glucosa de plasma intravenoso) de no menos que 200 mg/dl.

5 De acuerdo a los informes mencionados más arriba por ADA y WHO, el deterioro de la tolerancia a la glucosa es una afección que muestra un nivel en 2 h de tolerancia a la glucosa oral de 75 g (concentración de glucosa de plasma intravenoso) de no menos que 140 mg/dl y menos que 200 mg/dl. De acuerdo al informe de ADA, una afección que muestra un nivel de glucosa en sangre en ayunas (concentración de glucosa de plasma intravenoso) de no menos que 100 mg/dl y menos que 126 mg/dl se denomina IFG (Glucosa en ayunas deteriorada). De acuerdo al informe de WHO, entre la IFG (Glucosa en ayunas deteriorada), una afección que muestra un nivel en 2 h de prueba de tolerancia a la glucosa oral de 75 g (concentración de glucosa de plasma intravenoso) de no menos que 110 mg/dl y menos que 126 mg/dl se denomina IFG (Glucemia en ayunas deteriorada).

15 El compuesto de la presente invención también puede utilizarse como agente para la profilaxis o tratamiento de diabetes, tipo incierto, tolerancia a la glucosa deteriorada, IFG (Glucosa en ayunas deteriorada) y IFG (Glucemia en ayunas deteriorada), según lo determinado de acuerdo a los nuevos criterios de diagnóstico mencionados más arriba. Además, el compuesto de la presente invención puede prevenir el avance del tipo incierto, tolerancia a la glucosa deteriorada, IFG (Glucosa en ayunas deteriorada) o IFG (Glucemia en ayunas deteriorada) a la diabetes.

20 El compuesto de la presente invención también puede utilizarse como agente para la profilaxis o tratamiento de, por ejemplo, complicaciones de diabetes [por ejemplo, neuropatía, nefropatía, retinopatía, cataratas, macroangiopatía, osteopenia, coma diabético hiperosmolar, enfermedad infecciosa (por ejemplo, infección respiratoria, infección del tracto urinario, infecciones gastrointestinales, infecciones de tejidos blandos dérmicos, infección del miembro inferior), lesión de pie diabético (por ejemplo, gangrena, úlceras), xerostomía, hipoacusia, trastornos cerebrovasculares, trastornos de la circulación sanguínea periférica, obesidad, osteoporosis, caquexia (por ejemplo, caquexia cancerosa, caquexia tuberculosa, caquexia diabética, caquexia por enfermedad de sangre, caquexia por enfermedades endocrinas, caquexia por enfermedad infecciosa o caquexia debido al síndrome de inmunodeficiencia adquirida), hígado graso, hipertensión, síndrome de ovario poliquístico, enfermedad renal (por ejemplo, nefropatía diabética, glomerulonefritis, glomerulosclerosis, síndrome nefrótico, nefrosclerosis hipertensiva, enfermedad renal en etapa terminal, pielonefritis, hidronefrosis), distrofia muscular, infarto de miocardio, angina de pecho, accidente cerebrovascular (por ejemplo, infarto cerebral, apoplejía cerebral), metabolismo anormal de azúcar, metabolismo anormal de lípidos, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome X, síndrome metabólico (de acuerdo al informe mencionado más arriba informe por la OMS, estado asociado al mismo tiempo a al menos una de la diabetes tipo 2, intolerancia a la glucosa resistencia y la insulina, y al menos dos de obesidad, metabolismo anormal de lípidos, hipertensión y trazas de albúmina en orina), síndrome de Cushing, hiperinsulinemia, trastorno sensorial inducido por la hiperinsulinemia, tumor (por ejemplo, leucemia, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de piel), síndrome de intestino irritable, diarrea crónica o aguda, enfermedades inflamatorias (por ejemplo, artritis reumatoide crónica, espondilitis deformante, osteoartritis, lumbago, gota, inflamación postoperatoria o traumática, inflamación, neuralgia, faringolaringitis, cistitis, hepatitis (incluyendo esteatohepatitis no alcohólica), neumonía, pancreatitis, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, lesión de la membrana mucosa del estómago (incluyendo lesión de la membrana mucosa del estómago causada por la aspirina), síndrome de grasa visceral, enfermedad de Alzheimer, demencia cerebrovascular, depresión y similares.

40 El compuesto de la presente invención también puede utilizarse para la mejora de la resistencia a la insulina, la promoción o aumento de la secreción de insulina, disminución de grasa visceral, supresión de la acumulación de grasa visceral, mejora del metabolismo del azúcar, mejora del metabolismo de lípidos (incluyendo la supresión de la producción de LDL oxidativo, mejora del metabolismo de lipoproteínas, reducción de remanente en sangre), mejora del metabolismo coronario, profilaxis o tratamiento de complicaciones cardiovasculares, profilaxis o tratamiento de complicación por insuficiencia cardíaca, profilaxis o tratamiento de anovulación, profilaxis o tratamiento de hirsutismo, profilaxis o tratamiento de hiperandrogenismo, mejora de la función del páncreas (célula β) , regeneración del páncreas (células β), promoción de la regeneración del páncreas (célula β) y similares

50 El compuesto de la presente invención también puede utilizarse para la prevención secundaria y supresión del avance de diversas enfermedades mencionadas más arriba (por ejemplo, evento cardiovascular tal como infarto del miocardio, etc.).

El compuesto de la presente invención es particularmente útil como agente para la profilaxis o tratamiento de diabetes de tipo 2, diabetes obesa y similares.

55 Si bien la dosis del compuesto de la presente invención varía dependiendo del sujeto de administración, vía de administraciones, enfermedad diana, afección y similares, el compuesto de la presente invención es generalmente proporcionado en una dosis simple de aproximadamente 0,01-100 mg/kg de peso corporal, preferentemente 0,05-30 mg/kg de peso corporal, más preferentemente 0,1-10 mg/kg de peso corporal, en el caso de, por ejemplo, administración oral a pacientes diabéticos adultos. Esta dosis es deseablemente proporcionada 1 a 3 veces por día.

El compuesto de la presente invención puede utilizarse en combinación con fármacos tal como un agente terapéutico para la diabetes, un agente terapéutico para complicaciones diabéticas, un agente terapéutico para la

hiperlipidemia, un agente antihipertensivo, un agente contra la obesidad, un diurético, un agente quimioterapéutico, un agente inmunoterapéutico, un agente antitrombótico, un agente terapéutico para la osteoporosis, un agente antidemencia, un mejorador de la disfunción eréctil, un agente terapéutico para la polaquiuria o la incontinencia urinaria, un agente terapéutico para la disuria y similares (en lo sucesivo referido como fármaco de combinación). En este caso, el tiempo de administración del compuesto de la presente invención y un fármaco de combinación no es limitado. Estos se pueden administrar simultáneamente a un sujeto de administración o pueden administrarse de una manera escalonada. Por otra parte, el compuesto de la presente invención y un fármaco de combinación se puede administrar como dos tipos de preparaciones conteniendo cada una un ingrediente activo, o se puede administrar como una preparación sola que contiene ambos ingredientes activos.

La dosis del fármaco de combinación puede determinarse según corresponda basándose en la dosis empleada clínicamente. La proporción del compuesto de la presente invención y el fármaco de combinación se puede determinar apropiadamente dependiendo del sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad objetivo, la condición, la combinación y similares. Cuando, por ejemplo, el sujeto de administración es un ser humano, el fármaco de combinación se utiliza en una cantidad de 0,01-100 partes en peso por 1 parte en peso del compuesto de la presente invención.

Los ejemplos de agentes terapéuticos para diabetes incluyen preparaciones de insulina (por ejemplo, preparaciones de insulina animal extraídas de páncreas de bovino o porcino, preparaciones de insulina humana sintetizada genéticamente utilizando *Escherichia coli* o levadura; insulina de zinc, insulina de zinc de protamina; fragmento o derivado de insulina (por ejemplo, INS-1), preparación de insulina oral), sensibilizadores a la insulina (por ejemplo, pioglitazona o una sal del mismo (preferentemente hidrocloreto), rosiglitazona o una sal del mismo (preferentemente maleato), Tesaglitazar, Ragaglitazar, Muraglitazar, Edaglitazona, metaglidasen, Naveglitazar, AMG-131, THR-0921), inhibidores de α -glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitalo), biguanidas (por ejemplo, metformina, o buformina o una sal del mismo (por ejemplo, hidrocloreto, fumarato, succinato)), secretagogos de insulina [sulfonilurea (por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, chlorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glicopiramida, glimepirida, glipizida, glibuzol), repaglinida, nateglinida, mitiglinida o hidrato de sal de calcio de los mismos], inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV (por ejemplo, alogliptina o una sal del mismo (benzoato preferentemente), vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, T-6666, TS-021), agonistas β 3 (por ejemplo, AJ-9677), secretagogo de insulina dependiente de la glucosa (por ejemplo, TAK-875), agonistas de GPR40 (por ejemplo, compuestos que se describen en WO2006083781A1 y EE.UU. 2007/0265332A1), agonista GPR119 (por ejemplo, MBX-2982, PSN-821, APD-668), agonistas de receptores GLP-1 [por ejemplo, GLP-1, agente GLP-1 MR, NN-2211, CA-2993 (exendina-4), BIM-51077, Aib (8, 35) hGLP-1 (7,37) NH2, CJC-1131], agonistas de amilina (por ejemplo, pramlintida), inhibidores de fosfotirosina fosfatasa (por ejemplo, vanadato de sodio), inhibidores de gluconeogénesis (por ejemplo, glucógeno fosforilasa, inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, antagonistas de glucagón), inhibidores de SGLT (cotransportador sodio-glucosa) (por ejemplo, T-1095), inhibidores de 11β -hidroxisteroide deshidrogenasa (por ejemplo, BVT-3498, dapagliflozina, remogliflozin), adiponectina o agonistas de los mismos, inhibidores de IKK (por ejemplo, AS-2868), fármacos mejorados de la resistencia a la leptina, agonistas de receptores de somatostatina, activador de glucoquinasas (por ejemplo, Ro- 28-1675), GIP (péptido insulínico dependiente de glucosa) y similares.

Los ejemplos de agentes terapéuticos para complicaciones diabéticas incluyen aquellos inhibidores de reductasa (por ejemplo, Tolrestat, Epalrestat, Zenarestat, Zopolrestat, Minalrestat, Fidarestat, CT-112, ranirestat (AS-3201)), factores neurotróficos y cada vez más fármacos de los mismos (por ejemplo, NGF, NT-3, BDNF, promotores de la secreción de la producción de neurotrofina que se describen en WO01/14372 (por ejemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenoxi)propil]oxazol)), agentes promotores de la regeneración nerviosa (por ejemplo, Y-128), inhibidores de PKC (por ejemplo, mesilato de ruboxistaurina), inhibidores de AGE (por ejemplo, ALT-946, pimagedine, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT-766), ALT-711, EXO-226, Piridorin, Piridoxamina), eliminadores de oxígeno activo (por ejemplo, ácido tiocítico), vasodilatadores cerebrales (por ejemplo, tiapurida, mexiletina), agonistas del receptor de somatostatina (BIM23190), inhibidores de la quinasa-1 reguladora de la señal de apoptosis (ASK-1) y similares.

Los ejemplos de agentes terapéuticos para hiperlipidemia incluyen inhibidores de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo, pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, rosuvastatina y sales de los mismos (por ejemplo, sal de sodio, sal de calcio)), inhibidores de la escualeno sintasa (lapaquistat o una sal del mismo (preferentemente acetato), compuestos de fibrato (por ejemplo, bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinfibrato), inhibidores de ACAT (por ejemplo, Avasimibe, Eflucimibe), resinas de intercambio aniónico (por ejemplo, colestiramina), probucof, fármacos de ácido nicotínico (por ejemplo, nicomol, niceritrol), icosapentato de etilo, fitosteroles (por ejemplo, soisterol, γ -orizanol) y similares.

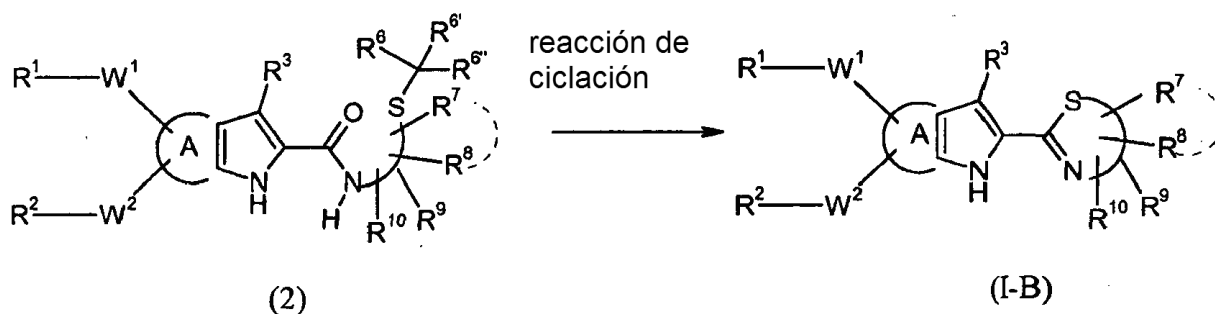
Los ejemplos de agentes antihipertensivos incluyen inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (por ejemplo, captoprilo, enalaprilo, delapirilo), antagonistas de angiotensina II (por ejemplo, candesartan cilexetilo, losartan, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, tasosartan, ácido 1-[[2'-(2,5-dihidro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-2-etoxi-1H-benzimidazol-7-carboxílico), antagonistas de calcio (por ejemplo, manidipina, nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardipina), abridores del canal de potasio (por ejemplo, levcromakalim, L-27152, AL 0671, NIP-121), clonidina y similares.

- Los ejemplos de agentes antiobesidad incluyen agentes antiobesidad que actúan en el sistema nervioso central (por ejemplo, dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, amfepramona, dexamfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex; antagonistas del receptor MCH (por ejemplo, SB-568849; SNAP-7941; compuestos que se describen en WO01/82925 y WO01/87834); neuropeptido y antagonistas (por ejemplo, CP-422935);
- 5 antagonistas del receptor cannabinoid (por ejemplo, SR-141716, SR-147778); antagonistas de ghrelin, inhibidores de la lipasa pancreática (por ejemplo, orlistat, ATL-962), agonistas β_3 (por ejemplo, AJ-9677), anorexiantes de péptidos (por ejemplo, leptina, CNTF (Factor Neurotrópico Ciliar)), agonistas de colecistoquinina (por ejemplo, linitript, FPL-15849), desestimulantes de la alimentación (por ejemplo, P-57) y similares.
- Los ejemplos de diuréticos incluyen derivados de xantina (por ejemplo, salicilato de sodio y teobromo, salicilato de sodio y teobromo), preparaciones de tiazida (por ejemplo, etiazida, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, penflutizida, politiazida, meticlotiazida), preparaciones de antialdosterona (por ejemplo, spironolactona, triamtereno), inhibidores de carbonato dehidratasa (por ejemplo, acetazolamida), preparaciones de clorobencenosulfonamida (por ejemplo, clortalidona, mefrusida, indapamida), azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida y similares.
- 10 Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida), antagonistas metabólicos (por ejemplo, metotrexato, 5-fluorouracil y derivados de los mismos), antibióticos antitumorales (por ejemplo, mitomicina, adriamicina), agentes antitumorales derivados de plantas (por ejemplo, vincristina, vindesina, Taxol), cisplatina, carboplatina, etoposida y similares. Entre los mismos, son preferentes Furtulon o NeoFurtulon, que son derivados de 5-fluorouracilo, y similares.
- 15 Los ejemplos de agentes inmunoterapéuticos incluyen componentes de microorganismos o bacterianos (por ejemplo, derivados de dipéptido muramilo, Picibanilo), polisacáridos que tienen actividad potenciadora de la inmunidad (por ejemplo, lentinan, schizophilan, crestina), citoquinas obtenidas por técnicas de manipulación genética (por ejemplo, interferón, interleuquina (IL)), factores de estimulación de colonias (por ejemplo, factor de estimulación de colonia de granulocitos, eritropoietina) y similares, con preferencia dada a las interleuquinas tal como IL-1, IL-2, IL-12 y similares.
- 20 Los ejemplos de agentes antitrombóticos incluyen heparina (por ejemplo, heparina sódica, heparina cálcica, dalteparina sódica), warfarinas (por ejemplo, warfarina potásica), fármacos anti-trombina (por ejemplo, aragatroban), agentes trombolíticos (por ejemplo, uroquinasa, tisoquinasa, alteplasa, nateplasa, monteplasa, pamiteplasa), inhibidores de la agregación de plaquetas (por ejemplo, hidrocloruro de ticlopidina, cilostazol, icosapentato de etilo, beraprost sódico, hidrocloruro de sarpogrelato) y similares.
- 25 Los ejemplos de agentes terapéuticos para osteoporosis incluyen alfacalcidol, calcitriol, elcatonina, calcitonin salmon, estriol, ipriflavona, risedronato disódico, pamidronato disódico, alendronato sódico hidratado, incadronato disódico y similares.
- Los ejemplos de agentes antidemencia incluyen tacrina, donepezilo, rivastigmina, galantamina y similares.
- 30 Los ejemplos de mejoradores de la disfunción eréctil incluyen apomorfina, citrato de sildenafil y similares.
- Los ejemplos de agentes terapéuticos para polaquiuria o incontinencia urinaria incluyen hidrocloruro de flavoxato, hidrocloruro de oxibutinina, hidrocloruro de propiverina y similares.
- Los ejemplos de agentes terapéuticos para disuria incluyen inhibidores de acetilcolina esterasa (por ejemplo, distigmina) y similares.
- 35 Además, los fármacos que tienen una acción de mejoradora de caquexia establecidos en modelos animales y situaciones clínicas, tal como inhibidores de ciclooxigenasa (por ejemplo, indometacina), derivados de progesterona (por ejemplo, acetato de megestrol), glucoesteroides (por ejemplo, dexametasona), agentes de metoclopramida, agentes de tetrahidrocannabinol, agentes mejoradores del metabolismo de grasas (por ejemplo, ácido eicosapentanoico), hormonas de crecimiento, IGF-1, o anticuerpos frente a un factor inductor de caquexia tal como TNF- α , LIF, IL-6, oncostatina M y similares, se puede utilizar en combinación con el compuesto de la presente invención.
- 40 El fármaco de combinación es preferentemente preparación de insulina, sensibilizador de insulina, un inhibidor de α -glucosidasa, biguanidas, secretagogos de insulina (sulfonilureas preferentemente) y similares.
- 45 Dos o más clases de los fármacos de combinación mencionados más arriba pueden utilizarse en una combinación apropiada.
- 50 Cuando el compuesto de la presente invención se utiliza en combinación con un fármaco de combinación, la cantidad del mismo puede reducirse dentro de un intervalo seguro en consideración de neutralización. Entre los mismos agentes. Particularmente, la dosis de un sensibilizador de insulina, un secretagogo de insulina (preferentemente una sulfonilurea) y una biguanida pueden reducirse en comparación con la dosis normal. Por lo tanto, un efecto adverso que puede ser causado por estos agentes se puede prevenir de forma segura. Además, la
- 55

dosis del agente terapéutico para complicaciones diabéticas, el agente terapéutico para hiperlipidemia y el agente antihipertensivo puede ser reducidos por lo que un efecto adverso que puede ser causado por estos agentes se puede evitar efectivamente.

5 El compuesto (II) puede producirse, por ejemplo, de acuerdo al procedimiento que se muestra en el siguiente Esquemas de Reacción 1, 2, 3 o 4.

Esquema de Reacción 1



10 en el que R⁶, R^{6'} y R^{6''} son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un grupo arilo opcionalmente sustituido C₆₋₁₄; R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son independientemente un átomo de hidrógeno o el "sustituyente" mencionado más arriba para el anillo B; y los otros símbolos son como se define más arriba.

Los ejemplos del "grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido" para R⁶, R^{6'} o R^{6''} incluyen aquellos similares al "grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido" para R², y grupo metilo y grupo etilo son preferentes.

15 Los ejemplos del "grupo arilo opcionalmente sustituido C₆₋₁₄" para R⁶, R^{6'} o R^{6''} incluyen aquellos similares al "grupo arilo opcionalmente sustituido C₆₋₁₄" para R¹, y un grupo fenilo y un grupo 4-metoxifenilo son preferentes.

El compuesto (I-B) puede producirse a partir del compuesto (2) de acuerdo a un procedimiento que se describe en Angew. Chem., Int. Ed., 2003, vol. 42, página 83; Tetrahedron, 1999, vol. 55, página 10271, o similar.

Esta reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto (2) con óxido de trifenilfosfina y anhídrido trifluorometanosulfónico o pentacloruro de fósforo.

20 Esta reacción se lleva a cabo sin un disolvente o en un disolvente inerte a la reacción. El disolvente no es particularmente limitado siempre que la reacción avance, y los ejemplos de los mismos incluyen éteres tal como éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; nitrilos tal como acetonitrilo, propionitrilo y similares; hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos saturados tal como ciclohexano, hexano y similares; hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetileno y similares, y similares. Estos disolventes pueden utilizarse en una mezcla en una relación apropiada.

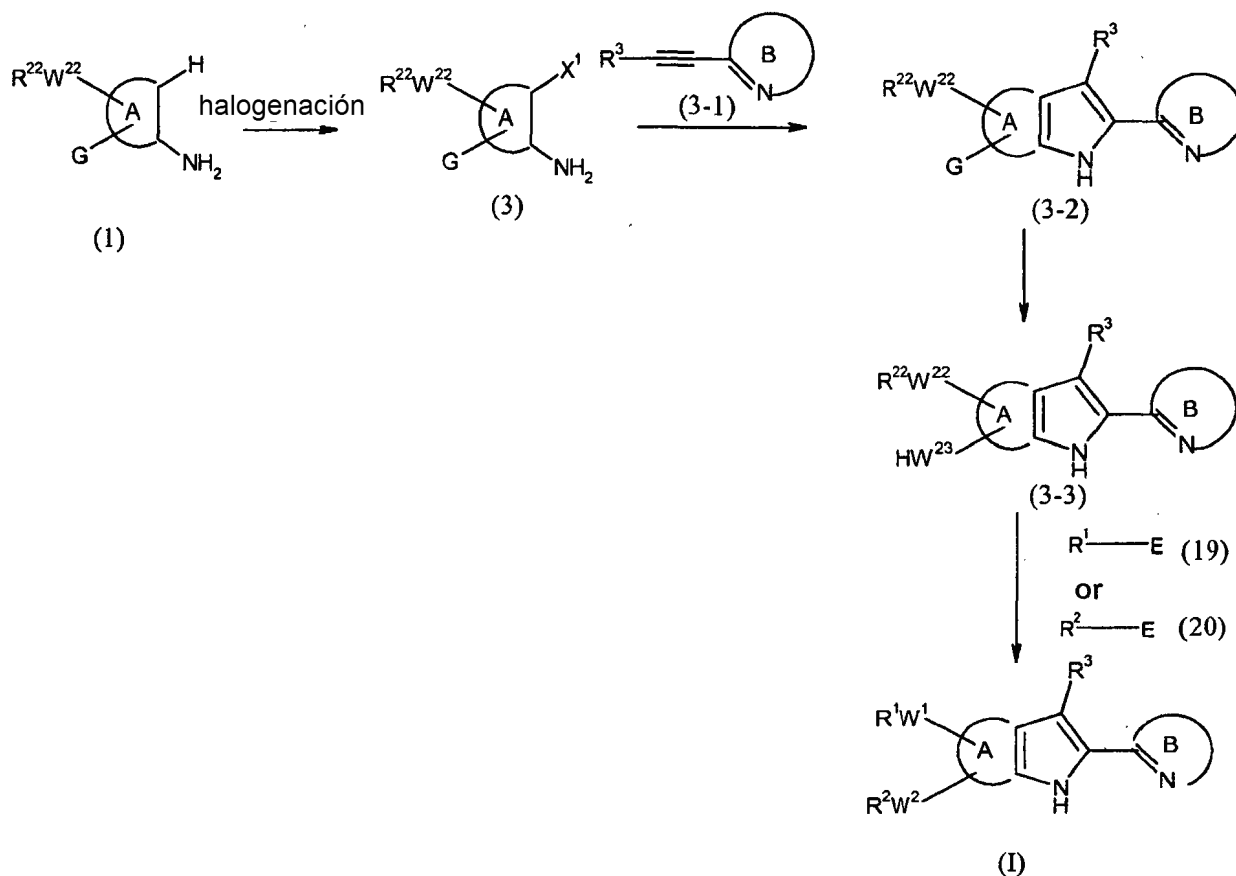
La cantidad de óxido de trifenilfosfina que debe utilizarse es generalmente 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 6 mol, por 1 mol del compuesto (2).

30 La cantidad de anhídrido trifluorometanosulfónico o pentacloruro de fósforo que debe utilizarse es generalmente 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 6 mol, por 1 mol del compuesto (2).

La temperatura de reacción es generalmente -70°C a 100°C, preferentemente -30°C a 60°C. El tiempo de reacción es generalmente 0,5 a 20 horas, preferentemente 0,5 a 6 horas.

35 El compuesto (2) utilizado como material de partida para esta reacción puede producirse, por ejemplo, de acuerdo al procedimiento que se muestra en el Esquema de Reacción 5 mencionado más abajo o un procedimiento análogo al mismo.

Esquema de Reacción 2



en la que G es un grupo nitro, un grupo amino opcionalmente protegido o un grupo hidroxilo opcionalmente protegido; X¹ es un átomo de halógeno; R²² es uno cualquiera de los R¹ y R² mencionados más arriba; W²² es W¹ cuando R²² es R¹, o W² cuando R²² es R²; W²³ es W² cuando R²² es R¹, o W¹ cuando R²² es R²; E es un grupo hidroxilo o un grupo saliente; y los otros símbolos son como se define más arriba.

Los ejemplos del "grupo saliente" para E incluyen un átomo de halógeno; un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, triclorometanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo); un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₀ que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ y un grupo nitro (por ejemplo, fenilsulfonilo, m-nitrofenilsulfonilo, p-toluenosulfonilo); un grupo alcóxidosulfonilo C₁₋₆; un grupo ariloxisulfonilo C₆₋₁₀ y similares.

Los ejemplos del grupo protector para un grupo amino del "grupo amino opcionalmente protegido" para G incluyen aquellos mencionados más abajo.

Los ejemplos del grupo protector para un grupo hidroxilo del "grupo hidroxilo opcionalmente protegido" para G incluyen aquellos mencionados más abajo.

El compuesto (3) puede producirse sometiendo a halogenación el compuesto (1) con a agente halogenante, de acuerdo a un procedimiento conocido per se (por ejemplo, el procedimiento que se describe en "Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Course)", 4^o edición, vol. 19, páginas 424 a 467) o un procedimiento análogo al mismo.

Los ejemplos del agente halogenante incluyen N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, yodo, dicloroyodato de benciltrimetilamonio y similares.

Esta reacción preferentemente se lleva a cabo en un disolvente inerte a la reacción. El disolvente no es particularmente limitado siempre que la reacción avance, y los ejemplos de los mismos incluyen alcoholes tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, terc-butanol y similares; ácidos orgánicos tal como ácido acético, ácido fórmico y similares; éteres tal como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter terc-butil metílico, éter diisopropílico, 1,2-dimetoxietano y similares; ésteres tal como formato de etilo, acetato de etilo, acetato de n-butilo, acetato de terc-butilo y similares; hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, tricloroetileno y similares; hidrocarburos tal como n-hexano, benceno, tolueno y similares; amidas tal como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares; nitrilos tal como acetonitrilo,

propionitrilo y similares; sulfóxidos tal como dimetilsulfóxido y similares; sulfolano; hexametilfosforamida; agua y similares. Estos disolventes pueden utilizarse en una mezcla en una relación apropiada.

La cantidad del agente halogenante que debe utilizarse es generalmente 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 3 mol, por 1 mol del compuesto (1).

- 5 La temperatura de reacción es generalmente -30°C a 120°C, preferentemente -10°C a 100°C.

El tiempo de reacción es generalmente 0,5 a 24 horas, preferentemente 1 a 20 horas.

- 10 El compuesto (3-2) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (3) con el compuesto (3-1) en presencia de un reactivo de metal, de acuerdo a un procedimiento conocido per se (por ejemplo, el procedimiento que se describe en *Synthesis*, 2005, página 1706; *Organic Letters*, 2003, página 3843 o similar) o un procedimiento análogo al mismo.

Los ejemplos del reactivo de metal utilizado para esta reacción incluyen reactivos de paladio tal como acetato de paladio(II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y similares; reactivos de cobre tal como yoduro de cobre(I), nitrato de (1,10-fenantrolin)bis(trifenilfosfina)cobre(I) y similares, y similares. Estos pueden utilizarse en una mezcla en una relación apropiada.

- 15 El rendimiento de esta reacción puede mejorarse cuando se lleva a cabo en copresencia de una base. Los ejemplos de base incluyen hidróxidos de metales alcalinos tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares; hidróxidos de metales alcalinos térreos tal como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio y similares; carbonatos de metales alcalinos tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares; carbonatos hidrógeno de metales alcalinos tal como carbonato hidrógeno de sodio, carbonato hidrógeno de potasio y similares; fosfatos de metales alcalinos tal como fosfato de potasio, fosfato de sodio y similares; alcóxidos C₁₋₆ de metales alcalinos tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y similares; bases orgánicas tal como trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, picolina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]-5-noneno, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno y similares, y similares.

- 25 Esta reacción preferentemente se lleva a cabo en un disolvente inerte a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen aquellos ejemplificados en el procedimiento de producción mencionado más arriba del compuesto (3). Además, las bases orgánicas mencionadas más arriba tal como trietilamina, piridina y similares pueden utilizarse como disolvente.

- 30 La cantidad de compuesto (3-1) que debe utilizarse es generalmente 1 a 5 mol, preferentemente 1 a 3 mol, por 1 mol del compuesto (3).

La cantidad del reactivo de metal que debe utilizarse es generalmente 0,05 a 3 mol, preferentemente 0,1 a 1 mol, por 1 mol del compuesto (3).

La cantidad de base que debe utilizarse es generalmente 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 3 mol, por 1 mol del compuesto (3).

- 35 La temperatura de reacción es generalmente -30°C a 140°C, preferentemente -10°C a 100°C.

Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo de la clase y cantidad del reactivo de metal que debe utilizarse, el mismo es generalmente 0,5 a 24 horas, preferentemente 1 a 20 horas.

- 40 Cuando G es un grupo amino protegido o un grupo hidroxilo protegido, el compuesto (3-3) puede producirse sometiendo el compuesto (3-2) a desprotección utilizada generalmente en la química de péptidos y similares (por ejemplo, un tratamiento ácido, un tratamiento alcalino, una reducción catalítica y similares), si se desea.

Cuando G es un grupo nitro, compuesto (3-3) puede producirse mediante la reducción del compuesto (3-2) con un agente reductor.

Los ejemplos del agente reductor incluyen metales tal como hierro, zinc, estaño y similares; sulfuros tal como ditonita de sodio y similares; y similares.

- 45 La cantidad del agente reductor que debe utilizarse se determina en forma apropiada dependiendo de la clase del agente reductor. Por ejemplo, la cantidad de metal que debe utilizarse es generalmente 1 a 20 mol, preferentemente 1 a 5 mol, por 1 mol del compuesto (3-2), y la cantidad de sulfuro que debe utilizarse es generalmente 1 a 20 mol, preferentemente 1 a 5 mol, por 1 mol del compuesto (3-2).

- 50 Esta reacción de reducción también puede llevarse a cabo por reacción de hidrogenación. En este caso, por ejemplo, se utiliza un catalizador tal como carbono de paladio, negro de paladio, dióxido de platino, níquel Raney, cobalto Raney, tricloruro de hierro y similares.

La cantidad de catalizador que debe utilizarse es generalmente 5 a 1000 % en peso, preferentemente aproximadamente 10 a 300 % en peso, con respecto al compuesto (3-2).

5 La reacción de hidrogenación también puede llevarse a cabo utilizando hidrógeno gaseoso o diversas fuentes de hidrógeno. Los ejemplos de fuente de hidrógeno incluyen ácido fórmico, formato de amonio, formato de trietilamonio, fosfinato de sodio, hidrazina y similares.

La cantidad de fuente de hidrógeno que debe utilizarse es generalmente 1 a 100 mol, preferentemente 1 a 5 mol, por 1 mol del compuesto (3-2).

10 La reacción de reducción preferentemente se lleva a cabo en un disolvente inerte a la reacción. El disolvente no es particularmente limitado siempre que la reacción avance, y los ejemplos de los mismos incluyen alcoholes tal como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol terc-butílico y similares; éteres tal como éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos saturados tal como ciclohexano, hexano y similares; amidas tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, hexametilfosforamida y similares; ácidos orgánicos tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico y similares, y similares.
15 Estos disolventes pueden utilizarse en una mezcla en una relación apropiada.

Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo de la clase y cantidad del agente reductor y catalizador que debe utilizarse, el mismo es generalmente 0,5 hora a 100 horas, preferentemente 1 hora a 50 horas.

La temperatura de reacción es generalmente -20 a 120°C, preferentemente 0 a 80°C.

20 El compuesto (II) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (3-3) con el compuesto (19) o compuesto (20).

Cuando E es un grupo hidroxí, esta reacción se lleva a cabo de acuerdo a un procedimiento conocido per se, por ejemplo, el procedimiento que se describe en Synthesis, 1981, página 1, o un procedimiento análogo al mismo. Específicamente, esta reacción generalmente se lleva a cabo en presencia de un compuesto de fósforo orgánico y un agente electrofílico, en un disolvente que no afecta en forma adversa la reacción.

25 Los ejemplos del compuesto de fósforo orgánico incluyen trifenilfosfina, tributilfosfina y similares.

Los ejemplos del agente electrofílico incluyen azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo, azodicarbonildipiperazina y similares.

La cantidad de compuesto de fósforo orgánico y agente electrofílico que debe utilizarse es preferentemente 1 a 5 mol, por 1 mol del compuesto (3-3), respectivamente.

30 La cantidad de compuesto (19) o compuesto (20) que debe utilizarse es generalmente 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 3 mol, por 1 mol del compuesto (3-3).

35 Esta reacción preferentemente se lleva a cabo en un disolvente inerte a la reacción. El disolvente no es particularmente limitado siempre que la reacción avance, y los ejemplos de los mismos incluyen éteres tal como éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano y similares; hidrocarburos halogenados tal como cloroformo, diclorometano y similares; hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno, xileno y similares; amidas tal como N,N-dimetilformamida y similares; sulfóxidos tal como dimetilsulfóxido y similares, y similares. Estos disolventes pueden utilizarse en una mezcla en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es generalmente -50 a 150°C, preferentemente -10 a 100°C.

El tiempo de reacción es generalmente 0,5 a 20 horas, preferentemente 1 a 15 horas.

40 Cuando E es un grupo saliente, esta reacción se lleva a cabo en presencia de una base, de acuerdo a un procedimiento convencional.

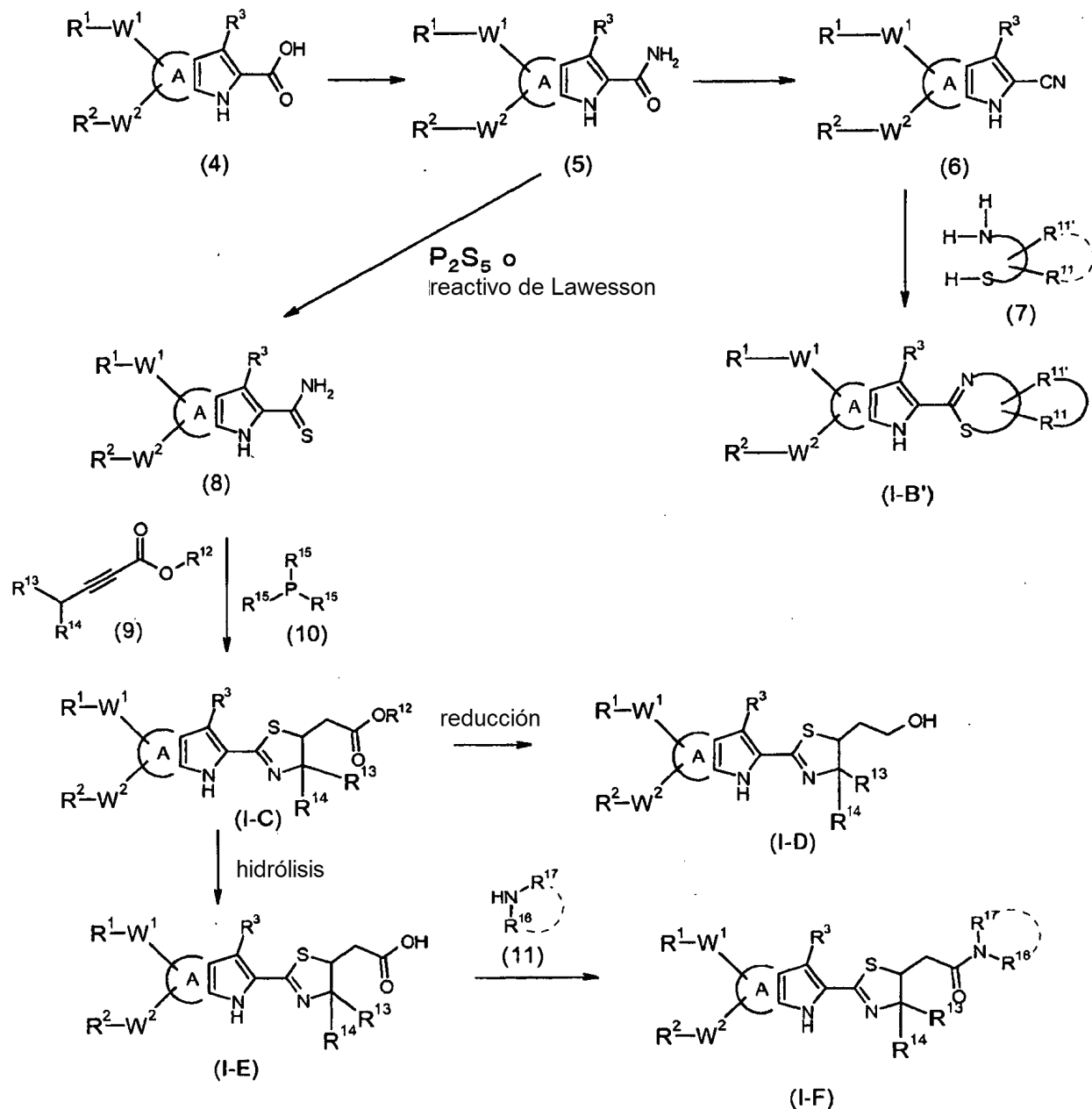
45 Los ejemplos de base incluyen bases inorgánicas tal como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares; aminas tal como piridina, trietilamina, N,N-dimetilanilina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno y similares; hidruros de metal tal como hidruro de potasio, hidruro de sodio y similares; alcóxidos de metales alcalinos tal como metóxido de sodio, etóxido, terc-butóxido de potasio y similares; alquillitios tal como n-butillitio, terc-butillitio, metillitio y similares, y similares.

La cantidad de que debe utilizarse es preferentemente 1 a 5 mol, por 1 mol del compuesto (3-3).

La cantidad del compuesto (19) o compuesto (20) que debe utilizarse es generalmente 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 3 mol, por 1 mol del compuesto (3-3).

- Esta reacción preferentemente se lleva a cabo en un disolvente inerte a la reacción. El disolvente no es particularmente limitado siempre que la reacción avance, y los ejemplos de los mismos incluyen hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno, xileno y similares; éteres tal como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico y similares; cetonas tal como acetona, 2-butanona y similares; hidrocarburos halogenados tal como cloroformo, diclorometano y similares; amidas tal como N,N-dimetilformamida y similares; sulfóxidos tal como dimetilsulfóxido y similares, y similares. Estos disolventes pueden utilizarse en una mezcla en una relación apropiada.
- 5 La temperatura de reacción es generalmente -50 a 150°C, preferentemente -10 a 100°C.
- El tiempo de reacción es generalmente 0,5 a 20 horas, preferentemente 1 a 15 horas.
- El compuesto (II) también puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (3-3) con un agente alquilante.
- 10 Los ejemplos del agente alquilante incluyen análogos de diazometano tal como diazometano, trimetilsilildiazometano y similares; sulfato de dialquilo tal como sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo y similares, y similares.
- La cantidad de agente alquilante que debe utilizarse es preferentemente 1 a 5 mol, por 1 mol del compuesto (3-3).
- 15 Esta reacción preferentemente se lleva a cabo en un disolvente inerte a la reacción. El disolvente no es particularmente limitado siempre que la reacción avance, y los ejemplos de los mismos incluyen hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno, xileno y similares; éteres tal como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico y similares; cetonas tal como acetona, 2-butanona y similares; nitrilos tal como acetonitrilo, propionitrilo y similares; hidrocarburos halogenados tal como cloroformo, diclorometano y similares; amidas tal como N,N-dimetilformamida y similares; sulfóxidos tal como dimetilsulfóxido y similares; agua y similares. Estos disolventes pueden utilizarse en una mezcla en una relación apropiada.
- 20 Cuando se utiliza un sulfato de dialquilo o similar, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base. Los ejemplos de base incluyen bases inorgánicas tal como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato hidrógeno de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares; aminas tal como piridina, trietilamina, N,N-dimetilanilina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno y similares; hidruros de metal tal como hidruro de potasio, hidruro de sodio y similares; alcóxidos de metales alcalinos tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y similares; alquillitios tal como n-butillitio, terc-butillitio, metillitio y similares, y similares.
- 25 La cantidad de base que debe utilizarse es preferentemente 1 a 5 mol, por 1 mol del compuesto (3-3).
- La temperatura de reacción es generalmente -50 a 150°C, preferentemente -10 a 120°C.
- El tiempo de reacción es generalmente 0,5 a 100 horas, preferentemente 1 a 60 horas.
- 30 El compuesto (1) utilizado como material de partida para esta reacción puede producirse de acuerdo al procedimiento que se muestra en el Esquema de Reacción 8 mencionado más abajo, un procedimiento conocido per se o un procedimiento análogo al mismo.
- El compuesto (3-1), compuesto (19) y compuesto (20) utilizados como materiales de partida para esta reacción pueden producirse de acuerdo a un procedimiento conocido per se o un procedimiento análogo al mismo.

Esquema de Reacción 3



en el que R^{11} , $\text{R}^{11'}$, R^{13} y R^{14} son independientemente un átomo de hidrógeno, o el "sustituyente" mencionado más arriba para el anillo B; R^{12} es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido; R^{15} es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o un grupo arilo opcionalmente sustituido; R^{16} y R^{17} son independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo, y un grupo alcoxi C_{1-6} , o un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_{1-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo, un grupo amino y un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} ; y los otros símbolos son como se define más arriba.

Los ejemplos del "grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido" para R^{12} o R^{15} incluyen aquellos similares al "grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido" para R^2 .

Los ejemplos del "grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido" para R^{12} incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.

El grupo cicloalquilo C_{3-10} mencionado más arriba está opcionalmente condensado con un anillo de benceno para formar un grupo anular fusionado. Los ejemplos del grupo anular fusionado incluyen indanilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, fluorenilo y similares. Además, el grupo cicloalquilo C_{3-10} mencionado más arriba contempla un

grupo hidrocarburo reticulado tal como biciclo[2,2,1]heptilo, biciclo[2,2,2]octilo, biciclo[3,2,1]octilo, biciclo[3,2,2]nonilo, biciclo[3,3,1]nonilo, biciclo[4,2,1]nonilo, biciclo[4,3,1]decilo, adamantilo, norbornanilo y similares, y similares.

El "grupo cicloalquilo C₃₋₁₀" del "grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido" para R¹² opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes en las posiciones sustituibles.

- 5 Los ejemplos del sustituyente incluyen
- (1) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclohexilo);
 - (2) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo, naftilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (a) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,
 - (b) un grupo hidroxilo,
- 10 (c) un grupo alcoxi C₁₋₆, y
- (d) un átomo de halógeno;
 - (3) un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, tienilo, furilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, tiazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, quinolilo, indolilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (a) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,
 - (b) un grupo hidroxilo,
 - (c) un grupo alcoxi C₁₋₆, y
 - (d) un átomo de halógeno;
- 15 (4) un grupo heterociclo no aromático (por ejemplo, tetrahidrofurilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, dioxolilo, dioxolanilo, 1,3-dihidro-2-benzofuranilo, tiazolidinilo, tiazolinilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (a) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,
 - (b) un grupo hidroxilo,
 - (c) un grupo alcoxi C₁₋₆,
- 20 (d) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo,
- (e) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆,
 - (f) un grupo oxo, y
 - (g) un átomo de halógeno;
 - (5) un grupo amino opcionalmente mono o disustituido por sustituyente/s seleccionados de
 - (a) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo y un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilo),
 - (b) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo,
 - (c) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo),
 - (d) un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, benzoilo),
- 25 (e) un grupo aralquil C₇₋₁₃-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo, fenetilcarbonilo),
- (f) un grupo carbamoilo opcionalmente mono o disustituido por sustituyente/s seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo) y un grupo aralquilo C₇₋₁₃ (por ejemplo, bencilo),
 - (g) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, isopropilsulfonilo),
- 30 (h) un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, bencenosulfonilo, 1-naphthalenesulfonilo, 2-naphthalenesulfonilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆,
- (i) un grupo aralquilsulfonilo C₇₋₁₃ (por ejemplo, bencilsulfonilo)
- 35
- 40

- (j) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (por ejemplo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo y un grupo alquilo C₁₋₆,
- (k) un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, triazolilo), y
- 5 (l) un grupo heterociclo no aromático (por ejemplo, tetrahidrotiopirano, 1-oxidotetrahidrotiopirano, 1,1-dioxidotetrahidrotiopirano);
- (6) un grupo amidino;
- (7) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno;
- (8) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno;
- 10 (9) un grupo heterociclil-carbonilo aromático (por ejemplo, tienilcarbonilo, indolilcarbonilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos amino [los grupos amino están cada uno opcionalmente mono o disustituido por sustituyente/s seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ y un grupo heterociclil-sulfonilo aromático (por ejemplo, tienilsulfonilo)];
- (10) un grupo heterociclil-carbonilo no aromático (por ejemplo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, tiomorfolinilcarbonilo, 1-oxidotiomorfolinilcarbonilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, azetidilcarbonilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 15 (a) un grupo hidroxilo,
- (b) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos hidroxilo,
- (c) un átomo de halógeno,
- (d) un grupo carboxilo,
- (e) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo,
- 20 (f) un grupo amino, y
- (g) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆;
- (11) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno;
- (12) un grupo carbamoilo opcionalmente mono o disustituido por sustituyente/s seleccionados de
- 25 (a) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilo) y un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, furilo),
- (b) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo),
- (c) un grupo aralquilo C₇₋₁₃ (por ejemplo, bencilo),
- 30 (d) un grupo alcoxi C₁₋₆,
- (e) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (por ejemplo, ciclopropilo),
- (f) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilo),
- (g) un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, triazolilo, tetrazolilo), y
- (h) un grupo heterociclo no aromático (por ejemplo, tetrahidropirano);
- 35 (13) un grupo tiocarbamoilo opcionalmente mono o disustituido por grupo/s alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido/s por 1 a 3 átomos de halógeno;
- (14) un grupo sulfamoilo opcionalmente mono o disustituido por grupo/s alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido/s por 1 a 3 átomos de halógeno;
- (15) un grupo carboxilo;
- 40 (16) un grupo hidroxilo;
- (17) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno,
 - (b) un grupo carboxi,
 - (c) un grupo alcoxi C₁₋₆, y
 - (d) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo;
- 5 (18) un grupo alqueniiloxi C₂₋₆ (por ejemplo, eteniloxi) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno;
- (19) un grupo cicloalquiloxi C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclohexiloxi) ;
- (20) un grupo aralquiloxi C₇₋₁₃ (por ejemplo, benciloxi) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno;
- (21) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, feniloxi, naftiloxi);
- (22) un grupo alquil C₁₋₆-carboniloxi (por ejemplo, acetiloxi, terc-butilcarboniloxi);
- 10 (23) un grupo mercapto;
- (24) un grupo alquiltio C₁₋₆ (por ejemplo, metiltio, etiltio) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo de halógeno,
 - (b) un grupo arilo C₆₋₁₄, y
- 15 (c) un grupo carboxi;
- (25) un grupo ariltio C₆₋₁₄ (por ejemplo, feniltio, naftiltio);
- (26) un grupo heterociclil-tio aromático (por ejemplo, tetrazoliltio) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆;
- (27) un grupo sulfo;
- 20 (28) un grupo ciano;
- (29) un grupo azido;
- (30) un grupo nitro;
- (31) un grupo nitroso;
- (32) un átomo de halógeno;
- 25 (33) un grupo alquil sulfínico C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfínico);
- (34) un grupo cicloalquil C₃₋₁₀-alquiloxi C₁₋₆ (por ejemplo, ciclopropilmetiloxi);
- (35) un grupo alquilenodioxi C₁₋₃;
- (36) un grupo heterociclil-carboniltio aromático (por ejemplo, indolilcarboniltio) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos amino [los grupos amino están cada uno opcionalmente mono o disustituidos por sustituyente/s seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ y un grupo heterociclil-sulfonilo aromático (por ejemplo, tienilsulfonilo)];
- 30 (37) un grupo formilo;
- (38) un grupo heterociclil-oxi aromático (por ejemplo, pirimidiloxi, piraziniloxi);
- (39) un grupo alquilsulfoniloxi C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfoniloxi);
- (40) un grupo alqueniil C₂₋₆-carbonilo (por ejemplo, vinilcarbonilo);
- 35 (41) un grupo heterociclil-carboniloxi no aromático (por ejemplo, morfolinilcarboniloxi) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆;
- (42) un grupo di-terc-butilfenilsililoxi;
- (43) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo de halógeno,

- (b) un grupo carboxi,
- (c) un grupo hidroxilo,
- (d) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo carboxi y un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo,
- 5 (e) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo,
- (f) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo,
- (g) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, acetiloxi, terc-butilcarbonilo),
- (h) un grupo carbamoilo opcionalmente mono o disustituido por sustituyente/s seleccionados de
- 10 (i) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo carboxi, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo amino y un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆,
- (ii) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo carboxi, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo amino y un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆,
- (iii) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo carboxi, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo y un grupo amino, y
- 15 (iv) un grupo amino opcionalmente mono o disustituido por sustituyente/s seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo carboxi, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo y un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆,
- (i) un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, tienilo, tetrazolilo, imidazolilo, furilo, piridilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆,
- 20 (j) un grupo heterociclo no aromático (por ejemplo, tetrahidrofuranoilo, piperidino, piperazinilo, morfolinilo, dihidrooxadiazolilo, hexahidropirazinooxazinilo (por ejemplo, hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazinilo), tiomorfolinilo, 1-oxidotiomorfolinilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo y un grupo oxo,
- (k) un grupo amino opcionalmente mono o disustituido por sustituyente/s seleccionados de
- 25 (i) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo heterociclo no aromático (por ejemplo, morfolinilo), un grupo alcoxi C₁₋₆ y un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, y
- (ii) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclohexilo),
- (l) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos carboxi,
- (m) un grupo alquiltio C₁₋₆ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo carboxi, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo hidroxilo y un grupo carbamoilo,
- 30 (n) un grupo fosfeno opcionalmente mono o disustituido por grupo/s alquilo C₁₋₆,
- (o) un grupo heterocíclico-carbonilo no aromático (por ejemplo, morfolinilcarbonilo),
- (p) un grupo heterocíclico-carbonilo aromático (por ejemplo, tienilcarbonilo, indolilcarbonilo);
- (q) un grupo ciano, y
- 35 (r) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo carboxi y un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo;
- (44) un grupo alqueno C₂₋₆ (por ejemplo, eluegilo, 1-propenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo de halógeno,
- 40 (b) un grupo carboxi,
- (c) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, y
- (d) un grupo carbamoilo;
- (45) un grupo aralquilo C₇₋₁₃ (por ejemplo, bencilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (a) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,
- (b) un grupo hidroxilo,
- (c) un grupo alcoxi C₁₋₆, y
- (d) un átomo de halógeno;

5 y similares. Cuando se utilizan dos o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Los ejemplos del "grupo arilo opcionalmente sustituido C₆₋₁₄" para R¹⁵ incluyen aquellos similares al "grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido" para R¹.

El compuesto (I-B') puede producirse utilizando el compuesto (4) en tres etapas.

En la primera etapa, el compuesto (5) puede producirse sometiendo el compuesto (4) a una reacción de amidación.

10 Esta reacción se lleva a cabo de acuerdo a un procedimiento conocido per se, por ejemplo, (A) un procedimiento para someter el compuesto (4) o una sal del mismo y amoníaco o una sal del mismo a condensación directamente con un agente de condensación (por ejemplo, dicitohexilcarbodiimida), o (B) un procedimiento para hacer reaccionar apropiadamente un derivado reactivo del grupo carboxi del compuesto (4) o una sal del mismo con amoníaco o una sal del mismo, y similares.

15 Los ejemplos del derivado reactivo del grupo carboxi del compuesto (4) incluyen

1) un haluro de ácido;

2) una azida de ácido;

20 3) un anhídrido de ácido mixto con un ácido (por ejemplo, fosfatos sustituidos tal como dialquifosfato, fenilfosfato, difenilfosfato, dibencilfosfato, fosfato halogenado y similares; ácido de dialquifosforoso; ácido sulforoso; ácido tiosulfúrico; ácido sulfúrico; ácidos sulfónicos tal como ácido metanosulfónico y similares; ácidos carboxílicos alifáticos tal como ácido fórmico, v acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido pivalico, ácido pentanoico, ácido isopentanoico, ácido tricloroacético y similares; ácidos carboxílicos aromáticos tal como ácido benzoico y similares);

4) un anhídrido de ácido simétrico;

25 5) una amida activada con imidazol, imidazo 4-sustituido, dimetilpirazol, triazol o tetrazol;

6) un éster activado tal como éster cianometílico, éster metoximetílico, éster dimetiliminometílico, éster vinílico, éster propargílico, éster p-nitrofenílico, éster tricloro fenílico, éster pentaclorofenílico, éster mesilfenílico, éster fenilazofenílico, feniltioester, éster p-nitrofenílico, éster p-cresílico, tioéster carboximetílico, éster piranílico, éster piridílico, éster piperidílico, éster de 8-quinoliltio y similares;

30 7) un éster con un compuesto N-hidroxi (por ejemplo, N,N-dimetilhidroxiamina, 1-hidroxi-2-(1H)-piridona, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxiphthalimida, 1-hidroxi-1H-benzotriazol);

y similares. Estos derivados reactivos se determinan apropiadamente de acuerdo a la clase del compuesto (4) que debe utilizarse.

35 Los ejemplos preferentes del sal de compuesto (4) o un derivado reactivo del grupo carboxi incluyen sales con una base, tal como sales de metales alcalinos (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio y similares), sales de metales alcalinos térreos (por ejemplo, sal de calcio, sal de magnesio y similares), sales de amonio, sal de base orgánica (por ejemplo, sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de dicitohexilamina, sal de N,N-dibenciletilenodiamina y similares) y similares.

40 Los ejemplos de amoníaco o una sal del mismo incluyen amoníaco acuoso, acetato de amonio, cloruro de amonio, complejo de 1-hidroxibenzotriazol amoníaco y similares.

Cuando se utiliza un haluro de ácido como un derivado reactivo del grupo carboxi, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, en un disolvente que no afecta en forma adversa la reacción.

45 Los ejemplos de base incluyen metales alcalinos tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares; hidróxidos de metales alcalinos térreos tal como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio y similares; carbonatos de metales alcalinos tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares; carbonatos hidrógeno de metales alcalinos tal como carbonato hidrógeno de sodio, carbonato hidrógeno de potasio y similares; alcóxidos C₁₋₆ de metales alcalinos tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y similares; bases orgánicas tal como trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, picolina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]-5-noneno, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano, 1,8-

diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno y similares; amidas de litio tal como metililitio, n-butillitio, sec-butillitio y similares, y similares.

La cantidad de base que debe utilizarse es generalmente 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 3 mol, por 1 mol del compuesto (4).

- 5 Los ejemplos del disolvente que no afecta en forma adversa la reacción incluyen hidrocarburos halogenados tal como cloroformo, diclorometano y similares; hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno y similares; éteres tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico y similares; acetato de etilo, agua y similares. Estos disolventes pueden utilizarse en una mezcla en una relación apropiada.

- 10 La cantidad de amoníaco o una sal del mismo que debe utilizarse es generalmente 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 5 mol, por 1 mol del compuesto (4).

La temperatura de reacción es generalmente -30°C a 100°C, preferentemente 0°C a 50°C.

El tiempo de reacción es generalmente 0,5 a 20 horas, preferentemente 1 a 15 horas.

- 15 Cuando se utiliza un anhídrido de ácido mixto como derivado reactivo del grupo carboxi, la reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto (4) con un clorocarbonato (por ejemplo, clorocarbonato de metilo, clorocarbonato de etilo, clorocarbonato de isobutilo, etc.) en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilanilina, carbonato hidrógeno de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc.), en un disolvente que no afecta en forma adversa la reacción, y luego haciendo reaccionar el compuesto resultante con un amoníaco o una sal del mismo.

- 20 La cantidad de clorocarbonato que debe utilizarse es generalmente 1 a 5 mol, preferentemente 1 a 3 mol, por 1 mol del compuesto (4).

La cantidad de base que debe utilizarse es generalmente 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 3 mol, por 1 mol del compuesto (4).

La cantidad de amoníaco o una sal del mismo que debe utilizarse es generalmente 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 5 mol, por 1 mol del compuesto (4).

- 25 Los ejemplos del disolvente que no afecta en forma adversa la reacción incluyen hidrocarburos halogenados tal como cloroformo, diclorometano y similares; hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno y similares; éteres tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico y similares; acetato de etilo, agua y similares. Estos disolventes pueden utilizarse en una mezcla en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es generalmente -30°C a 100°C.

- 30 El tiempo de reacción es generalmente 0,5 a 20 horas.

- 35 Cuando se utiliza el compuesto (4) en forma de un ácido libre o una sal del mismo, la reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte a la reacción, en presencia de un agente de condensación convencional tal como a carbodiimida (por ejemplo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-morfolinoetilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-(4-dietilaminociclohexil)carbodiimida, N,N'-dietilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida, N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y similares), N,N'-carbonilbis(2-metilimidazol), un fosfato de trialquilo, un polifosfato (por ejemplo, polifosfato de etilo, polifosfato de isopropilo y similares), oxiclورو de fósforo, difenilfosforilazida, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, un haloformato de alquilo inferior (por ejemplo, cloroformato de etilo, cloroformato de isopropilo y similares), trifenilfosfina, N-hidroxibenzotriazol, 1-(p-clorobencenosulfonilo)-6-cloro-1H-benzotriazol, reactivo de Vilsmeier (preparado por la reacción de N,N'-dimetilformamida y cloruro de tionilo, fosgen, cloroformato de triclorometilo, oxiclورو de fósforo o similar), y similares.

La cantidad de agente de condensación que debe utilizarse es generalmente 1 a 5 mol, preferentemente 1 a 3 mol, por 1 mol del compuesto (4).

La cantidad de amoníaco o una sal del mismo que debe utilizarse es generalmente 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 5 mol, por 1 mol del compuesto (4).

- 45 Esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base, si se desea. Los ejemplos de base incluyen trietilamina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilanilina, carbonato hidrógeno de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares.

La cantidad de base que debe utilizarse es generalmente 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 3 mol, por 1 mol del compuesto (4).

- 50 Los ejemplos del disolvente que no afecta en forma adversa la reacción incluyen hidrocarburos halogenados tal como cloroformo, diclorometano y similares; hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno y similares; éteres

ES 2 476 265 T3

tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico y similares; acetato de etilo, agua y similares. Estos disolventes pueden utilizarse en una mezcla en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es generalmente -30°C a 100°C, preferentemente 0°C a 60°C. El tiempo de reacción es generalmente 0,5 a 20 horas, preferentemente 1 a 15 horas.

- 5 Cuando se utiliza una azida de ácido, un anhídrido de ácido simétrico, una amida activada, un éster activado, un éster con el compuesto N-hidroxi, o similar como derivado reactivo del grupo carboxi, la reacción puede llevarse a cabo de acuerdo a un procedimiento conocido per se.

10 El compuesto (4) utilizado como material de partida para esta reacción puede producirse de acuerdo al procedimiento que se muestra en el mencionado más abajo Esquema de Reacción 6, o un procedimiento análogo al mismo.

En la segunda etapa, el compuesto (6) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (5) con un agente deshidratante.

15 Los ejemplos del agente deshidratante incluyen anhídrido acético, anhídrido trifluoroacético, pentóxido de difósforo, pentacloruro de fósforo, oxiclorigenato de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, 1,3-diciclohexilcarbodiimida, cloruro cianúrico y similares.

Esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base, si se desea. Los ejemplos de base incluyen bases orgánicas tal como trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina y similares; bases inorgánicas tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares, y similares.

20 Esta reacción se lleva a cabo sin disolvente o en un disolvente inerte a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos halogenados tal como cloroformo, diclorometano y similares; hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno y similares; éteres tal como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico y similares; ésteres tal como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de n-butilo, acetato de terc-butilo y similares; amidas tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares; sulfóxidos tal como dimetilsulfóxido y similares, y similares. Estos disolventes pueden utilizarse en una mezcla en una relación apropiada.

25 La cantidad de agente deshidratante y base que debe utilizarse es generalmente 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 3 mol, por 1 mol del compuesto (5), respectivamente.

La temperatura de reacción es generalmente -30°C a 120°C, preferentemente -10°C a 100°C. El tiempo de reacción es generalmente 0,5 a 20 horas, preferentemente 1 a 15 horas.

En la tercera etapa, el compuesto (I-B') puede producirse a partir del compuesto (6).

30 Esta reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto (6) con el compuesto (7), de acuerdo al procedimiento que se describe en Eur. J. Med. Chem., 1993, volumen 28, página 29.

35 Esta reacción se lleva a cabo sin un disolvente o en un disolvente inerte a la reacción. El disolvente no es particularmente limitado siempre que la reacción avance, y los ejemplos de los mismos incluyen alcoholes tal como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol terc-butílico y similares; éteres tal como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter terc-butílico, éter diisopropílico, 1,2-dimetoxietano y similares; ésteres tal como formato de etilo, acetato de etilo, acetato de n-butilo y similares; hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetileno y similares; hidrocarburos tal como n-hexano, benceno, tolueno y similares; nitrilos tal como acetonitrilo, propionitrilo y similares, y similares. Estos disolventes pueden utilizarse en una mezcla en una relación apropiada.

40 Esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de un ácido, si se desea. Los ejemplos del ácido incluyen ácidos de minerales tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares; ácidos de Lewis tal como trihaluro de boro (por ejemplo, tricloruro de boro, trifluoruro de boro), tetrahaluro de titanio (por ejemplo, tetracloruro de titanio, tetrabromuro de titanio), haluro de aluminio (por ejemplo, cloruro de aluminio, bromuro de aluminio) y similares; ácidos orgánicos tal como ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético y similares, y similares.

45 La cantidad del compuesto (7) y el ácido que debe utilizarse es generalmente 0,1 a 10 mol, preferentemente 1 a 3 mol, por 1 mol del compuesto (6), respectivamente.

La temperatura de reacción es generalmente -30°C a 120°C, preferentemente 0°C a 100°C. El tiempo de reacción es generalmente 0,5 a 20 horas, preferentemente 1 a 15 horas.

50 El compuesto (7) utilizado como material de partida para esta reacción puede producirse de acuerdo a un procedimiento conocido per se o un procedimiento análogo al mismo.

El compuesto (I-C) puede producirse utilizando compuesto (5) en dos etapas.

En la primera etapa, el compuesto (8) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (5) con pentafluoruro de difosforo o reactivo de Lawesson.

5 Esta reacción se lleva a cabo sin un disolvente o en un disolvente inerte a la reacción. El disolvente no es particularmente limitado siempre que la reacción avance, y los ejemplos de los mismos incluyen éteres tal como éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos saturados tal como ciclohexano, hexano y similares; hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetileno y similares; bases tal como piridina, N,N-dimetilanilina, y similares, y similares. Estos disolventes pueden utilizarse en una mezcla en una relación apropiada.

10 La cantidad de pentasulfuro de difosforo o reactivo de Lawesson que debe utilizarse es generalmente 0,5 a 10 mol, preferentemente 0,5 a 3 mol, por 1 mol del compuesto (5).

La temperatura de reacción es generalmente -30°C a 140°C, preferentemente -10°C a 120°C. El tiempo de reacción es generalmente 0,5 a 20 horas, preferentemente 1 a 15 horas.

15 En la segunda etapa, el compuesto (I-C) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (8) con el compuesto (9) en presencia del compuesto (10). Esta reacción se lleva a cabo de acuerdo al procedimiento que se describe en J. Org. Chem., 2002, vol. 67, página 4595.

20 Esta reacción se lleva a cabo sin un disolvente o en un disolvente inerte a la reacción. El disolvente no es particularmente limitado siempre que la reacción avance, y los ejemplos de los mismos incluyen éteres tal como éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos saturados tal como ciclohexano, hexano y similares; hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetileno y similares, y similares. Estos disolventes pueden utilizarse en una mezcla en una relación apropiada.

La cantidad de compuesto (9) que debe utilizarse es generalmente 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 4 mol, por 1 mol del compuesto (8).

25 La cantidad de compuesto (10) que debe utilizarse es generalmente 0,1 a 10 mol, preferentemente 0,1 a 4 mol, por 1 mol del compuesto (8).

La temperatura de reacción es generalmente -30°C a 140°C, preferentemente -10°C a 120°C. El tiempo de reacción es generalmente 0,5 a 20 horas, preferentemente 1 a 15 horas.

30 Los compuestos (9) y (10) utilizados como materiales de partida para esta reacción pueden producirse de acuerdo a un procedimiento conocido per se o un procedimiento análogo al mismo.

El compuesto (I-D) puede producirse sometiendo el compuesto (I-C) a una reacción de reducción.

35 Los ejemplos del agente reductor utilizado para esta reacción incluyen hidruros de metal tal como hidruro de aluminio, diisobutilhidruro de aluminio, hidruro de tributilestaño y similares; compuestos del complejo de hidrógeno metal tal como hidruro de aluminio litio, borohidruro de sodio, borohidruro de litio, borohidruro de calcio y similares; complejos de borano tal como complejo de boranotetrahidrofurano, complejo de sulfuro de borano-dimetilo y similares; alquilboranos tal como thexilborano, disiamilborano y similares; diborano y similares.

40 La cantidad de agente reductor que debe utilizarse se determina en forma apropiada dependiendo de la clase del agente reductor. Por ejemplo, la cantidad del hidruro de metal o compuesto del complejo de hidrógeno metal que debe utilizarse es 0,25 a 10 mol, preferentemente 0,5 a 5 mol, por 1 mol del compuesto (I-C), y la cantidad del complejo de borano, alquilborano o diborano que debe utilizarse es 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 5 mol, por 1 mol del compuesto (I-C).

45 La reacción de reducción se lleva a cabo en forma ventajosa en un disolvente inerte a la reacción. El disolvente no es particularmente limitado siempre que la reacción avance, y los ejemplos de los mismos incluyen alcoholes tal como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol terc-butílico y similares; éteres tal como éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos saturados tal como ciclohexano, hexano y similares; amidas tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica y similares; ácidos orgánicos tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico y similares, y similares. Estos disolventes pueden utilizarse en una mezcla en una relación apropiada.

50 Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo de la clase y cantidad del agente reductor que debe utilizarse, el mismo es generalmente 0,5 hora a 100 horas, preferentemente 1 hora a 50 horas. La temperatura de reacción es generalmente -20 a 120°C, preferentemente 0 a 80°C.

El compuesto (I-E) puede producirse sometiendo el compuesto (I-C) a una hidrólisis. La hidrólisis se lleva a cabo utilizando un ácido o una base de acuerdo a un procedimiento convencional.

Los ejemplos del ácido incluyen mineral ácidos tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares; ácidos de Lewis tal como tricloruro de boro, tribromuro de boro, tricloruro de aluminio, tribromuro de aluminio y similares; ácidos orgánicos tal como ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico y similares, y similares. El ácido de Lewis puede utilizarse en combinación con un tiol (por ejemplo, etanotiol) o un sulfuro (por ejemplo, dimetilsulfuro).

5 Los ejemplos de base incluyen hidróxidos de metales alcalinos tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario y similares; carbonatos de metales alcalinos tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares; alcóxidos C₁₋₆ de metales alcalinos tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y similares; bases orgánicas tal como trietilamina, imidazol, formamidina y similares, y similares.

10 La cantidad de ácido o base que debe utilizarse es generalmente aproximadamente 0,5 a 10 mol, preferentemente aproximadamente 0,5 a 6 mol, por 1 mol del compuesto (I-C).

15 La hidrólisis se lleva a cabo sin un disolvente o en un disolvente inerte a la reacción. El disolvente no es particularmente limitado siempre que la reacción avance, y los ejemplos de los mismos incluyen alcoholes tal como metanol, etanol, propanol y similares; hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos saturados tal como ciclohexano, hexano y similares; ácidos orgánicos tal como ácido fórmico, ácido acético y similares; éteres tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; amidas tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares; hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares; nitrilos tal como acetonitrilo, propionitrilo y similares; cetonas tal como acetona, metil etil cetona y similares; sulfóxidos tal como sulfóxido de dimetilo y similares; agua y similares.
20 Estos disolventes pueden utilizarse en una mezcla en una relación apropiada.

El tiempo de reacción es generalmente 10 min. a 60 horas, preferentemente 10 min. a 12 horas. La temperatura de reacción es generalmente -10 a 200°C, preferentemente 0 a 120°C.

El compuesto (I-F) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (I-E) o un derivado reactivo del grupo carboxi o una sal del mismo con el compuesto (11).

25 Los ejemplos del derivado reactivo del grupo carboxi del compuesto (I-E) incluyen aquellos ejemplificados en la reacción para producir el compuesto (5) a partir del compuesto (4) en el Esquema de Reacción 3.

Esta reacción se lleva a cabo de la misma manera que en la reacción para producir el compuesto (5) a partir del compuesto (4) en el Esquema de Reacción 3.

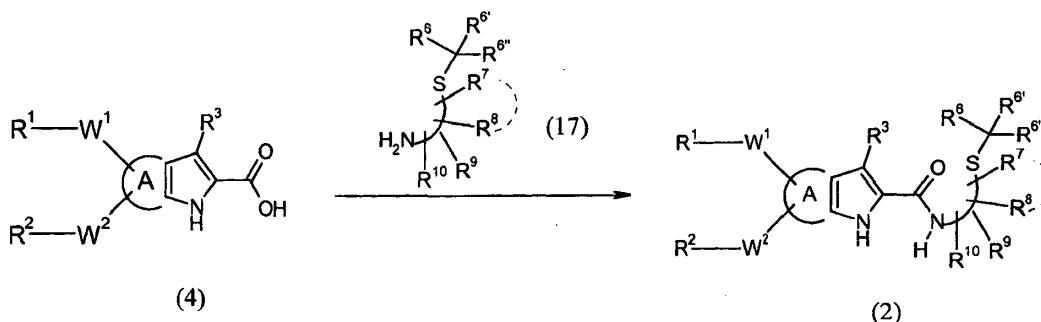
30 La cantidad de compuesto (11) que debe utilizarse es generalmente 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 5 mol, por 1 mol del compuesto (I-E)

La temperatura de reacción es generalmente -30°C a 100°C, preferentemente 0°C a 80°C. El tiempo de reacción es generalmente 0,5 a 20 horas, preferentemente 1 a 15 horas.

El compuesto (11) como material de partida para esta reacción puede producirse de acuerdo a un procedimiento conocido per se o un procedimiento análogo al mismo.

35 El compuesto (2) puede producirse, por ejemplo, de acuerdo al siguiente procedimiento.

Esquema de Reacción 5



en la que cada símbolo es como se define más arriba.

40 El compuesto (2) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (4) o un derivado reactivo del grupo carboxi o una sal del mismo con el compuesto (17).

Los ejemplos del derivado reactivo del grupo carboxi compuesto (4) o una sal del mismo incluyen aquellos ejemplificados en la reacción para producir el compuesto (5) a partir del compuesto (4) en el Esquema de Reacción 3.

5 Esta reacción se lleva a cabo de la misma manera que en la reacción para producir el compuesto (5) a partir del compuesto (4) en el Esquema de Reacción 3. Esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base, si se desea.

La cantidad de compuesto (17) que debe utilizarse es generalmente 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 3 mol, por 1 mol del compuesto (4).

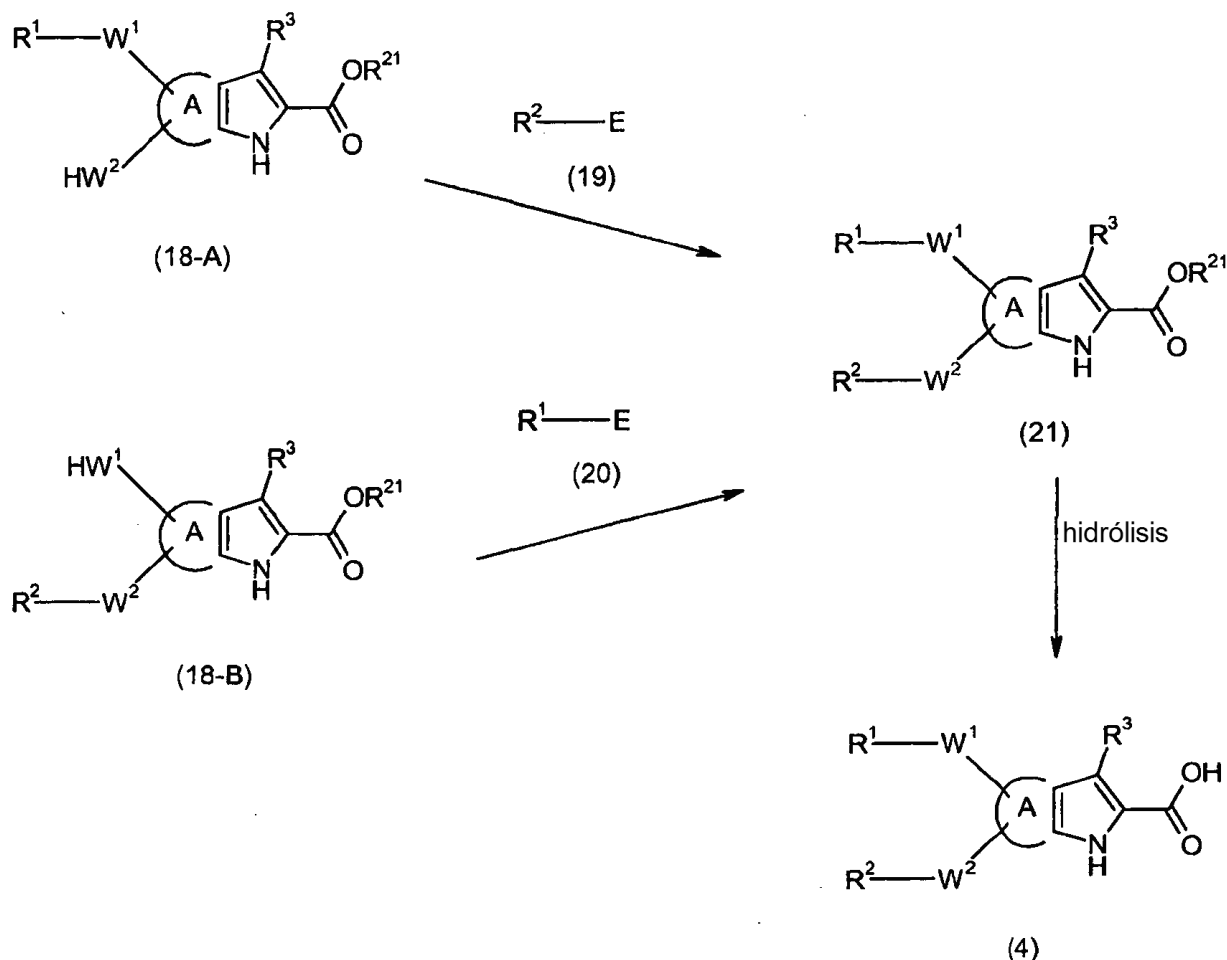
10 La cantidad de base que debe utilizarse es generalmente 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 3 mol, por 1 mol del compuesto (4).

La temperatura de reacción es generalmente -30°C a 100°C, preferentemente 0°C a 80°C. El tiempo de reacción es generalmente 0,5 a 20 horas, preferentemente 1 a 15 horas.

El compuesto (17) como material de partida para esta reacción puede producirse de acuerdo a un procedimiento conocido per se o un procedimiento análogo al mismo.

15 El compuesto (4) puede producirse, por ejemplo, de acuerdo al siguiente procedimiento.

Esquema de Reacción 6



en el que R^{21} es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; y los otros símbolos son como se define más arriba.

20 Los ejemplos del "grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido" para R^{21} incluyen aquellos similares al "grupo alquilo C_{16} opcionalmente sustituido" para R^2 .

El compuesto (4) puede producirse utilizando el compuesto (18-A) o compuesto (18-B) como material de partida en dos etapas.

5 En la primera etapa, el compuesto (21) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (18-A) con el compuesto (19). Alternativamente, el compuesto (21) también puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (18-B) con el compuesto (20). Alternativamente, el compuesto (21) también puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (18-A) o compuesto (18-B) con un agente alquilante. Esta reacción se lleva a cabo de la misma manera que en la reacción para producir el compuesto (I) a partir del compuesto (3-3) en el Esquema de Reacción 2.

En la segunda etapa, el compuesto (4) puede producirse sometiendo el compuesto (21) a hidrólisis.

10 Esta reacción se lleva a cabo de la misma manera que en la reacción para producir el compuesto (I-E) a partir del compuesto (I-C) en el Esquema de Reacción 3.

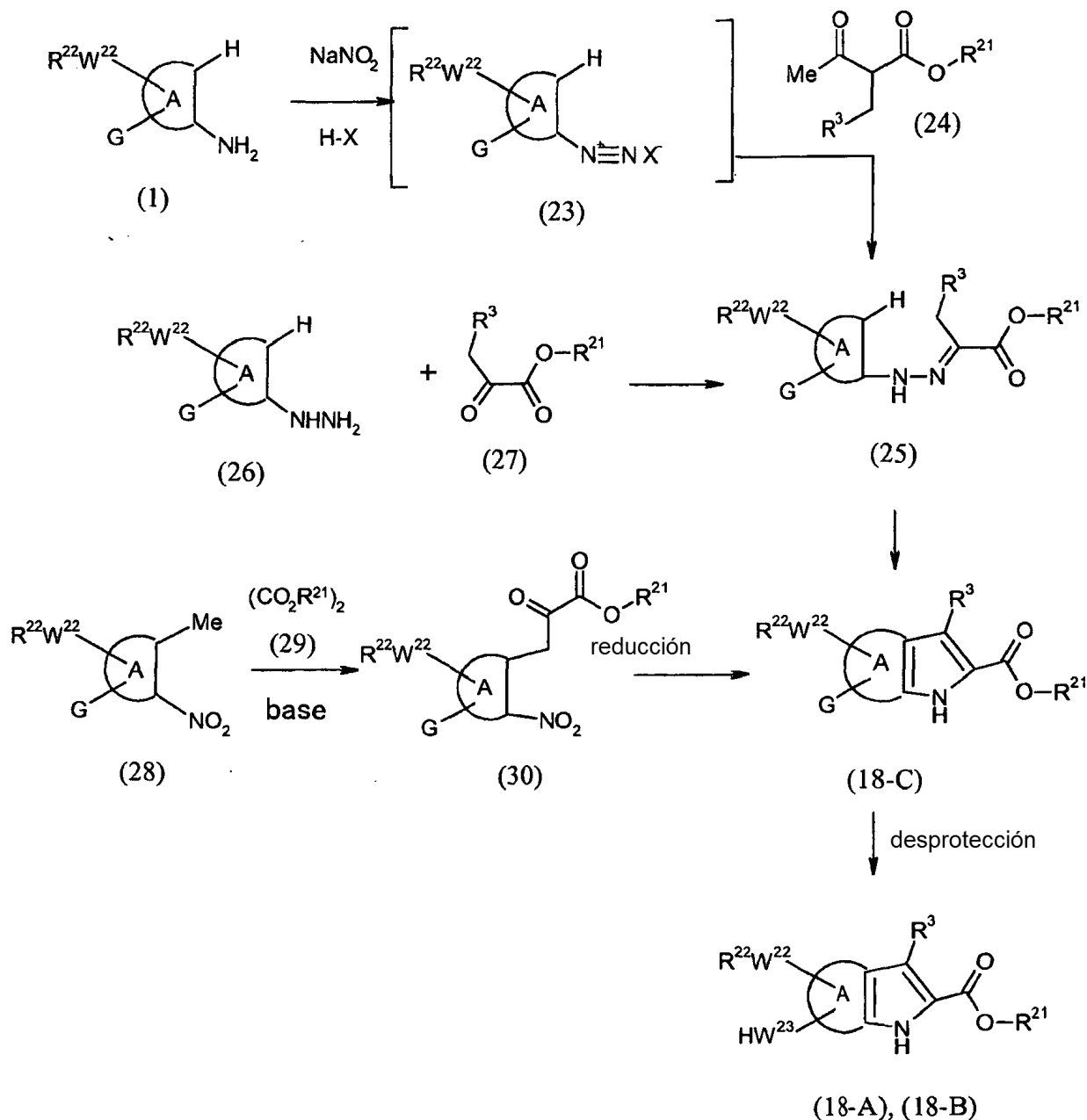
Los compuestos (19) y (20) como materiales de partida para esta reacción pueden producirse de acuerdo a un procedimiento conocido per se o un procedimiento análogo al mismo.

El compuesto (18-A) o compuesto (18-B) como material de partida para esta reacción puede producirse, por ejemplo, de acuerdo al siguiente procedimiento.

15

(Continúa en página siguiente)

Esquema de Reacción 7



en el que H-X es un ácido de mineral tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares, o un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético y similares, y cada símbolo es como se define más arriba.

5 El compuesto (25) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (26) con el compuesto (27).

Esta reacción se lleva a cabo sin un disolvente o en un disolvente inerte a la reacción. El disolvente no es particularmente limitado siempre que la reacción avance, y los ejemplos de los mismos incluyen éteres tal como éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos saturados tal como ciclohexano, hexano y similares; amidas tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, hexametilfosforamida y similares, y similares. Estos disolventes pueden utilizarse en una mezcla en una relación apropiada.

La reacción puede promoverse utilizando un catalizador ácido. Los ejemplos de ácido catalizador incluyen ácidos de mineral tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares; ácidos de Lewis tal como trihaluro de boro (por ejemplo, tricloruro de boro, trifluoruro de boro), un tetrahaluro de titanio (por ejemplo, tetracloruro de titanio, tetrabromuro de titanio), un haluro de aluminio (por ejemplo, cloruro de aluminio, bromuro de aluminio) y similares; ácidos orgánicos tal como ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético y similares, y similares.

La cantidad de compuesto (27) y el catalizador ácido que debe utilizarse es generalmente 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 3 mol, por 1 mol del compuesto (26), respectivamente.

Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo de la clase y cantidad del compuesto (26), compuesto (27) y el catalizador ácido que debe utilizarse, el mismo es generalmente 0,5 hora a 100 horas, preferentemente 1 hora a 50 horas. La temperatura de reacción es generalmente -20 a 120°C, preferentemente 0 a 80°C.

El compuesto (25) también puede producirse sometiendo el compuesto (1) a la reacción de Japp-Klingemann [Org. Reactions, 1959, vol. 10, página 143; J. Chem. Soc., 1927, página 1].

Esta reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto (23) que es producido haciendo reaccionar el compuesto (1) con un ácido (H-X) y nitrito de sodio de acuerdo a un procedimiento conocido per se) con el compuesto (24) en presencia de una base.

Los ejemplos de base incluyen hidróxidos de metales alcalinos tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares; hidróxidos de metales alcalinos térreos tal como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio y similares; carbonatos de metales alcalinos tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares; carbonatos hidrógeno de metales alcalinos tal como carbonato hidrógeno de sodio, carbonato hidrógeno de potasio y similares; bases orgánicas tal como trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, picolina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]-5-noneno, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno y similares, y similares.

Esta reacción preferentemente se lleva a cabo en un disolvente inerte a la reacción. El disolvente no es particularmente limitado siempre que la reacción avance, y los ejemplos de los mismos incluyen alcoholes tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, terc-butanol y similares; éteres tal como 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, éter dietílico, éter difenílico, terc-butil metil éter, éter diisopropílico, 1,2-dimetoxietano y similares; hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetileno, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno y similares; hidrocarburos tal como n-hexano, benceno, tolueno, xileno y similares; amidas tal como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares; nitrilos tal como acetonitrilo, propionitrilo y similares; agua y similares. Estos disolventes pueden utilizarse en una mezcla en una relación apropiada.

La cantidad de compuesto (24) que debe utilizarse es generalmente 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 3 mol, por 1 mol del compuesto (23).

La cantidad de base que debe utilizarse es generalmente 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 3 mol, por 1 mol del compuesto (23).

La cantidad de ácido (H-X) que debe utilizarse es generalmente 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 5 mol, por 1 mol del compuesto (1).

La cantidad de nitrito de sodio que debe utilizarse es generalmente 1 a 5 mol, preferentemente 1 a 3 mol, por 1 mol del compuesto (1).

El tiempo de reacción es generalmente 1 hora a aproximadamente 100 horas, preferentemente 1 hora a 50 horas. La temperatura de reacción es generalmente -20°C a 120°C, preferentemente 0°C a 80°C.

El compuesto (18-C) puede producirse sometiendo el compuesto (25) al procedimiento de Fischer [Berichte, 1883, vol. 16, página 2241].

Esta reacción se lleva a cabo calentando el compuesto (25) con un ácido.

Los ejemplos de ácido incluyen cloruro de zinc, cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido acético, fluoruro de boro, ácido polifosfórico, pentóxido de difósforo, ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico y similares. Estos pueden utilizarse en una mezcla en una relación apropiada.

La cantidad de ácido que debe utilizarse es generalmente 0,1 a 10 mol, preferentemente 0,5 a 3 mol, por 1 mol del compuesto (25).

Esta reacción preferentemente se lleva a cabo sin disolvente o en un disolvente inerte a la reacción. El disolvente no es particularmente limitado siempre que la reacción avance, y los ejemplos de los mismos incluyen aquellos ejemplificados en el procedimiento de producción del compuesto (25).

Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo de la clase y cantidad del ácido que debe utilizarse, el mismo es generalmente 0,5 a 100 horas, preferentemente 1 a 50 horas. La temperatura de reacción es generalmente 0°C a 200°C, preferentemente 50°C a 190°C.

El compuesto (18-C) también puede producirse sometiendo el compuesto (28) al procedimiento de Reissert [Berichte, 1897, vol. 30, página 1030] en dos etapas.

En la primera etapa, el compuesto (30) se produce haciendo reaccionar el compuesto (28) con el compuesto (29) en presencia de una base. En la segunda etapa, el compuesto (18-C) es producido sometiendo el compuesto (30) a una reacción de reducción.

5 Los ejemplos del base que debe utilizarse en la primera etapa incluyen alcóxidos C₁₋₆ de metales alcalinos tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, etóxido de potasio, terc-butóxido de potasio y similares, y similares.

Esta reacción preferentemente se lleva a cabo en un disolvente inerte a la reacción. El disolvente no es particularmente limitado siempre que la reacción avance, y los ejemplos de los mismos incluyen aquellos ejemplificados en el procedimiento de producción del compuesto (25).

10 La cantidad de compuesto (29) y base que debe utilizarse es generalmente 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 3 mol, por 1 mol del compuesto (28), respectivamente.

La temperatura de reacción es generalmente -30°C a 140°C, preferentemente -10°C a 110°C. El tiempo de reacción es generalmente 0,5 a 20 horas, preferentemente 1 a 15 horas.

En la segunda etapa, la reacción de reducción se lleva a cabo utilizando un agente reductor.

15 Los ejemplos del agente reductor incluyen metales tal como hierro, zinc, estaño y similares; sulfuros tal como ditionita de sodio y similares; y similares.

La cantidad de agente reductor que debe utilizarse se determina en forma apropiada dependiendo de la clase del agente reductor. Por ejemplo, la cantidad de metal que debe utilizarse es generalmente 1 a 20 mol, preferentemente 1 a 5 mol, por 1 mol del compuesto (30), y la cantidad de sulfuro que debe utilizarse es generalmente 1 a 20 mol, preferentemente 1 a 5 mol, por 1 mol del compuesto (30).

20 La reacción de reducción también puede llevarse a cabo por una reacción de hidrogenación. En este caso, por ejemplo, pueden utilizarse catalizadores tal como paladio carbono, negro de paladio, dióxido de platino, níquel Raney, cobalto Raney, tricloruro de hierro y similares.

La cantidad del catalizador que debe utilizarse es generalmente 5 a 1000 % en peso, preferentemente aproximadamente 10 a 300 % en peso, respecto del compuesto (30).

25 La reacción de hidrogenación también puede llevarse a cabo utilizando hidrógeno gaseoso o diversas fuentes de hidrógeno. Los ejemplos de la fuente de hidrógeno incluyen ácido fórmico, formato de amonio, trietilformato de amonio, fosfinato de sodio, hidrazina y similares.

La cantidad de fuente de hidrógeno que debe utilizarse es generalmente aproximadamente 1 a 100 mol, preferentemente aproximadamente 1 a 5 mol, por 1 mol del compuesto (30).

30 La reacción de reducción preferentemente se lleva a cabo en un disolvente inerte a la reacción. El disolvente no es particularmente limitado siempre que la reacción avance, y los ejemplos de los mismos incluyen alcoholes tal como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol terc-butílico y similares; éteres tal como éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos saturados tal como ciclohexano, hexano y similares; amidas tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, hexametilfosforamida y similares; ácidos orgánicos tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico y similares, y similares. Estos disolventes pueden utilizarse en una mezcla en una relación apropiada.

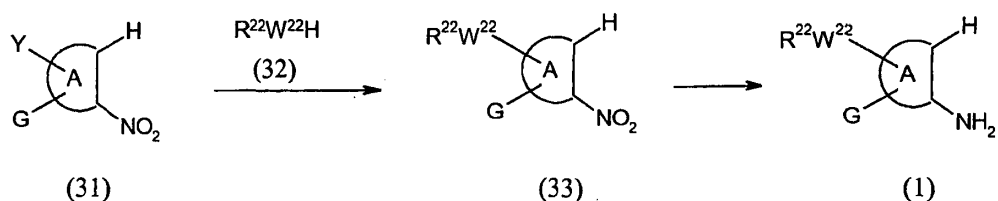
40 Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo de la clase y cantidad del agente reductor y catalizador que debe utilizarse, el mismo es generalmente 0,5 a 100 horas, preferentemente 1 a 50 horas. La temperatura de reacción es generalmente -20°C a 120°C, preferentemente 0°C a 80°C.

El compuesto (18-A) o compuesto (18-B) puede producirse sometiendo el compuesto (18-C) en el que G es un grupo amino protegido, un grupo sulfanilo protegido, o un grupo hidroxilo protegido a desprotección generalmente utilizada en la química de péptidos y similares, tal como un tratamiento ácido, un tratamiento alcalino, una reducción catalítica y similares, si se desea.

45 Los compuestos (24), (26), (27), (28) y (29) pueden producirse de acuerdo a un procedimiento conocido per se o un procedimiento análogo al mismo.

El compuesto (1) también puede producirse, por ejemplo, de acuerdo al procedimiento que se muestra en el siguiente Esquema de Reacción.

Esquema de Reacción 8



en la que Y es un átomo de halógeno; y los otros símbolos son como se define más arriba.

El compuesto (1) puede producirse utilizando el compuesto (31) como material de partida en dos etapas.

- 5 En la primera etapa, el compuesto (33) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (31) con el compuesto (32).

Esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base, si se desea.

- 10 Los ejemplos de base incluyen bases orgánicas tal como trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, diisopropiletamina y similares; bases inorgánicas tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio y similares, y similares.

- 15 Esta reacción se lleva a cabo sin un disolvente o en un disolvente inerte a la reacción. El disolvente no es particularmente limitado siempre que la reacción avance, y los ejemplos de los mismos incluyen éteres tal como éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos saturados tal como ciclohexano, hexano y similares; amidas tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, hexametilfosforamida y similares, y similares. Estos disolventes pueden utilizarse en una mezcla en una relación apropiada.

Cuando se utiliza una base, la cantidad de compuesto (32) y la base que debe utilizarse es generalmente 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 3 mol, por 1 mol del compuesto (31), respectivamente.

- 20 Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo de la clase y cantidad del compuesto (31), compuesto (32) y la base, el mismo es generalmente 0,5 a 100 horas, preferentemente 1 a 50 horas. La temperatura de reacción es generalmente -20°C a 120°C , preferentemente 0°C a 80°C .

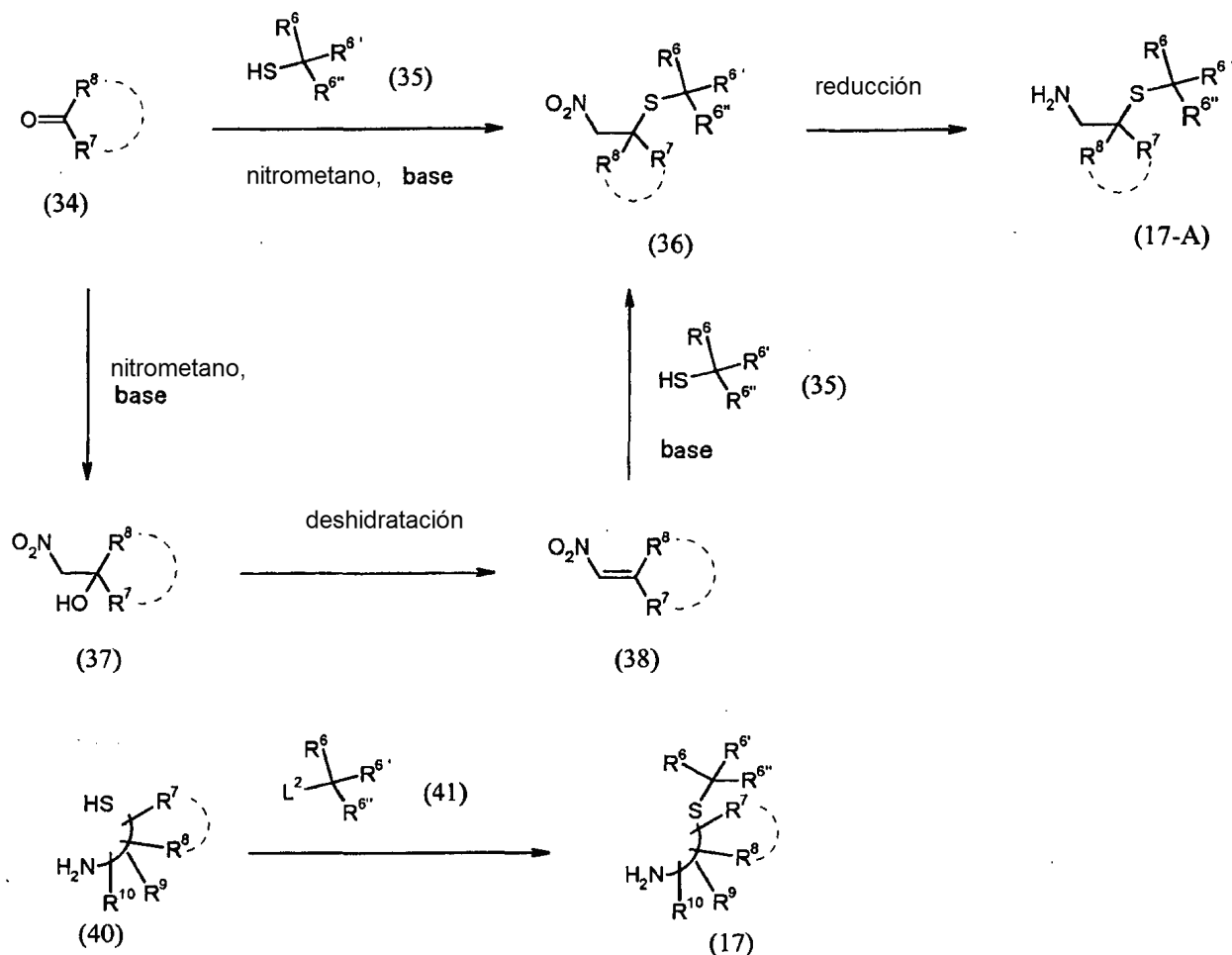
En la segunda etapa, el compuesto (1) puede producirse sometiendo el compuesto (33) a una reacción de reducción.

- 25 La reacción de reducción se lleva a cabo de la misma manera que en la reacción para producir el compuesto (18-C) a partir del compuesto (30) en el Esquema de Reacción 7.

Los compuestos (31) y (32) como materiales de partida para esta reacción pueden producirse de acuerdo a un procedimiento conocido per se o un procedimiento análogo al mismo.

El compuesto (17) también puede producirse, por ejemplo, de acuerdo al siguiente procedimiento.

Esquema de Reacción 9



en la que L² es un grupo saliente, y los otros símbolos son como se define más arriba.

Los ejemplos del "grupo saliente" para L² incluyen aquellos ejemplificados como E mencionado más arriba.

- 5 El compuesto (36) puede producirse a partir del compuesto (34) de acuerdo a un procedimiento conocido [J. Org. Chem. Soc., 1963, vol. 28, 1240 página; Tetrahedron, 2003, vol. 59, página 4979].

Esta reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto (34) con el compuesto (35) y nitrometano en presencia de una base.

- 10 Esta reacción se lleva a cabo sin un disolvente o en un disolvente inerte a la reacción. El disolvente no es particularmente limitado siempre que la reacción avance, y los ejemplos de los mismos incluyen éteres tal como éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos saturados tal como ciclohexano, hexano y similares; amidas tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, hexametilfosforamida y similares; nitrilos tal como acetonitrilo, propionitrilo y similares; hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, tricloroetileno y similares. Estos disolventes pueden utilizarse en una mezcla en una relación apropiada.

Los ejemplos de base incluyen aminas tal como pirrolidina, piperazina, morfolina, etilendiamina y similares, y similares.

- 20 La cantidad de base que debe utilizarse es generalmente 0,01 a 10 mol, preferentemente 0,05 a 2 mol, por 1 mol del compuesto (34).

La cantidad de compuesto (35) que debe utilizarse es generalmente 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 3 mol, por 1 mol del compuesto (34).

La cantidad de nitrometano que debe utilizarse es generalmente 1 a 50 mol, preferentemente 1 a 10 mol, por 1 mol del compuesto (34).

Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo de la clase y cantidad del compuesto (34), compuesto (35), el nitrometano y la base que debe utilizarse, el mismo es generalmente aproximadamente 0,5 hora a 100 horas, preferentemente 1 hora a 50 horas. La temperatura de reacción es generalmente 0°C a 200°C, preferentemente 25°C a 100°C.

5 El compuesto (36) también puede producirse a partir del compuesto (34) en tres etapas.

En la primera etapa, el compuesto (37) es producido sometiendo el compuesto (34) a la reacción de Henry [J. Org. Chem., 1963, vol. 28, página 1240; Synthesis, 1994, página 190; J. Am. Chem. Soc., 2003, vol. 125, página 3700] con nitrometano en presencia de una base.

10 Esta reacción se lleva a cabo sin un disolvente o en un disolvente inerte a la reacción. El disolvente no es particularmente limitado siempre que la reacción avance, y los ejemplos de los mismos incluyen alcoholes tal como metanol, etanol, alcohol terc-butílico y similares; éteres tal como éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos saturados tal como ciclohexano, hexano y similares; amidas tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, hexametilfosforamida y similares; nitrilos tal como acetonitrilo, propionitrilo y similares; 15 hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, tricloroetileno y similares. Estos disolventes pueden utilizarse en una mezcla en una relación apropiada.

Los ejemplos de base incluyen alcóxidos C₁₋₆ de metales alcalinos tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, etóxido de potasio, terc-butóxido de potasio y similares, y similares.

20 La cantidad de base que debe utilizarse es generalmente 0,01 a 10 mol, preferentemente 0,05 a 2 mol, por 1 mol del compuesto (34).

La cantidad de nitrometano que debe utilizarse es generalmente 1 a 50 mol, preferentemente 1 a 10 mol, por 1 mol del compuesto (34).

25 Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo de la clase y cantidad del compuesto (34), el nitrometano y la base que debe utilizarse, el mismo es generalmente 0,5 hora a 100 horas, preferentemente 1 hora a 50 horas. La temperatura de reacción es generalmente 0°C a 200°C, preferentemente 25°C a 100°C.

En la segunda etapa, el compuesto (38) es producido sometiendo el compuesto (37) a una reacción de deshidratación.

30 Esta reacción se lleva a cabo sin un disolvente o en un disolvente inerte a la reacción. El disolvente no es particularmente limitado siempre que la reacción avance, y los ejemplos de los mismos incluyen éteres tal como éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos saturados tal como ciclohexano, hexano y similares; amidas tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, hexametilfosforamida y similares; nitrilos tal como acetonitrilo, propionitrilo y similares; hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, cloroformo, 1,2- 35 dicloroetano, tetracloruro de carbono, tricloroetileno y similares; piridina y similares. Estos disolventes pueden utilizarse en una mezcla en una relación apropiada.

La reacción de deshidratación generalmente se lleva a cabo con un agente deshidratante. Los ejemplos del agente deshidratante incluyen agentes clorantes tal como cloruro de tionilo, cloruro de fosforilo y similares; agentes sulfonantes tal como cloruro de metanosulfonilo, anhídrido metanosulfónico y similares; agentes acilantes tal como cloruro de acetilo, anhídrido acético, anhídrido trifluoroacético y similares, y similares.

40 La cantidad de agente deshidratante que debe utilizarse es generalmente 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 3 mol, por 1 mol del compuesto (37).

45 Esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base, si se desea. Los ejemplos de base incluyen metales alcalinos tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares; hidróxidos de metales alcalinos térreos tal como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio y similares; carbonatos de metales alcalinos tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares; carbonatos hidrógeno de metales alcalinos tal como carbonato hidrógeno de sodio, carbonato hidrógeno de potasio y similares; alcóxidos C₁₋₆ de metales alcalinos tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y similares; bases orgánicas tal como trimetilamina, trietilamina, diisopropilamina, piridina, picolina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, 1,5- 50 diazabicyclo[4,3,0]-5-noneno, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno y similares; amidas de litio tal como metililitio, n-butillitio, sec-butillitio, terc-butillitio y similares, y similares.

La cantidad de base que debe utilizarse es generalmente 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 3 mol, por 1 mol del compuesto (37).

La temperatura de reacción es generalmente -30°C a 200°C, preferentemente -10°C a 80°C. El tiempo de reacción es generalmente 0,5 a 20 horas, preferentemente 1 hora a 15 horas.

En la tercera etapa, el compuesto (36) es producido haciendo reaccionar el compuesto (38) con el compuesto (35) en presencia de una base.

5 Esta reacción se lleva a cabo sin un disolvente o en un disolvente inerte a la reacción. El disolvente no es particularmente limitado siempre que la reacción avance, y los ejemplos de los mismos incluyen alcoholes tal como metanol, etanol, alcohol terc-butílico y similares; éteres tal como éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos saturados tal como ciclohexano, hexano y similares; amidas tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, hexametilfosforamida y similares; nitrilos tal como acetonitrilo, propionitrilo y similares; hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, tricloroetileno y similares. Estos disolventes pueden utilizarse en una mezcla en una relación apropiada.

Los ejemplos de base incluyen aquellos ejemplificados en la segunda etapa mencionada más arriba.

La cantidad de compuesto (35) que debe utilizarse es generalmente 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 2 mol, por 1 mol del compuesto (38).

15 La cantidad de base que debe utilizarse es generalmente 0,05 a 10 mol, preferentemente 0,1 a 3 mol, por 1 mol del compuesto (38).

La temperatura de reacción es generalmente -30°C a 100°C, preferentemente -10°C a 80°C. El tiempo de reacción es generalmente 0,5 a 20 horas, preferentemente 1 hora a 15 horas.

El compuesto (17-A) puede producirse sometiendo el compuesto (36) a una reacción de reducción.

20 La reacción de reducción se lleva a cabo, por ejemplo, utilizando un agente reductor. Los ejemplos del agente reductor incluyen hidruros de metal tal como hidruro de aluminio, diisobutilhidruro de aluminio, hidruro de tributilestaño y similares; compuestos del complejo de hidruro de metal tal como hidruro de aluminio litio, borohidruro de sodio y similares; complejos de borano tal como complejo borano-tetrahidrofurano, complejo de borano-dimetilsulfuro y similares; alquilboranos tal como thexilborano, disiamilborano y similares; diborano; metales tal como zinc, aluminio, estaño, hierro y similares, y similares.

25 La cantidad de agente reductor que debe utilizarse se determina en forma apropiada de acuerdo a la clase del agente reductor. Por ejemplo, la cantidad de hidruro de metal o compuesto del complejo de hidruro de metal que debe utilizarse es generalmente 0,25 a 10 mol, preferentemente 0,5 a 5 mol, por 1 mol del compuesto (36), la cantidad de complejo de borano, alquilborano o diborano que debe utilizarse es generalmente 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 5 mol, por 1 mol del compuesto (36), y la cantidad de metal que debe utilizarse es generalmente 1 a 20 mol, preferentemente 1 a 5 mol, por 1 mol del compuesto (36).

35 La reacción de reducción preferentemente se lleva a cabo en un disolvente inerte a la reacción. El disolvente no es particularmente limitado siempre que la reacción avance, y los ejemplos de los mismos incluyen alcoholes tal como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol terc-butílico y similares; éteres tal como éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos saturados tal como ciclohexano, hexano y similares; amidas tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, hexametilfosforamida y similares; ácidos orgánicos tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico y similares, y similares. Estos disolventes pueden utilizarse en una mezcla en una relación apropiada.

40 Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo de la clase y cantidad del agente reductor que debe utilizarse, el mismo es generalmente 0,5 hora a 100 horas, preferentemente 1 hora a 50 horas. La temperatura de reacción es generalmente -20 a 120°C, preferentemente 0 a 80°C.

Los compuestos (34) y (35) como materiales de partida para esta reacción puede producirse de acuerdo a un procedimiento conocido per se o un procedimiento análogo al mismo.

45 El compuesto (17) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (40) con el compuesto (41) en presencia de un ácido o una base, si se desea.

Los ejemplos del ácido incluyen mineral ácidos tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares; ácidos orgánicos tal como ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético y similares, y similares.

50 Los ejemplos de base incluyen bases orgánicas tal como trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, diisopropilamina y similares; bases inorgánicas tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares, y similares.

Esta reacción se lleva a cabo sin un disolvente o en un disolvente inerte a la reacción. El disolvente no es particularmente limitado siempre que la reacción avance, y los ejemplos de los mismos incluyen éteres tal como éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; ésteres tal como formato de etilo, acetato de etilo, acetato de n-butilo y similares; hidrocarburos aromáticos tal como benceno,

tolueno y similares; hidrocarburos saturados tal como ciclohexano, hexano y similares; amidas tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, hexametilfosforamida y similares, y similares. Estos disolventes pueden utilizarse en una mezcla en una relación apropiada.

5 Cuando se utiliza un ácido, la cantidad de compuesto (41) y el ácido que debe utilizarse es generalmente 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 3 mol, por 1 mol del compuesto (40), respectivamente.

Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo de la clase y cantidad del compuesto (40), compuesto (41) y el ácido, el mismo es generalmente 0,5 a 100 horas, preferentemente 1 a 50 horas. La temperatura de reacción es generalmente -20°C a 120°C, preferentemente 0°C a 80°C.

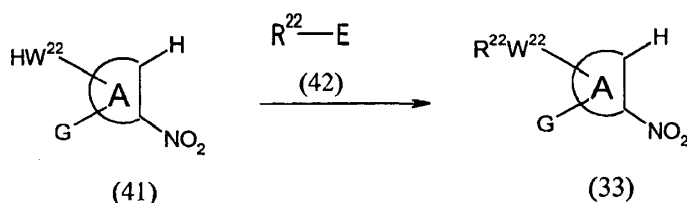
10 Cuando se utiliza una base, la cantidad de compuesto (41) y la base que debe utilizarse es generalmente 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 3 mol, por 1 mol del compuesto (40), respectivamente.

Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo de la clase y cantidad del compuesto (40), compuesto (41) y la base que debe utilizarse, el mismo es generalmente 1 hora a 100 horas, preferentemente 1 hora a 50 horas. La temperatura de reacción es generalmente -20 a 120°C, preferentemente 0 a 80°C.

15 El compuesto (41) como material de partida para esta reacción puede producirse de acuerdo a un procedimiento conocido per se o un procedimiento análogo al mismo.

El compuesto (33) también puede producirse, por ejemplo, de acuerdo un procedimientos que se muestra en el siguiente Esquema 10.

Esquema de Reacción 10



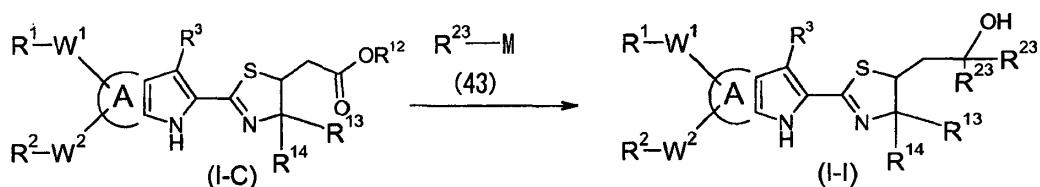
20 en el que cada símbolo es como se define más arriba.

El compuesto (33) puede producirse a partir del compuesto (41) de la misma manera que en la reacción para producir el compuesto (I) a partir del compuesto (3-3) en el Esquema de Reacción 2, o un procedimiento análogo al mismo.

25 El compuesto (41) utilizado como material de partida para esta reacción puede producirse de acuerdo un procedimiento conocido per se o un procedimiento análogo al mismo.

El compuesto (I-I) puede producirse, por ejemplo de acuerdo al procedimiento que se muestra en el Esquema de Reacción 11.

Esquema de Reacción 11



30 En el que M es un metal o un metal halogenado, cada uno de R²³ es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, de acuerdo con la reivindicación 1, y los otros símbolos son como se definen más arriba.

El compuesto (I-I) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (I-C) con el compuesto (43). Los ejemplos preferentes del compuesto (43) incluyen litios orgánicos tal como metillitio, n-butillitio, fenillitio y similares; reactivos de Grignard tal como bromuro de metilmagnesio, cloruro de metilmagnesio, cloruro de etilmagnesio, bromuro de fenilmagnesio y similares.

35

- Esta reacción se lleva a cabo en forma ventajosa en un disolvente inerte a la reacción. El disolvente no es particularmente limitado siempre que la reacción avance, y los ejemplos de los mismos incluyen éteres tal como éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; hidrocarburos saturados tal como ciclohexano, hexano y similares; hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, y similares. Estos disolventes pueden utilizarse en una mezcla en una relación apropiada.
- Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo de la clase y cantidad del reactivo y disolvente que debe utilizarse, el mismo es generalmente 10 min. a 100 horas, preferentemente 30 min. a 50 horas. La temperatura de reacción es generalmente -70 a 100°C, preferentemente 0 a 80°C.
- La cantidad de compuesto (43) que debe utilizarse es aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 mol, preferentemente aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mol, por 1 mol del compuesto (I-C).
- En el producto resultante de reacción mencionado más arriba y compuesto (II), el grupo funcional en la molécula puede convertirse en un grupo funcional deseado por combinación de reacciones químicas conocidas per se. Los ejemplos de reacción química incluyen reacciones de oxidación, reacciones de reducción, reacciones de alquilación, hidrólisis, reacciones de aminación, reacciones de amidación, reacciones de esterificación, reacciones de acoplamiento a arilo, desprotección y similares.
- En cada uno de los procedimientos mencionados más arriba, cuando el compuesto del material partida tiene un grupo amino, un grupo carboxi, un grupo hidroxilo, un grupo carbonilo o un grupo mercapto como sustituyente, un grupo protector generalmente utilizado en la química de péptidos y similares puede introducirse en estos grupos, y el compuesto objeto puede obtenerse eliminando el grupo protector según sea necesario después de la reacción.
- Los ejemplos del grupo amino-protector incluyen un grupo formilo; un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo), un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo), un grupo benzoilo, un grupo aralquil C₇₋₁₃-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo), un grupo aralquiloxi C₇₋₁₃-carbonilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo), un grupo tritilo, un grupo ftaloilo, un grupo N,N-dimetilaminometileno, un grupo sililo sustituido (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildietilsililo), un grupo alqueno C₂₋₆ (por ejemplo, 1-alilo) y similares. Estos grupos están opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁₋₆ y un grupo nitro.
- Los ejemplos del grupo carboxil-protector incluyen un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo aralquilo C₇₋₂₀ (por ejemplo, bencilo), un grupo fenilo, un grupo tritilo, un grupo sililo sustituido (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildietilsililo), un grupo alqueno C₂₋₆ (por ejemplo, 1-alilo) y similares. Estos grupos están opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁₋₆ y un grupo nitro.
- Los ejemplos de grupo hidroxilo-protector incluyen un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo tritilo, un grupo aralquilo C₇₋₁₃ (por ejemplo, bencilo), un grupo formilo, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo benzoilo, un grupo aralquil C₇₋₁₃-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo), un grupo 2-tetrahidropiranilo, un grupo 2-tetrahidrofuranoilo, un grupo sililo sustituido (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildietilsililo), un grupo alqueno C₂₋₆ (por ejemplo, 1-alilo), un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo), un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ y un grupo nitro (por ejemplo, fenilsulfonilo, m-nitrofenilsulfonilo, p-toluenosulfonilo), y similares. Estos grupos están opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ y un grupo nitro.
- Los ejemplos del grupo carbonil-protector incluyen un acetal cíclico (por ejemplo, 1,3-dioxano), un acetal no cíclico (por ejemplo, a di-alquilacetal C₁₋₆) y similares.
- Los ejemplos del grupo mercapto-protector incluyen un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo tritilo, un grupo aralquilo C₇₋₁₀ (por ejemplo, bencilo), un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo benzoilo, un grupo aralquil C₇₋₁₀-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo), un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, feniloxycarbonilo), un grupo aralquiloxi C₇₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo), un grupo 2-tetrahidropiranilo, un grupo alquilamino C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo) y similares. Estos grupos están opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ y un grupo nitro.
- El compuesto (II) obtenido de acuerdo al procedimiento de producción mencionado más arriba puede aislarse y purificarse mediante un medio conocido, por ejemplo, concentración, concentración bajo presión reducida, extracción de disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fases, cromatografía y similares. Además, diversos compuestos de partida utilizados en cada uno de los procedimientos de producción mencionados más arriba pueden aislarse y purificarse mediante un medio conocido como se menciona más arriba. Alternativamente, los compuestos de partida pueden ser utilizados directamente en la forma de una mezcla de reacción sin aislamiento como los materiales de partida de la siguiente etapa.

Para la producción del compuesto (II), cuando el compuesto de partida puede formar una sal, el compuesto se puede también utilizar en forma de una sal. Los ejemplos de sal incluyen aquellos similares a las sales del compuesto (II).

- 5 Cuando el compuesto (II) contiene un isómero óptico, un estereoisómero, un regioisómero o un isómero de rotación, estos están contemplados en el compuesto (II), y son obtenidos como un solo producto de acuerdo al procedimiento de síntesis y procedimiento de separación conocido per se. Por ejemplo, un isómero óptico y un isómero óptico resuelto a partir de este compuesto también están contemplados en el compuesto (II) .

El compuesto (II) puede estar en forma de un cristal.

- 10 Los cristales del compuesto (II) (en adelante abreviados como cristales de la presente invención) pueden producirse por cristalización del compuesto (II) de acuerdo al procedimiento de cristalización conocido per se.

En la presente memoria descriptiva, el punto de fusión se refiere a aquel medido utilizando, por ejemplo, aparato de medición de punto de microfusión (Yanako, MP-500D o Buchi, B-545) o dispositivo de DSC (calorimetría diferencial de barrido) (SEIKO, EXSTAR6000) y similares.

- 15 En general, los puntos de fusión varían dependiendo de los aparatos de medición, condiciones de medición y similares. Los cristales en la presente memoria descriptiva pueden mostrar un diferente punto de fusión descrito en la presente memoria descriptiva, siempre y cuando esté dentro del rango de error general.

- 20 Los cristales de la presente invención son superiores en las propiedades físico-químicas (por ejemplo, punto de fusión, solubilidad, estabilidad) y propiedades biológicas (por ejemplo, farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y excreción), expresión de eficacia), y son extremadamente útiles como agente farmacéutico.

Ejemplos

La presente invención se explica en detalle a continuación haciendo referencia a los siguientes Ejemplos de Referencia, Ejemplos, Ejemplos Experimentales y Ejemplos de Formulación, que no se deben interpretarse como limitantes. Además, la presente invención puede ser modificada sin apartarse del alcance de la invención.

- 25 El término "Temperatura ambiente" en los siguientes Ejemplos de Referencia y Ejemplos indica el rango en general de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C. En cuanto a "%", el rendimiento se encuentra en % de mol/mol, el disolvente utilizado para cromatografía de columna está en % en volumen y otro "%" está en % en peso. El protón OH, protón NH etc en el espectro RMN de protón que no pudo ser confirmado debido a pico ancho no se incluyen en los datos.

- 30 Los otros símbolos utilizados en la presente memoria significan lo siguiente:

s: singlete

d: doblete

t: triplete

q: cuarteto

- 35 spt: septeto

m: multiplete

br: ancho

brs: singlete ancho

J: constante de acoplamiento

- 40 Hz: Hertz

CDCl₃: cloroformo deuterado

DMSO-d₆: sulfóxido de dimetilo-d₆

-¹H-RMN: resonancia magnética nuclear de protones

mp: punto de fusión

- 45 TFA: ácido trifluoroacético

MgSO₄: sulfato de magnesio

CO₂ dióxido de carbono

En los siguientes Ejemplos de Referencia y Ejemplos, el espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) se midió en las siguientes condiciones.

- 5 Herramientas de medición de RMN: Varian Inc. Varian Gemini 200 (200 MHz), Varian Gemini 300 (300 MHz), Bruker BioSpin Corp. AVANCE 300.

En los siguientes Ejemplos, cromatografía de líquidos de alto desempeño (HPLC) – espectro en masa (LC-MS) se midió en las siguientes condiciones.

- 10 Herramientas de medición: Micromass Ltd., Quattro Micro y Agilent Technologies, Inc. HP1100, o Waters Corporation, MUX system (Micromass Ltd., ZQ)

Columna: Shiseido Co., Ltd., Capcelpak C18 UG-120, 1,5 X 35 mm

disolvente: SOLUCIÓN A; 5 mM acetato de amonio/2%

acetonitrilo/agua, SOLUCIÓN B; 5 mM acetato de amonio/95% acetonitrilo/agua

- 15 ciclo de gradiente: 0,00 min (SOLUCIÓN A 100%), 2,00 min (SOLUCIÓN B 100%), 3,00 min (SOLUCIÓN B 100%), 3,01 min (SOLUCIÓN A 100%), 3,80 min (SOLUCIÓN A 100%)

velocidad de flujo: 0,5 ml/min, detección: UV 220 nm

procedimiento de ionización: ionización por Pulverización de Electrones: ESI

- 20 en los siguientes Ejemplos de Referencia y Ejemplos, purificación por cromatografía preparativa de líquidos de alto desempeño (HPLC) se realizó en las siguientes condiciones. En el caso de un compuesto que tiene un grupo funcional básico, sin embargo, cuando se utiliza ácido trifluoroacético en esta operación, neutralización y similares puede ser necesario obtener un compuesto libre.

herramientas: Gilson, Inc., sistema de purificación de alto desempeño Columna: Shiseido Co., Ltd., Capcelpak C18 UG-120, S-5 µM, 20 x 50 mm

- 25 disolvente: SOLUCIÓN A; 0,1% agua que contiene ácido trifluoroacético, SOLUCIÓN B; 0,1% acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético

ciclo de gradiente: 0,00 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B = 95/5), 1,10 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=95/5), 5,00 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=0/100), 6,40 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B = 0/100), 6,50 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B = 95/5).

Velocidad de flujo: 20 ml/min, detección: UV 220 nm

- 30 Alternativamente,

herramientas: sistema preparativo en masa Waters (Sistema de Purificación por UV)

Columna: Develosil ODS-UG-10

disolvente: SOLUCIÓN A; 0,1% agua que contiene ácido trifluoroacético, SOLUCIÓN B; 0,1% acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético

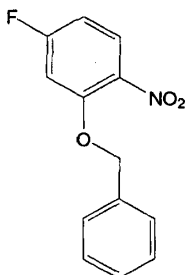
- 35 ciclo de gradiente: 0,00 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B = 95/5), 1,00 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B = 95/5), 2,00 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B = 80/20), 5,00 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B = 5/95), 5,10 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B = 0/100), 7,00 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B = 100/0)

Velocidad de flujo: 150 ml/min, detección: UV 220 nm

- 40 En los siguientes Ejemplos de Referencia y Ejemplos, la cromatografía preparativa de líquidos de alto desempeño (HPLC) para resolución quiral se realizó utilizando K-Prep fabricado por YMC Co., Ltd. y la cromatografía preparativa de fluidos supercríticos (SFC) se realizó utilizando MultiGram II fabricado por METTLER-TOLEDO K.K.

Ejemplo de referencia 1

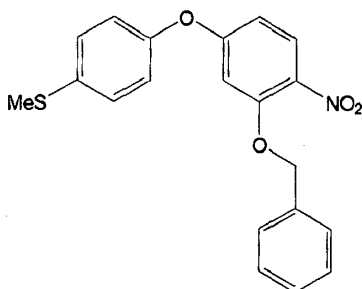
2-(benciloxi)-4-fluoro-1-nitrobenzono



5 A una mezcla de 5-fluoro-2-nitrofenol (50,0 g), carbonato de potasio (44,0 g) y N,N-dimetilformamida (150 ml) se añadió bromuro de bencilo (59,9 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se añadió agua, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El sólido obtenido se lavó con hexano para dar el compuesto del título (77,1 g, rendimiento 98%) como cristales amarillo pálido. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 5,23 (2 H, s), 6,64-6,79 (1 H, m), 6,83 (1 H, dd, J = 10,2, 2,5 Hz), 7,28-7,57 (5 H, m), 7,97 (1 H, dd, J = 9,0, 6,0 Hz).

Ejemplo de referencia 2

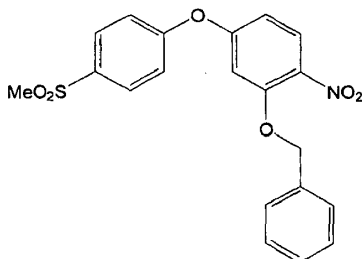
2-(benciloxi)-4-[4-(metiltio)fenoxi]-1-nitrobenzono



15 Una mezcla de 2-(benciloxi)-4-fluoro-1-nitrobenzono (16,8 g), 4-metiltiofenol (10,0 g), carbonato de potasio (14,1 g) y N,N-dimetilformamida (150 ml) se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se añadió agua, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El sólido obtenido se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (23,2 g, rendimiento 93%) como un sólido amarillo pálido. El sólido amarillo pálido se recrystalizó a partir de etanol para dar cristales de color amarillo pálido. punto de fusión 81-82°C.

Ejemplo de referencia 3

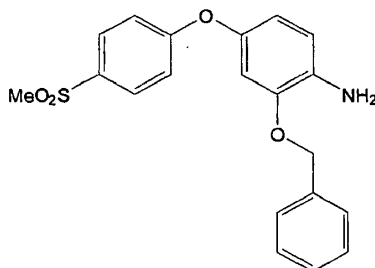
2-(benciloxi)-4-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1-nitrobenzono



25 2-(benciloxi)-4-[4-(metiltio)fenoxi]-1-nitrobenzono (10,3 g) se disolvió en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (200 ml)-metanol (100 ml)-agua (50 ml), se añadió OXONE (42,0 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró para eliminar un sólido blanco, y el filtrado se concentró. Se añadió agua al residuo, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El sólido obtenido se lavó con un disolvente mixto de éter dietílico-hexano para dar el compuesto del título (11,0 g, rendimiento 98%) como cristales amarillo pálido. punto de fusión 142-143°C.

Ejemplo de referencia 4

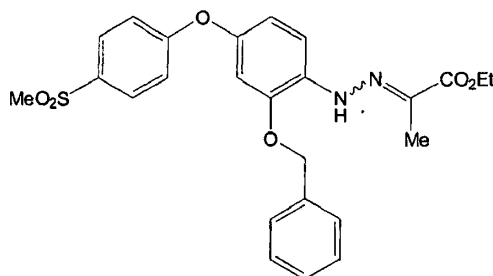
2-(benciloxi)-4-[4-(metilsulfonil)fenoxi]anilina



5 Una mezcla de 2-(benciloxi)-4-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1-nitrobenceno (11,0 g), hierro en polvo (7,6 g), cloruro de calcio (0,3 g), agua (30 ml) y etanol (120 ml) se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró. Se añadió agua al residuo, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se cristalizó a partir de tolueno, y el sólido obtenido se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (9,3 g, rendimiento 92%) como cristales de color marrón pálido. MS 370 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 5

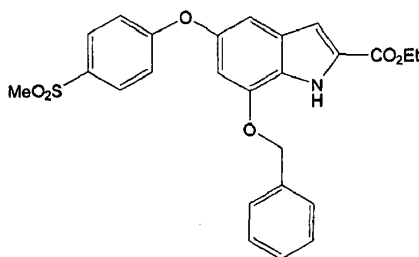
2-({2-(benciloxi)-4-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}hidrazono)propanoato de etilo



15 2-(benciloxi)-4-[4-(metilsulfonil)fenoxi]anilina (43,8 g) se suspendió en un disolvente mixto de acetonitrilo (50 ml)-etanol (400 ml), y se añadió ácido clorhídrico concentrado (25 ml) a 10°C. Luego, se añadió etanol (100 ml). Nitrito de sodio (9,8 g) disuelto en agua (16 ml) se añadió en gotas a -5 a 0°C, y la mezcla se agitó a -5°C durante 30 minutos. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se añadió en gotas a una mezcla de 2-metil-3-oxobutanoato de etilo (18,8 ml), hidróxido de potasio (85%, 23 g), agua (100 ml) y etanol (100 ml) durante 2 horas a -13°C a -11°C. La mezcla de reacción se agitó a -11°C durante 40 minutos, y el sólido naranja precipitado se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con etanol y éter dietílico para dar el compuesto del título (52,3 g, rendimiento 91%) como cristales naranjas. ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,38 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,06 (3H, s), 3,05 (3H, s), 4,32 (2H, q, J = 6,9 Hz), 5,11 (2H, s), 6,67-6,77 (2H, m), 7,00 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,33-7,42 (5H, m), 7,62 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,10 (1H, s).

Ejemplo de referencia 6

25 7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo

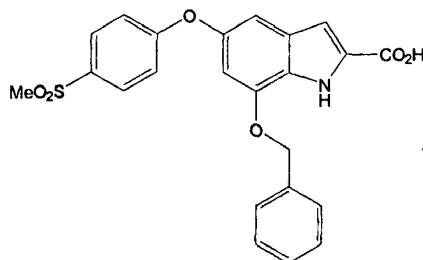


30 Ácido p-toluenosulfónico monohidratado (16,1 g) se sometió a reflujo en tolueno durante 1,5 horas para eliminar agua por deshidratación azeotrópica. Esta solución se enfrió hasta 80°C, se añadió 2-({2-(benciloxi)-4-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}hidrazono)propanoato de etilo (37,2 g), y la mezcla se agitó a 80°C durante 10 minutos. La solución de reacción se lavó sucesivamente con agua, solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El

producto crudo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=5:95 a 50:50, relación en volumen), el sólido obtenido se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (4,9 g, rendimiento 14%) como un sólido amarillo pálido. El sólido amarillo pálido se recrystalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar cristales de color amarillo pálido. punto de fusión 148-149°C.

5 Ejemplo de referencia 7

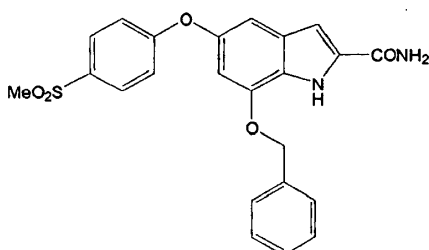
Ácido 7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxílico



10 7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (1,9 g) se disolvió en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (10 ml)-etanol (10 ml), se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (10 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 45 minutos. Se permitió que la solución de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. Se añadió agua al residuo, y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1M. Los cristales obtenidos se recolectaron por filtración, y se lavaron sucesivamente con agua y éter dietílico para dar el compuesto del título (1,6 g, rendimiento 89%) como un sólido naranja pálido. El sólido naranja pálido se recrystalizó a partir de etanol-hexano para dar cristales de color naranja pálido. punto de fusión 232-233°C.

15 Ejemplo de referencia 8

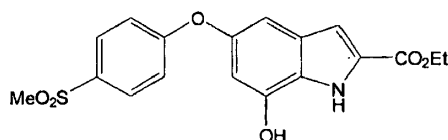
7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida



20 Una mezcla de ácido 7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxílico (1,59 g), hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil-3-etilcarbodiimida (1,4 g), sal de 1-hidroxibenzotriazol amonio (1,1 g) y N,N-dimetilformamida (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y el sólido precipitado se recolectó por filtración, y se lavó sucesivamente con agua, etanol y éter dietílico para dar el compuesto del título (1,6 g, rendimiento 100%) como un sólido amarillo pálido. El sólido amarillo pálido se recrystalizó a partir de N,N-dimetilformamida-agua para dar cristales de color amarillo pálido. punto de fusión 251-252°C.

Ejemplo de referencia 9

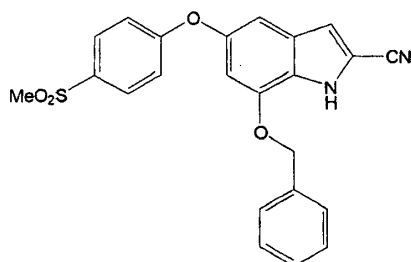
25 7-hidroxi-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo



30 7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (0,40 g) se disolvió en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (5 ml)-etanol (5 ml), se añadió paladio-carbono al 10% (50% conteniendo agua, 0,80 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de éter dietílico, y el sólido obtenido se lavó con un disolvente mixto de éter dietílico-hexano para dar el compuesto del título (0,31 g, rendimiento 96%) como un sólido amarillo pálido. El sólido amarillo pálido se recrystalizó a partir de etanol-hexano para dar cristales de color amarillo pálido. punto de fusión 197-198°C.

Ejemplo de referencia 10

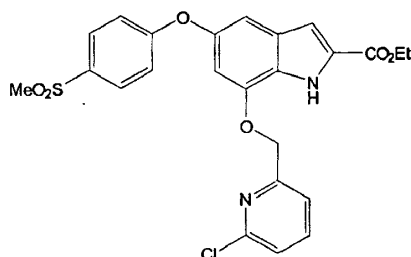
7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carbonitrilo



5 A una mezcla de 7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida (840 mg), piridina (0,23 ml) y N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió en gotas cloruro de oxalilo (0,25 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Piridina (0,23 ml) y cloruro de oxalilo (0,25 ml) se añadieron sucesivamente, y la mezcla además se agitó durante 30 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1M, solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El sólido obtenido se lavó con un disolvente mixto de éter dietílico-hexano para dar el compuesto del título (660 mg, rendimiento 92%) como cristales amarillos. Los cristales amarillos obtenidos se recrystalizaron a partir de etanol-hexano para dar cristales amarillos. punto de fusión 209-210°C.

Ejemplo de referencia 11

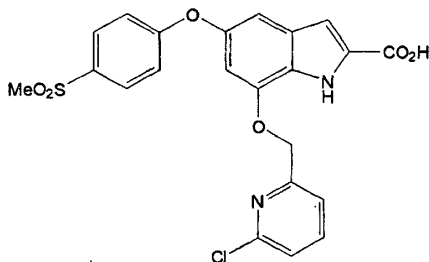
7-[(6-cloropiridin-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo



15 Una mezcla de 7-hidroxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (1,39 g), 2-(bromometil)-6-cloropiridina (840 mg), carbonato de potasio (1,02 g) y N,N-dimetilformamida (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo:hexano=10:90 - 65:35, relación en volumen), y el sólido obtenido se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (1,0 g, rendimiento 54%) como cristales blancos. MS 501 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 12

25 Ácido 7-[(6-cloropiridin-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxílico

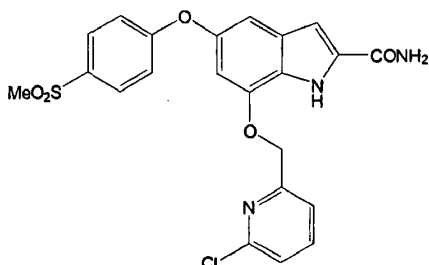


30 7-[(6-cloropiridin-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (1,0 g) se disolvió en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (10 ml)-etanol (10 ml), se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (5 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 50 minutos. Se permitió que la solución de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. Se añadió agua al residuo, y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1M. Los cristales obtenidos se recolectaron por filtración, y se lavaron sucesivamente con agua y éter dietílico para dar el compuesto del título (840 mg, rendimiento 90%) como un sólido blanco. Los cristales

obtenidos se recrystalizaron a partir de N,N-dimetilformamida-agua para dar cristales incoloros. punto de fusión 249-250°C (descomposición).

Ejemplo de referencia 13

7-[(6-cloropiridin-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida



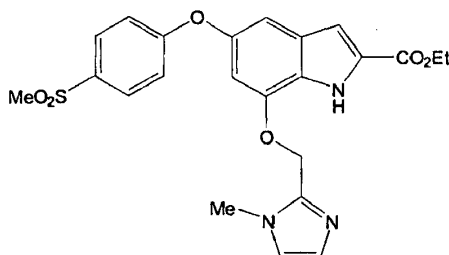
5

Una mezcla de ácido 7-[(6-cloropiridin-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxílico (780 mg), hidrocloreuro de 1-[3-(dimetilamino)propil-3-etilcarbodiimida (632 mg), sal de 1-hidroxibenzotriazol amonio (502 mg) y N,N-dimetilformamida (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y el sólido precipitado se recolectó por filtración, y se lavó sucesivamente con agua y éter dietílico para dar el compuesto del título (680 mg, rendimiento 90%) como un sólido blanco. Los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de N,N-dimetilformamida-agua para dar cristales incoloros. punto de fusión 259-260°C.

10

Ejemplo de referencia 14

7-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo

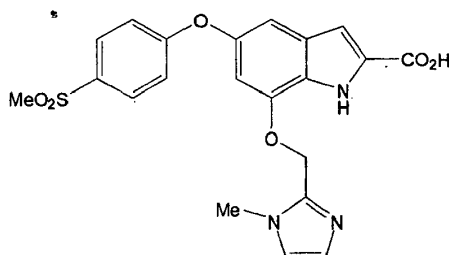


Una mezcla de 7-hidroxi-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (100 mg), hidrocloreuro de 2-(clorometil)-1-metil-1H-imidazol (50 mg), carbonato de potasio (83 mg) y N,N-dimetilformamida (20 ml) se agitó a 50°C durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=60:40 a 100:0, relación en volumen) para dar el compuesto del título (72 mg, rendimiento 57%) como un sólido blanco. El sólido blanco se recrystalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar cristales incoloros. punto de fusión 91-92°C.

20

Ejemplo de referencia 15

Ácido 7-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxílico



25

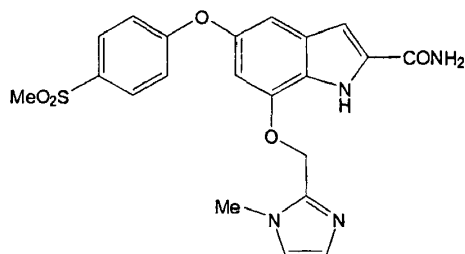
7-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (100 mg) se disolvió en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (2 ml)-etanol (2 ml), se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (2 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 50 minutos. Se permitió que la solución de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. Se añadió agua al residuo, y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1M. Los cristales obtenidos se recolectaron por filtración, y se lavaron sucesivamente con agua y éter dietílico para dar el compuesto del título (80 mg, rendimiento 86%) como un sólido blanco. El sólido blanco se

30

recristalizó a partir de N,N-dimetilformamida-agua para dar cristales incoloros. punto de fusión 209-210°C. (descomposición).

Ejemplo de referencia 16

7-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida



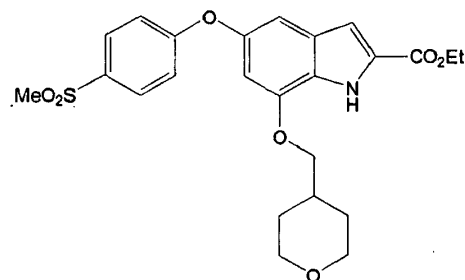
5

Una mezcla de ácido 7-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxílico (940 mg), hidrocloreuro de 1-[3-(dimetilamino)propil-3-etilcarbodiimida (817 mg), sal de 1-hidroxibenzotriazol amonio (648 mg) y N,N-dimetilformamida (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El sólido obtenido se lavó con un disolvente mixto de acetato de etilo-éter dietílico para dar el compuesto del título (640 mg, rendimiento 68%) como un sólido amarillo pálido. MS 441 (MH⁺).

10

Ejemplo de referencia 17

5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-7-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo



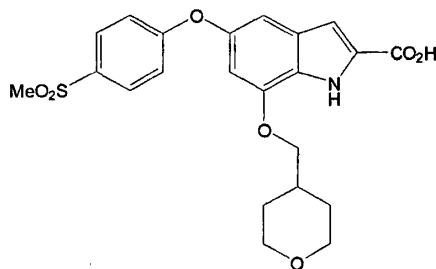
15

Una mezcla de 7-hidroxi-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (400 mg), tetrahydro-2H-piran-4-ilmetanol (250 mg), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (540 mg), tributilfosfina (0,5 ml) y tetrahydrofurano (10 ml) se agitó a 50°C durante 13 horas. Se permitió que la solución de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, y el sólido precipitado se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo:hexano=3:97 - 45:55, relación en volumen) para dar el compuesto del título crudo (650 mg) como un aceite naranja. MS 474 (MH⁺).

20

Ejemplo de referencia 18

Ácido 5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-7-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-carboxílico



25

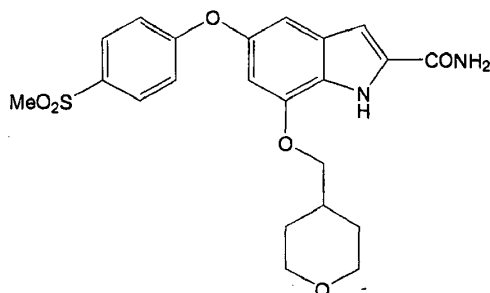
5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-7-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (3,5 g) se disolvió en un disolvente mixto de tetrahydrofurano (30 ml)-etanol (30 ml), se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (15 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. Se permitió que la solución de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. Se añadió agua al residuo, y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1M, y se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo

30

obtenido se cristalizó a partir de un disolvente mixto de etanol-hexano-éter dietílico. Los cristales incoloros obtenidos se recrystalizaron a partir de acetona-hexano para dar el compuesto del título (1,1 g) como cristales incoloros. punto de fusión 256-258°C (descomposición).

Ejemplo de referencia 19

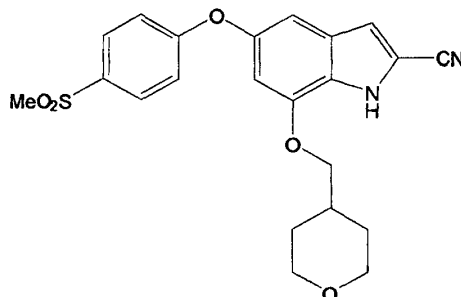
5 5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-7-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-carboxamida



Una mezcla de ácido 5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-7-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-carboxílico (1,0 g), hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil-3-etilcarbodiimida (0,9 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,6 g) y N,N-dimetilformamida (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió solución acuosa de amoníaco al 28% (0,8 ml) a la solución de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se cristalizó a partir de un disolvente mixto de etanol-éter dietílico, y los cristales obtenidos se lavaron con éter dietílico para dar el compuesto del título (0,8 g, rendimiento 83%) como cristales incoloros. MS 445 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 20

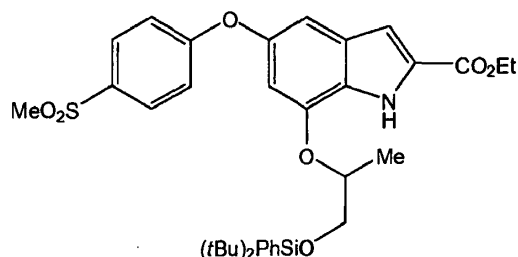
5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-7-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-carbonitrilo



5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-7-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-carboxamida (250 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 ml), se añadió cloruro cianúrico (311 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=10:90 - 60:40, relación en volumen) para dar el compuesto del título (240 mg, rendimiento 100%) como un sólido blanco. MS 445 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 21

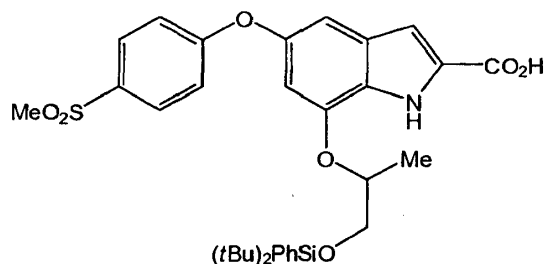
7-(2-[[di-terc-butil(fenil)silil]oxi]-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo



Una mezcla de 7-hidroxi-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (2,3 g), 1-[[di-terc-butil(fenil)silil]oxi]propan-2-ol (3,9 g), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (3,1 g), tributilfosfina (3,1 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) se agitó a 50°C durante 18 horas. Se permitió que la solución de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, y el sólido blanco precipitado se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=0:100 a 30:70, relación en volumen) para dar el compuesto del título (2,4 g, rendimiento 57%) como un aceite naranja. MS 672 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 22

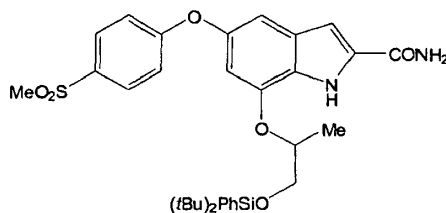
Ácido 7-(2-[[di-terc-butil(fenil)silil]oxi]-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxílico



7-(2-1[[di-terc-butyl(fenil)silil]oxi]-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (2,4 g) se disolvió en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (10 ml)-etanol (10 ml), se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (5 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. Se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (1 ml) a la solución de reacción, y la mezcla se agitó a 50°C durante 40 minutos. Se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (1 ml) nuevamente, y la mezcla además se agitó a 50°C durante 30 minutos. Se permitió que la solución de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. Se añadió agua al residuo, y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1M, y se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,9 g, rendimiento 83%) como un sólido amorfo rojo pálido. MS 644 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 23

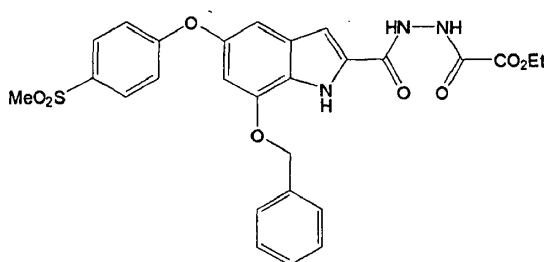
7-(2-[[di-terc-butyl(fenil)silil]oxi]-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida



Una mezcla de ácido 7-(2-[[di-terc-butyl(fenil)silil]oxi]-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxílico (2,0 g), hidrocloreuro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (1,19 g), sal de 1-hidroxibenzotriazol amonio (943 mg) y N,N-dimetilformamida (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 9 horas. Se permitió que la solución de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. Se añadió agua al residuo, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa de ácido cítrico, agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=30:70 - 70:30, relación en volumen) para dar el compuesto del título (1,37 g, rendimiento 69%) como un aceite naranja. MS 643 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 24

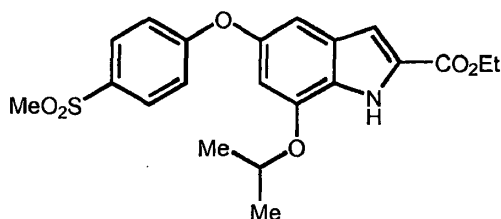
[2-{{7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}carbonil}hidrazino](oxo)acetato de etilo



Una solución de hidrazina monohidratada (0,1 ml) en etanol (2 ml) se añadió en gotas a una solución de oxalato de dietilo (0,3 ml) en etanol (2 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un sólido blanco. Una mezcla de ácido 7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxílico (450 mg), hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (403 mg), 1-hidroxibenzotriazol (284 mg) y N,N-dimetilformamida (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió el sólido blanco obtenido previamente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=20:80 - 90:10, relación en volumen) para dar el compuesto del título (420 mg, rendimiento 83%) como un aceite naranja. MS 552 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 25

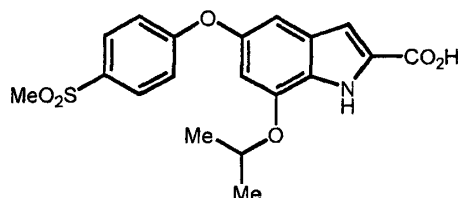
7-(1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo



Una mezcla de 7-hidroxí-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (2,0 g), tributilfosfina (2,6 ml), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (2,69 g), 2-propanol (0,81 ml) y tetrahidrofurano (50 ml) se agitó a 70°C durante 5,5 horas. Además, se añadieron tributilfosfina (0,7 ml) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,7 g) a la mezcla. Después de agitar a 70°C durante 2 horas, la mezcla se enfrió hasta 0°C y se eliminó un precipitado por filtración. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano 1/99 a 40/60), seguido por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=1/99 a 35/65, relación en volumen) para dar el compuesto del título (1,87 g, 84%) como un sólido amorfo blanco. MS 418 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 26

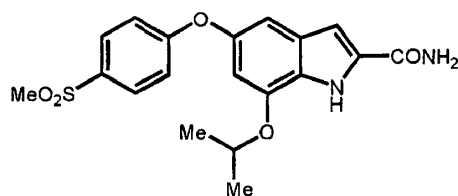
Ácido 7-(1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxílico



7-(1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (1,87 g) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (20 ml) y etanol (20 ml), y se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (9 ml) a la mezcla. Después de agitar a 60°C durante 1 hora, la mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en agua. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió ácido clorhídrico 1M (10 ml). La suspensión blanca resultante se filtró para recolectar un precipitado blanco. El precipitado se disolvió en acetato de etilo y la solución se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (1,81 g, 100%) como un sólido amorfo blanco. MS 390 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 27

7-(1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida

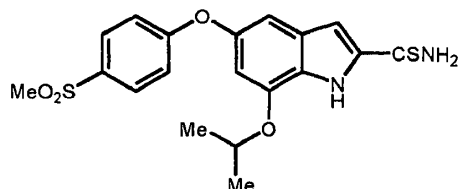


Una mezcla de ácido 7-(1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxílico (1,8 g), hidrocloreto de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,77 g), 1-hidroxibenzotriazol (1,24 g) y N,N-dimetilformamida (45 ml) se agitó a 50°C durante 25 minutos. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y se añadió solución acuosa de hidróxido de amonio al 28% (1,3 ml) a la mezcla a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente

durante 16 horas, se añadió agua a la mezcla. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=20/80 a 100/0, relación en volumen) para dar el compuesto del título (1,41g, 79%) como un sólido blanco. MS 389 (MH⁺).

5 Ejemplo de referencia 28

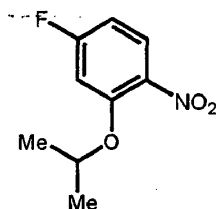
7-(1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida



10 A una solución de 7-(1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida (700 mg) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió reactivo de Lawesson (729 mg) y la mezcla se agitó a 60°C durante 40 minutos. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=5/95 a 50/50, relación en volumen) para dar el compuesto del título (857 mg, 100%) como un sólido amorfo amarillo. MS 405 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 29

4-fluoro-2-(1-metiletoxi)-1-nitrobenzono

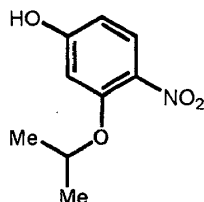


15 Una mezcla de 5-fluoro-2-nitrofenol (91,0 g), 2-iodopropano (103,4 g), carbonato de potasio (146 g) y N,N-dimetilformamida (600 ml) se agitó a 50°C durante 3,5 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se añadió agua al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano=0/100 a 30/70, relación en volumen) para dar el compuesto del título (75,4 g, 65%) como un aceite amarillo.

20 ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,42 (6H, d, J = 6,0 Hz), 4,63 (1H, spt, J = 6,1 Hz), 6,64-6,73 (1H, m), 6,76 (1H, dd, J = 10,6, 2,5 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 9,0, 6,0 Hz).

Ejemplo de referencia 30

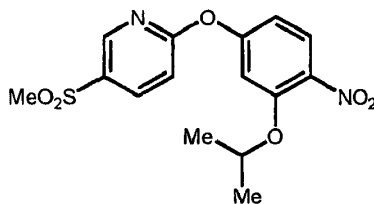
25 3-(1-metiletoxi)-4-nitrofenol



30 A una solución de 4-fluoro-2-(1-metiletoxi)-1-nitrobenzono (20,34 g) en dimetilsulfóxido (150 ml) se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio al 20% (68 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió ácido clorhídrico 6M (50 ml) a la mezcla. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El aceite residual se solidificó con hexano para dar el compuesto del título (14,94 g, 74%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,41 (6H, d, J = 6,1 Hz), 4,61 (1H, spt, J = 6,1 Hz), 5,54 (1H, brs), 6,40 (1H, dd, J = 8,9, 2,5 Hz), 6,51 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,87 (1H, d, J = 9,1 Hz).

Ejemplo de referencia 31

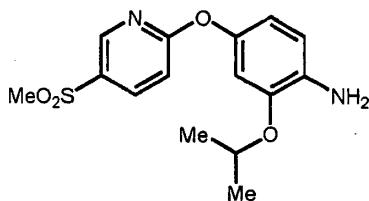
2-[3-(1-metiletoxi)-4-nitrofenoxi]-5-(metilsulfonyl)piridina



- 5 Una mezcla de 3-(1-metiletoxi)-4-nitrofenol (27,3 g), carbonato de cesio (90,4 g), 2-bromo-5-(metilsulfonyl)piridina (32,7 g) y N,N-dimetilformamida (250 ml) se agitó a 100°C durante 4 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se añadió agua al residuo. La suspensión marrón resultante se filtró para recolectar un sólido marrón. El sólido se lavó con etanol-hexano para dar el compuesto del título (38,82 g, 79%) como un sólido amarillado. MS 353 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 32

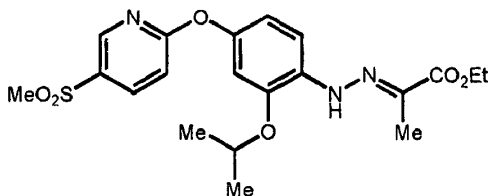
- 10 2-(1-metiletoxi)-4-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]anilina



- 15 Una mezcla de 2-[3-(1-metiletoxi)-4-nitrofenoxi]-5-(metilsulfonyl)piridina (39,89 g), hierro en polvo (31 g), cloruro de calcio (1,3 g), etanol (400 ml) y agua (100 ml) se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se añadieron agua y solución salina al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El sólido residual se lavó con éter dietílico-hexano para dar el compuesto del título (32 g, 88%) como un sólido amarillado. MS 323 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 33

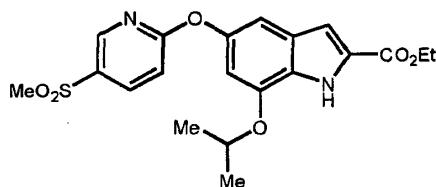
2-[[2-(1-metiletoxi)-4-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]fenil]hidrazono]propanoato de etilo



- 20 A una suspensión de agitación de 2-(1-metiletoxi)-4-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]anilina (32 g) en una mezcla de acetonitrilo (50 ml) y etanol (100 ml) se añadió un ácido clorhídrico concentrado (30 ml) a 0°C. Después de enfriar hasta -5°C, se añadió en gotas una solución de nitrato de sodio (8,2 g) en agua (25 ml) a la mezcla manteniendo la temperatura debajo de 0°C. La mezcla se agitó a -10 a -5°C durante 30 minutos. La mezcla se añadió a una mezcla de 2-metil-3-oxobutanoato de etilo (15,7 ml), hidróxido de potasio (85%, 26 g), etanol (140 ml) y agua (140 ml) a -40 a -30°C durante 30 minutos. Después de agitar a -38°C durante 1 hora, la suspensión naranja resultante se filtró para dar el compuesto del título como un sólido naranja húmedo. MS 434 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 34

7-(1-metiletoxi)-5-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo

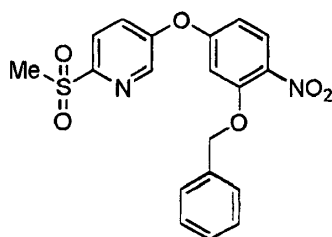


- 30

El sólido naranja obtenido en el Ejemplo de referencia 33 se disolvió en tolueno (180 ml) y la solución se sometió a reflujo durante 2 horas con eliminación azeotrópica de agua. Ácido p-toluenosulfónico monohidratado (37 g) se sometió a reflujo en tolueno (200 ml) durante 2 horas con eliminación azeotrópica de agua, y la mezcla se enfrió hasta 90°C. La solución de tolueno preparada más arriba se añadió a la mezcla. La mezcla se agitó a 90°C durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio a la mezcla. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano=30/70 a 60/40, relación en volumen) para dar el compuesto del título (10,7 g, 26% del ejemplo de referencia 33) como un sólido amorfo amarillo. MS 419 (MH⁺).

10 Ejemplo de referencia 35

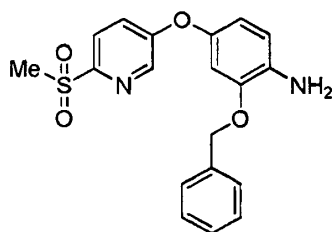
5-[3-(benciloxi)-4-nitrofenoxi]-2-(metilsulfonyl)piridina



Una mezcla de 2-(benciloxi)-4-fluoro-1-nitrobenzono (21,0 g), 6-(metilsulfonyl)piridin-3-ol (14,7 g) y carbonato de potasio (12,2 g) en N,N-dimetilformamida (130 ml) se agitó a 90°C durante 5 horas y luego a 60°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se dividió entre acetato de etilo y ácido cítrico acuoso. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina, se secó (MgSO₄) se filtró, y se concentró para dar cristales de color amarillo claro, que se lavaron con acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (28,0 g, 82%) como cristales de color amarillo pálido. MS 401 (MH⁺).

20 Ejemplo de referencia 36

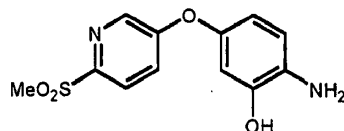
2-(benciloxi)-4-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]anilina



Una mezcla de 5-[3-(benciloxi)-4-nitrofenoxi]-2-(metilsulfonyl)piridina (28,0 g), cloruro de calcio (0,78 g), hierro (polvo, 19,0 g), etanol (500 ml) y agua (110 ml) se sometió a reflujo durante 5 horas. La mezcla se enfrió hasta 40°C y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró al vacío para eliminar etanol. El residuo se dividió entre acetato de etilo y solución salina. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó (MgSO₄) se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 2:1, relación en volumen) para dar el compuesto del título (26,0 g, 100%) como cristales de color marrón claro. MS 371 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 37

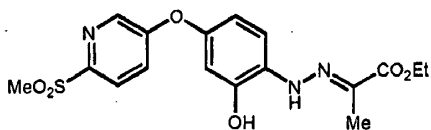
2-amino-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]fenol



A una solución de 2-(benciloxi)-4-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]anilina (26 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (200 ml) y metanol (50 ml) se añadió paladio sobre carbono (5 g, 10 % en peso, húmedo), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró para eliminar el catalizador y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El aceite residual se solidificó con éter dietílico, y el sólido se lavó con acetato de etilo-éter dietílico para dar el compuesto del título (17,28 g, 88%) como un sólido grisáceo. MS 281 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 38

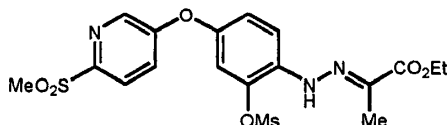
2-[(2-hidroxi-4-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]fenil)hidrazono]propanoato de etilo



5 A una suspensión de agitación de 2-amino-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]fenol (17,28 g) in etanol (150 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (13,6 ml) a 0°C. Después de enfriar hasta -5°C, se añadió en gotas una solución de nitrito de sodio (5,1 g) en agua (20 ml) a la mezcla manteniendo la temperatura debajo de -5°C. La mezcla se agitó a -10°C durante 20 minutos. La mezcla se añadió a una mezcla de 2-metil-3-oxobutanoato de etilo (9,8 ml), hidróxido de potasio (85%, 14,2 g), etanol (150 ml) y agua (150 ml) a -30 a -25°C. Después de agitar a -30°C durante 30 minutos, se añadió ácido clorhídrico 1M (110 ml) a la mezcla. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El sólido residual se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (21,1 g, 87%) como un sólido amarillo amarillado. MS 394 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 39

2-[(2-[(metilsulfonyl)oxi]-4-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]fenil)hidrazono]propanoato de etilo

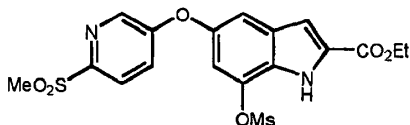


15 A una solución de 2-[(2-hidroxi-4-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]fenil)hidrazono]propanoato de etilo (21,1 g) en piridina (220 ml) se añadió cloruro de metanosulfonyl (5,0 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas, y luego a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta 0°C, y se añadió cloruro de metanosulfonyl (5,0 ml) a la mezcla nuevamente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió agua a la mezcla. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1M, agua, solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El aceite residual se solidificó con acetato de etilo-éter dietílico, y el sólido resultante se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (20,0 g, 79%) como un sólido amarillo pálido. MS 472

25 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 40

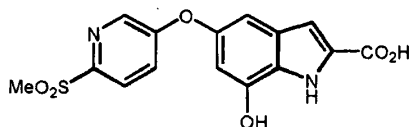
7-[(metilsulfonyl)oxi]-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo



30 Se añadió ácido metanosulfónico (13 ml) al reactivo de Eaton (19 g) a 80°C. Después de agitar a 80°C durante 20 minutos, se añadió tolueno (200 ml). Se añadió 2-[(2-[(metilsulfonyl)oxi]-4-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]fenil)hidrazono]propanoato de etilo (19 g) a la mezcla en 3 porciones. La mezcla se agitó a 80°C durante 40 minutos y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron agua y carbonato hidrógeno de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=5/95 a 50/50, relación en volumen) para dar el compuesto del título (7,8 g, 43%) como un sólido amorfo amarillo pálido. MS 455 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 41

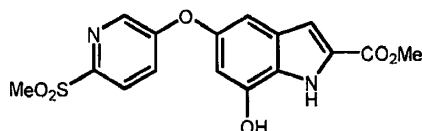
Ácido 7-hidroxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxílico



7-[(metilsulfonyl)oxi]-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (1,56 g) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (10 ml) y etanol (15 ml). Una solución de hidróxido de potasio (85%, 0,8 g) en agua (10 ml) se añadió a la mezcla a 0°C. Se permitió que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 13 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se añadió ácido clorhídrico 1M (14 ml) a la mezcla. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El sólido residual se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (0,93 g, 81%) como un sólido naranja pálido. MS 349 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 42

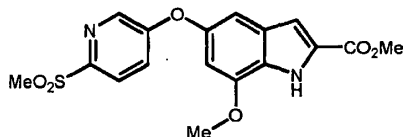
7-hidroxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxilato de metilo



A una solución de ácido 7-hidroxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxílico (4,7 g) en una mezcla de metanol (30 ml) y tolueno (90 ml) se añadió en gotas solución de éter dietílico trimetilsilildiazometano 2M (7,4 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, y se añadió en gotas solución de éter dietílico trimetilsilildiazometano 2M (3,7 ml) a la mezcla. Después de agitar a 0°C durante 30 minutos, se añadió ácido clorhídrico 1M (2 ml) a la mezcla para desactivar la reacción. Se añadió agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El aceite amarillo residual se solidificó con acetato de etilo-éter dietílico. El sólido resultante se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (3,6 g, 74%) como un sólido naranja pálido. MS 363 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 43

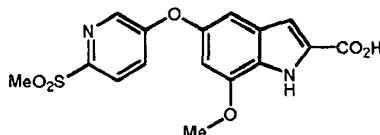
7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxilato de metilo



7-hidroxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxilato de metilo (1,1 g) se disolvió en una mezcla de acetato de etilo (20 ml) y metanol (5 ml). La mezcla se enfrió hasta 0°C, y se añadió en gotas solución de éter dietílico trimetilsilildiazometano 2M (2 ml) a la mezcla. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, y luego se añadió en gotas solución de éter dietílico trimetilsilildiazometano 2M (0,5 ml) a la mezcla nuevamente. Después de agitar a 0°C durante 30 minutos, se añadió ácido clorhídrico 1M (1 ml) a la mezcla para desactivar la reacción. Se añadió agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El aceite residual se solidificó con éter dietílico para dar el compuesto del título (0,99 g, 88%) como un sólido naranja pálido. MS 377 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 44

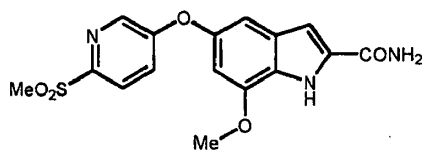
Ácido 7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxílico



7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxilato de metilo (0,99 g) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (10 ml). Se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (5 ml) y la mezcla se agitó a 50°C durante 45 minutos. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua, y se añadió ácido clorhídrico 1M a la mezcla. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El sólido amorfo residual se solidificó con éter dietílico para dar el compuesto del título (0,9 g, 95%) como un sólido amarillo pálido. MS 363 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 45

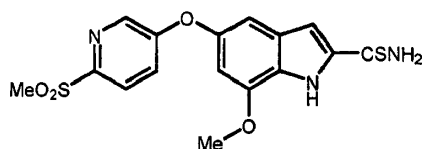
7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxamida



- 5 Una mezcla de ácido 7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxílico (0,9 g), hidrocloreto de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,95 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,67 g) y N,N-dimetilformamida (15 ml) se agitó a 50°C durante 20 minutos. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y se añadió solución acuosa de hidróxido de amonio al 10% (2 ml) a la mezcla. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla se concentró bajo presión reducida. Se añadió agua al residuo y la solución amarilla resultante se filtró para dar el compuesto del título (0,66 g, 74%) como un sólido amarillo. MS 362 (MH⁺).

10 Ejemplo de referencia 46

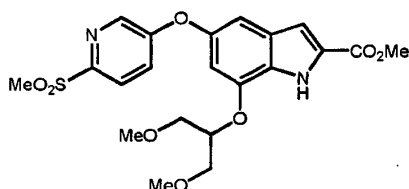
7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carbotioamida



- 15 A una solución de 7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxamida (0,66 g) en tetrahidrofurano (150 ml) se añadió reactivo de Lawesson (0,89 g), y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. Se añadieron tetrahidrofurano (100 ml) y reactivo de Lawesson (0,42 g) a la mezcla. Después de agitar a 50°C durante 13 horas, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=20/80 a 100/0, relación en volumen) para dar el compuesto del título (0,68 g, 99%) como un sólido amorfo amarillo. MS 378 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 47

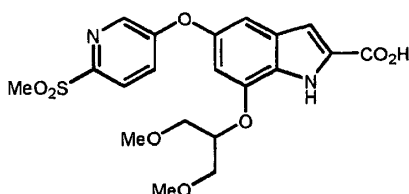
20 7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxilato de metilo



- 25 Una mezcla de 7-hidroxi-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (1,2 g), tributilfosfina (1,6 ml), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1,7 g), 1,3-dimetoxipropan-2-ol (0,8 g) y tetrahidrofurano (20 ml) se agitó a 50°C durante 13 horas. Se añadieron tributilfosfina (0,82 ml), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,83 g) y 1,3-dimetoxipropan-2-ol (0,4 g) a la mezcla nuevamente y la mezcla se agitó a 70°C durante 5 horas. Además, se añadieron tributilfosfina (1,64 ml), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1,66 g) y 1,3-dimetoxipropan-2-ol (0,8 g) a la mezcla. Después de agitar a 70°C durante 3 horas, la mezcla se enfrió hasta 0°C y se eliminaron materiales insolubles por filtración. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano=20/80 a 85/15, relación en volumen) para dar el compuesto del título (1,79 g, 84%) como un aceite naranja. MS 463 (MH⁻).

Ejemplo de referencia 48

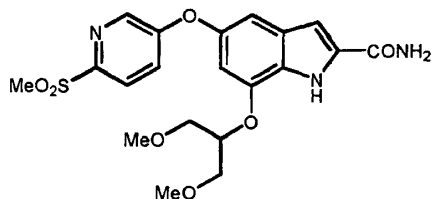
Ácido 7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxílico



5 A una solución de 7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxilato de metilo (1,79 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (20 ml) y metanol (15 ml) se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (15 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 30 minutos. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en agua. La mezcla se lavó con éter dietílico tres veces. Las capas de éter dietílico se combinaron y se extrajeron con agua. Las capas acuosas se combinaron y se añadió ácido clorhídrico 1M (15 ml) a la mezcla. La suspensión blanca resultante se filtró para dar el compuesto del título (1,02 g, 69%) como un sólido naranja pálido. MS 451 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 49

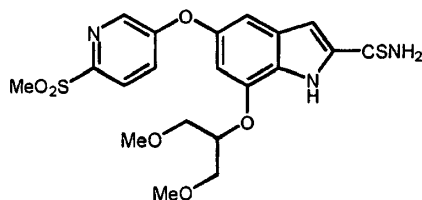
7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxamida



10 Una mezcla de ácido 7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxílico (1,02 g), hidrocloreto de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (868 mg), 1-hidroxibenzotriazol (612 mg) y N,N-dimetilformamida (20 ml) se agitó a 50°C durante 25 minutos. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y se añadió solución de hidróxido de amonio al 10% (3 ml) a la mezcla. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 días, la mezcla se concentró bajo presión reducida. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (1,08 g, 100%) como un aceite naranja. MS 450 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 50

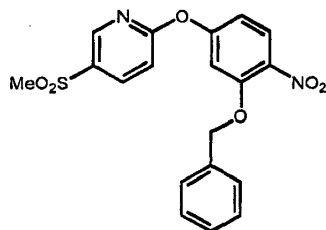
20 7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carbotioamida



25 A una solución de 7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxamida (1,0 g) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió reactivo de Lawesson (1,0 g) y la mezcla se agitó a 50°C durante 45 minutos. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=10/90 a 70/30, relación en volumen) para dar el compuesto del título (0,94 g, 90%) como un sólido amorfo amarillo. MS 466 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 51

2-[3-(benciloxi)-4-nitrofenoxi]-5-(metilsulfonyl)piridina

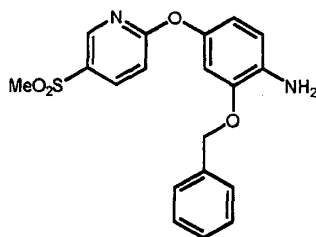


30 Una mezcla de 3-(benciloxi)-4-nitrofenol (31,4 g), 2-bromo-5-(metilsulfonyl)piridina (30,3 g), carbonato de cesio (83,6 g) y N,N-dimetilformamida (300 ml) se agitó a 100°C durante 3 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. Se añadió agua al residuo y la suspensión marrón resultante se filtró para dar el compuesto del título (45,6 g, 89%) como un sólido amarillo.

35 ¹H RMN (CDCl₃) δ 3,11 (3H, s), 5,22 (2H, s), 6,84 (1H, dd, J = 8,9, 2,5 Hz), 6,96 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,33-7,48 (5H, m), 8,02 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,24 (1H, dd, J = 8,5, 2,5 Hz), 8,68 (1H, d, J = 2,7 Hz).

Ejemplo de referencia 52

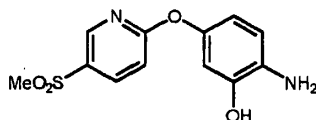
2-(benciloxi)-4-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]anilina



5 Una mezcla de 2-[3-(benciloxi)-4-nitrofenoxi]-5-(metilsulfonyl)piridina (45,56 g), hierro en polvo (31,7 g), cloruro de calcio (1,26 g), etanol (400 ml) y agua (100 ml) se agitó a 80°C durante 3,5 horas. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El sólido residual se lavó sucesivamente con agua, etanol, y éter dietílico para dar el compuesto del título (46,31 g, 100%) como un sólido amarillo amarillado. MS 371 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 53

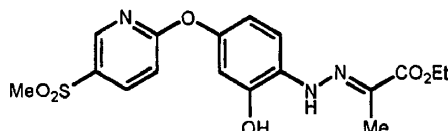
2-amino-5-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]fenol



10 A una solución de 2-(benciloxi)-4-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]anilina (46 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (400 ml) y metanol (150 ml) se añadió paladio sobre carbono (7 g, 10 % en peso, húmedo), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró para eliminar el catalizador y el filtrado se concentró. El sólido residual se lavó con metanol-éter dietílico para dar el compuesto del título (26,91 g, 84%) como un sólido gris verdoso. MS 281 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 54

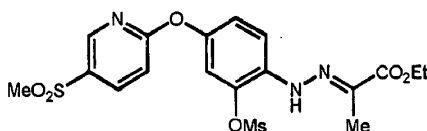
2-[(2-hidroxí-4-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]fenil)hidrazono]propanoato de etilo



20 A una suspensión de agitación de 2-amino-5-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]fenol (27,68 g) en una mezcla de etanol (150 ml) y acetonitrilo (20 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (21,8 ml) a 0°C. Después de enfriar hasta -5°C, se añadió en gotas una solución de nitrato de sodio (8,18 g) en agua (20 ml) a la mezcla manteniendo la temperatura debajo de -5°C. La mezcla se agitó a -10°C durante 30 minutos. La mezcla se añadió a una mezcla de 2-metil-3-oxobutanoato de etilo (15,7 ml), hidróxido de potasio (85%, 22,8 g), etanol (50 ml) y agua (150 ml) a -30 a -20°C. Después de agitar a -30°C durante 1 hora, se añadió ácido clorhídrico 1M (150 ml) a la mezcla. Se añadieron agua y acetato de etilo. La suspensión marrón resultante se filtró para dar el compuesto del título (17,9 g) como un sólido marrón. Además, el filtrado se extrajo con acetato de etilo-tetrahidrofurano. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El sólido residual se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (15,3 g) como un sólido amarillado. Adicionalmente, el filtrado se concentró y el sólido residual se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (4,5 g) como un sólido amarillado (total 37,7 g, 97%). MS 394 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 55

2-[(2-[[5-(metilsulfonyl)oxi]-4-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]fenil)hidrazono]propanoato de etilo

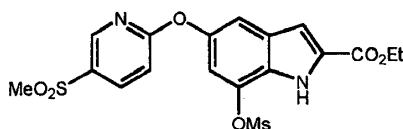


35 A una solución de 2-[(2-hidroxí-4-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]fenil)hidrazono]propanoato de etilo (37,7 g) en piridina (450 ml) se añadió cloruro de metanosulfonylo (8,9 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió cloruro de metanosulfonylo (8,9 ml) a la mezcla a 0°C nuevamente, y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 1 hora. Además, se añadió cloruro de metanosulfonilo (8,9 ml) a la mezcla a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo-tetrahidrofurano. La capa orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1M, agua, solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El sólido residual se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (37,05 g, 83%) como un sólido blancuzco. MS 472 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 56

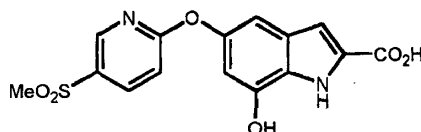
7-[(metilsulfonil)oxi]-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo



Se añadió ácido metanosulfónico (24 ml) al reactivo de Eaton (36 g) a 90°C. Después de agitar a 90°C durante 1 hora, se añadió tolueno (200 ml) a la mezcla. Se añadió 2-[[2-[(metilsulfonil)oxi]-4-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]fenil]hidrazono]propanoato de etilo (36,1 g) a la mezcla en 3 porciones. La mezcla se agitó a 90°C durante 50 minutos y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron agua y carbonato hidrógeno de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo-tetrahidrofurano. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó dos veces por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=20/80 a 75/25, relación en volumen) para dar un sólido amarillo. El sólido se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (8,57 g, 25%) como un sólido amarillo pálido. MS 455 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 57

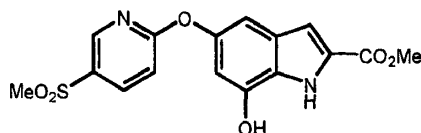
Ácido 7-hidroxi-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carboxílico



7-[(metilsulfonil)oxi]-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (11,74 g) se suspendió en una mezcla de tetrahidrofurano (300 ml) y etanol (150 ml). Se añadió una solución de hidróxido de potasio (85%, 6,8 g) en agua (100 ml) a la mezcla a 0°C. Se permitió que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla se concentró y se añadió ácido clorhídrico 1M (130 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El sólido residual se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (8,39 g, 93%) como un sólido marrón. MS 349 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 58

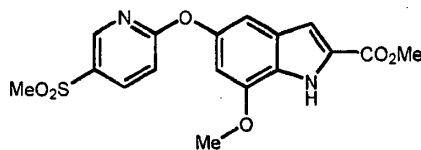
7-hidroxi-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carboxilato de metilo



A una suspensión de ácido 7-hidroxi-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carboxílico (8,71 g) en una mezcla de metanol (300 ml) y tolueno (300 ml) se añadió en gotas solución de éter dietílico trimetilsilildiazometano 2M (12,5 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 1,5 horas. Además se añadió solución de éter dietílico trimetilsilildiazometano 2M (10 ml) a la mezcla y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora, que se repitió tres veces. y luego se añadió solución de éter dietílico trimetilsilildiazometano 2M (5 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, que se repitió dos veces. Para desactivar la reacción, se añadió ácido clorhídrico 1M (80 ml) a la mezcla. Se añadió agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El sólido residual se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (8,25 g, 92%) como un sólido púrpura. MS 363 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 59

7-metoxi-5-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carboxilato de metilo



- 5 A una solución de 7-hidroxi-5-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carboxilato de metilo (3,12 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (30 ml) y metanol (5 ml) se añadió en gotas solución de éter dietílico trimetilsilildiazometano 2M (4,3 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora, se añadió en gotas solución de éter dietílico trimetilsilildiazometano 2M (8,0 mM) a la mezcla nuevamente, y la mezcla se agitó a 0°C durante 2,5 horas. Además, se añadió en gotas solución de éter dietílico trimetilsilildiazometano 2M (4,0 mM) a la mezcla, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Para desactivar la reacción, se añadió ácido clorhídrico 6M (9 ml) a la mezcla.
- 10 Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato de sodio y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El sólido residual se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (2,78 g, 86%) como un sólido marrón. MS 377 (MH⁺).

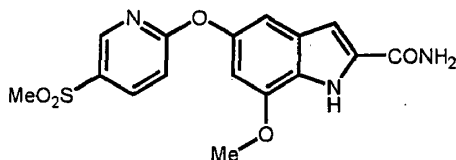
Ejemplo de referencia 60

15 Ácido 7-metoxi-5-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carboxílico

- A una solución de 7-metoxi-5-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carboxilato de metilo (2,78 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (25 ml) y etanol (20 ml) se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (11 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 40 minutos. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua, y se añadió ácido clorhídrico 1M (11 ml) a la mezcla. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El aceite residual se solidificó con éter dietílico para dar el compuesto del título (2,18 g, 81%) como un sólido naranja pálido. MS 363 (MH⁺).
- 20

Ejemplo de referencia 61

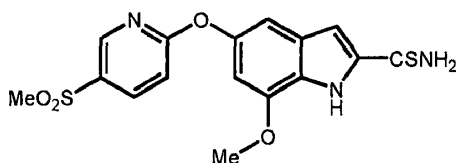
7-metoxi-5-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carboxamida



- 25 Una mezcla de ácido 7-metoxi-5-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carboxílico (2,18 g), hidrócloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,3 g), 1-hidroxibenzotriazol (1,6 g) y N,N-dimetilformamida (20 ml) se agitó a 50°C durante 25 minutos. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y se añadió solución acuosa de hidróxido de amonio al 10% (3 ml) a la mezcla. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 días, la mezcla se concentró bajo presión reducida. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (2,09 g, 96%) como un aceite naranja. MS 362 (MH⁺).
- 30

Ejemplo de referencia 62

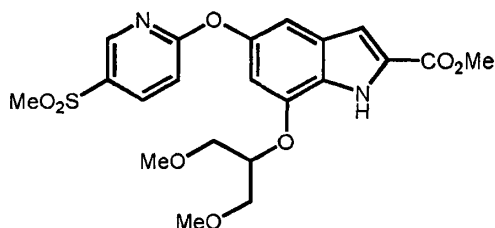
7-metoxi-5-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carbotioamida



- 35 A una solución de 7-metoxi-5-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carboxamida (2,1 g) en tetrahidrofurano (400 ml) se añadió reactivo de Lawesson (2,3 g) y la mezcla se agitó a 60°C durante 50 minutos. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La mezcla se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se solidificó con acetato de etilo y el sólido resultante se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (2,06 g, 94%) como un sólido amarillo pálido. MS 378 (MH⁺).
- 40

Ejemplo de referencia 63

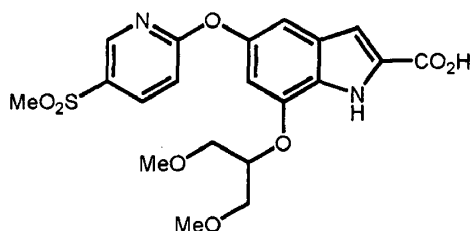
7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carboxilato de metilo



5 Una mezcla de 7-hidroxi-5-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carboxilato de metilo (2,75 g), tributilfosfina (3,7 ml), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (3,8 g), 1,3-dimetoxipropan-2-ol (1,8 g) y tetrahidrofurano (50 ml) se agitó a 50°C durante 8 horas. Se añadieron Ttributilfosfina (1,9 ml), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1,9 g) y 1,3-dimetoxipropan-2-ol (0,9 g) a la mezcla nuevamente, y la mezcla se agitó a 50°C durante 8 horas. Además, se añadieron tributilfosfina (3,7 ml), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (3,8 g) y 1,3-dimetoxipropan-2-ol (1,8 g) a la mezcla. Después de agitar a 50°C durante 24 horas, la mezcla se enfrió hasta 0°C y se eliminó un precipitado por filtración. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=10/90 a 80/20, relación en volumen) dos veces, seguido por cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano 20/80 a 85/15) para dar el compuesto del título crudo (3,42 g) como un aceite amarillo. MS 465 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 64

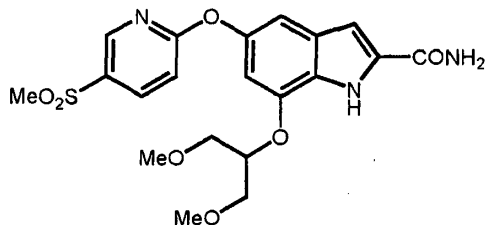
Ácido 7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carboxílico



15 A una solución de 7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carboxilato de metilo (3,42 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (20 ml) y etanol (15 ml) se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (18 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 50 minutos. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en agua. La mezcla se lavó con éter dietílico. A la capa acuosa se añadió ácido clorhídrico 1M (18,5 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El sólido amorfo residual se solidificó con éter dietílico para dar el compuesto del título (1,66 g) como un sólido amarillo pálido. MS 553 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 65

7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carboxamida

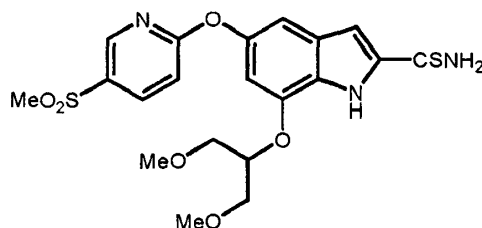


25 Una mezcla de ácido 7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carboxílico (1,66 g), hidrocloreto de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,4 g), 1-hidroxibenzotriazol (1,0 g) y N,N-dimetilformamida (15 ml) se agitó a 50°C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y se añadió solución de hidróxido de amonio al 25% (1,5 ml) a la mezcla. Después de agitar a temperatura ambiente durante 14 horas, la mezcla se concentró bajo presión reducida. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo/hexano=0/60/40 a 10/90/0, relación en volumen) para dar el compuesto del título (1,66 g, 100%) como un sólido amorfo incoloro. MS 450 (MH⁺).

35

Ejemplo de referencia 66

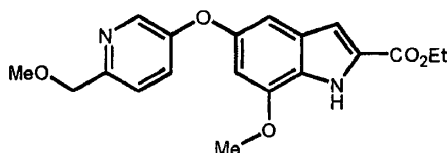
7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carboxamida



5 A una solución de 7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carboxamida (1,66 g) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió reactivo de Lawesson (1,5 g), y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas. Se añadió reactivo de Lawesson (0,5 g) a la mezcla nuevamente. Después de agitar a 50°C durante 1 hora, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la mezcla se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por
10 cromatografía en columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo/hexano=0/10/90 a 10/90/0, relación en volumen) para dar el compuesto del título (1,69 g, 98%) como un sólido amorfo amarillo. MS 466 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 67

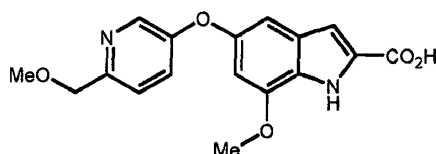
7-metoxi-5-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo



15 Se sometió a reflujo ácido p-toluenosulfónico monohidratado (11,8 g) en tolueno (200 ml) durante 2 horas con eliminación azeotrópica de agua. La mezcla se enfrió hasta 110°C y se añadió una solución de 2-[(2-metoxi-4-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]fenil)hidrazono]propanoato de etilo (11,58 g) en tolueno (50 ml). La mezcla se agitó a 110°C durante 5,5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio a la mezcla. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por
20 cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=10/90 a 75/25), seguido por cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano=10/90 a 50/50, relación en volumen) para proporcionar un sólido amarillo. El sólido se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (2,32 g, 21%) como un sólido amarillo. MS 357 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 68

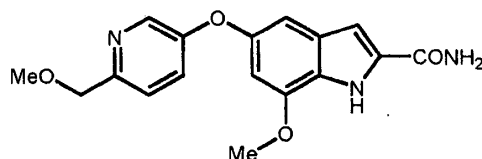
25 Ácido 7-metoxi-5-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxílico



30 A una solución de 7-metoxi-5-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (2,39 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (15 ml) y etanol (10 ml) se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (10 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua, y se añadió ácido clorhídrico 1M (10 ml) a la mezcla. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (2,28 g, 100%) como un sólido amorfo amarillo pálido. MS 329 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 69

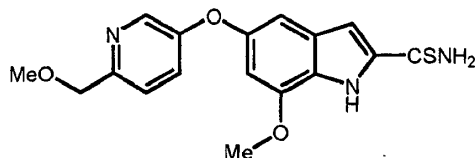
7-metoxi-5-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxamida



5 Una mezcla de ácido 7-metoxi-5-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxílico (2,28 g), hidrocloreto de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,66 g), 1-hidroxibenzotriazol (2,13 g) y N,N-dimetilformamida (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Una solución de hidróxido de amonio al 25% (3 ml) se añadió a la mezcla. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15,5 horas, la mezcla se concentró bajo presión reducida. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El aceite residual se solidificó con acetato de etilo-éter dietílico y el sólido resultante se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (1,65 g, 73%) como un sólido naranja pálido. MS 328 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 70

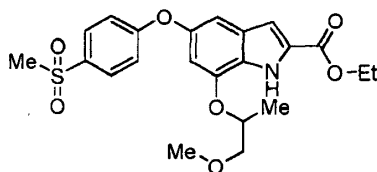
7-metoxi-5-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carbotioamida



15 A una solución de 7-metoxi-5-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxamida (1,86 g) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió reactivo de Lawesson (2,3 g), y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la mezcla se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano=30/70 a 90/10, relación en volumen) para dar el compuesto del título (2,04 g, 100%) como un sólido amorfo amarillo. MS 344 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 71

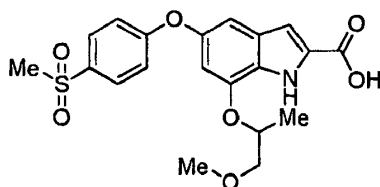
7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo



25 A una solución de 7-hidroxi-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (2,0 g) en tetrahidrofurano (80 ml) se añadieron 1-metoxipropan-2-ol (1,04 ml), tributilfosfina (2,46 ml) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (2,69 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. Luego se añadieron 1-metoxipropan-2-ol (0,5 ml), tributilfosfina (1,2 ml) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1,34 g) a la mezcla y la mezcla se agitó a 50°C durante toda la noche. La mezcla se concentró al vacío. Se añadió acetato de etilo al residuo y se filtraron los materiales insolubles. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:9 a 6:4, relación en volumen) para dar el compuesto del título (2,08 g, 87%) como un aceite marrón. MS 448 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 72

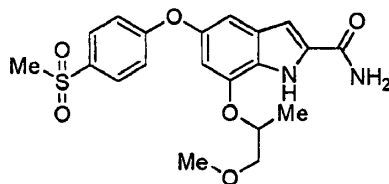
Ácido 7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxílico



5 A una mezcla de 7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (2,36 g), tetrahidrofurano (20 ml) y etanol (20 ml) se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (7,9 ml). La mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante toda la noche. A la mezcla se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (10,5 ml). Todo se agitó a 50°C durante 1 hora adicional. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se acidificó con ácido clorhídrico 1M. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se trituró y se lavó con hexano para dar el compuesto del título (1,288 g, 58%) como un sólido rosa. El sólido se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar cristales blancos. Punto de fusión 135,9-137,4°C.

Ejemplo de referencia 73

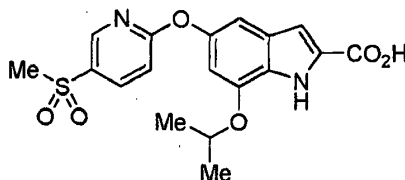
10 7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida



15 A una solución de ácido 7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxílico (1,072 g) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se añadieron hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,98 g) y sal de 1-hidroxibenzotriazol amonio (0,788 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío. Se añadieron agua y acetato de etilo al residuo y el resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución salina y agua, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo: metanol = 100:0 a 95:5, relación en volumen) para dar el compuesto del título (910 mg, 85%) como un sólido amorfo blanco. MS 419 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 74

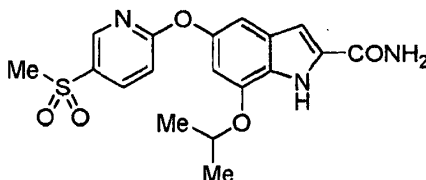
20 Ácido 7-(1-metiletoxi)-5-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carboxílico



25 Una mezcla de 7-(1-metiletoxi)-5-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (10,7 g), solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (50 ml), etanol (50 ml) y tetrahidrofurano (50 ml) se agitó a 50°C durante 2 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1M (50 ml) a la mezcla y la mezcla se ajustó hasta pH=6 mediante solución acuosa de hidróxido de sodio 1M y agua. Todo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (6,35 g, 64%) como un sólido amorfo marrón. MS 391 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 75

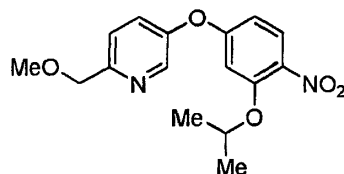
7-(1-metiletoxi)-5-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carboxamida



30 Una mezcla de ácido 7-(1-metiletoxi)-5-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carboxílico (4,0 g), 1-hidroxibenzotriazol (2,07 g), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,93 g) y N,N-dimetilformamida (50 ml) se agitó a 50°C durante 30 minutos, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de amonio (10%, 10 ml) a la mezcla. Todo se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua, solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio, y solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó a partir de éter diisopropílico-acetato de etilo para dar el compuesto del título (2,26 g, 57%) como cristales marrones. MS 390 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 76

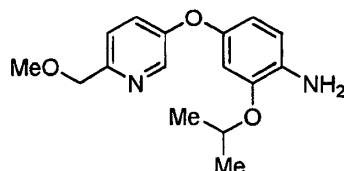
2-(metoximetil)-5-[3-(1-metiletoxi)-4-nitrofenoxi]piridina



5 Una mezcla de 6-(bromometil)piridin-3-il bencenosulfonato (60,0 g), metóxido de sodio (49,4 g) y metanol (800 ml) se sometió a reflujo durante 20 horas, y luego se enfrió hasta 0°C. A la mezcla se añadió cloruro de hidrógeno en metanol (10%, 400 ml) a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 15 minutos, la mezcla se concentró al vacío. Se añadió tolueno al residuo y la mezcla se concentró al vacío para eliminar metanol. Una mezcla de el residuo, 4-fluoro-2-(1-metiletoxi)-1-nitrobenzono (36,4 g), carbonato de potasio (75,9 g) y N,N-dimetilformamida (300 ml) se agitó a 60°C durante 15 horas, y luego se concentró al vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4 a 1:1, relación en volumen) para dar el compuesto del título (20,5 g, 35%) como un aceite amarillo. MS 319 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 77

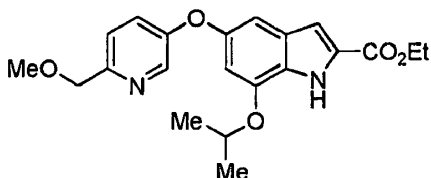
4-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-2-(1-metiletoxi)anilina



15 Una mezcla de 2-(metoximetil)-5-[3-(1-metiletoxi)-4-nitrofenoxi]piridina (20,5 g), hierro (polvo, 17,9 g), cloruro de calcio (710 mg), etanol (400 ml) y agua (100 ml) se sometió a reflujo durante 5 horas. La mezcla se filtró con celite. El filtrado se concentró al vacío para eliminar etanol. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice básica (acetato de etilo:hexano = 5:95 a 1:3, relación en volumen) para dar el compuesto del título (13,77 g, 74%) como un aceite marrón. MS 289 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 78

5-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-7-(1-metiletoxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo



25 A una mezcla de 4-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-2-(1-metiletoxi)anilina (13,7 g), etanol (200 ml) y acetonitrilo (20 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (8,7 ml) a 0°C. Se añadió en gotas una solución de nitrito de sodio (3,93 g) en agua (10 ml) a la mezcla a 0-5°C. Todo se agitó a 5°C durante 30 minutos para dar una mezcla de diazonio. A una solución enfriada (-20°C) de hidróxido de potasio (85%, 9,4 g) en etanol (40 ml) y agua (40 ml) se añadió 2-metil-3-oxobutanoato de etilo (7,53 g). La mezcla de diazonio preparada más arriba se añadió a la solución a -30 a -20°C durante un periodo de 15 minutos. Todo se agitó a -20°C durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2 a 2:1, relación en volumen) para dar un aceite amarillo (9,45 g).

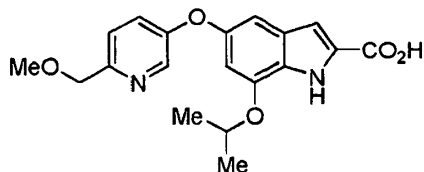
35 Una mezcla de ácido p-toluenosulfónico monohidratado (8,9 g) y tolueno (50 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas con eliminación azeotrópica de agua, y luego se enfrió hasta 90°C. Se añadió una solución del aceite amarillo que se describe más arriba (9,45 g) en tolueno (50 ml) a la mezcla a 90°C. Todo se agitó a 90°C durante 1 hora, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Una solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio se añadió a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4 a 1:1, relación en volumen) para dar un aceite amarillo (4,10 g).

40

Una mezcla de ácido p-toluenosulfónico monohidratado (3,80 g) y tolueno (50 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas con eliminación azeotrópica de agua, y luego se enfrió hasta 90°C. Se añadió una solución del aceite amarillo que se describe más arriba (4,0 g) en tolueno (15 ml) a la mezcla a 90°C. Todo se sometió a reflujo durante 24 horas, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Una solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio se añadió a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo-tetrahidrofurano. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4 a 2:1, relación en volumen) para dar el compuesto del título (1,32 g, 15%) como un aceite naranja. MS 385 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 79

10 Ácido 5-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-7-(1-metiletoxi)-1H-indol-2-carboxílico

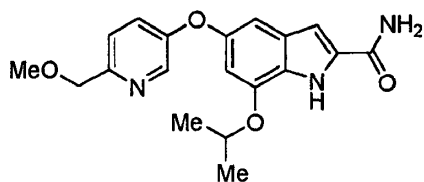


Una mezcla de 5-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-7-(1-metiletoxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (1,65 g), solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (10 ml), tetrahidrofurano (10 ml) y etanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadieron agua y ácido clorhídrico 1M (10 ml) a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (1,43 g, 93%) como un sólido amorfo marrón. MS 357 (MH⁺).

15

Ejemplo de referencia 80

5-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-7-(1-metiletoxi)-1H-indol-2-carboxamida

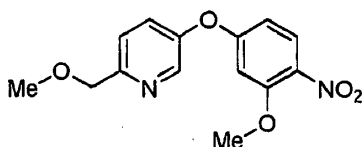


20 Una mezcla de ácido 5-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-7-(1-metiletoxi)-1H-indol-2-carboxílico (1,43 g), 1-hidroxibenzotriazol (810 mg), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,15 g) y N,N-dimetilformamida (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de amonio (25%, 5 ml) a la mezcla. Todo se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 días. Se añadió agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua, solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título (1,05 g, 74%) como cristales de color marrón pálido. MS 356 (MH⁺).

25

Ejemplo de referencia 81

2-(metoximetil)-5-(3-metoxi-4-nitrofenoxi)piridina



30 Una mezcla de bencenosulfonato de 6-(bromometil)piridin-3-ilo (40,7 g), metóxido de sodio (33,5 g) y metanol (600 ml) se sometió a reflujo durante 15 horas, y luego se enfrió hasta 0°C. A la mezcla se añadió cloruro de hidrógeno en metanol (2M, 500 ml) a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla se concentró al vacío. Se añadió tolueno al residuo y la mezcla se concentró al vacío para eliminar metanol. Una mezcla del residuo, 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenzoceno (21,2 g), carbonato de potasio (120 g) y N,N-dimetilformamida (800 ml) se agitó a 90°C durante 20 horas, y luego se concentró al vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo - hexano y el resultante se recolectó por filtración para dar 25,45 g del compuesto del título como cristales de color marrón pálido. Las aguas madres se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:9 a 1:1, relación en volumen) para dar 1,70

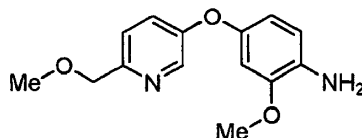
35

40

g del compuesto del título como cristales amarillos. Total rendimiento 27,15 g (75%). Los cristales se recrystalizaron a partir de acetato de etilo-hexano para dar prismas amarillos. MS 291 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 82

2-metoxi-4-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]anilina



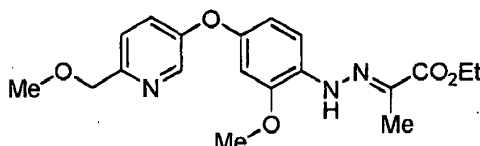
5

Una mezcla de 2-(metoximetil)-5-(3-metoxi-4-nitrofenoxi)piridina (27,0 g), hierro (polvo, 25,9 g), cloruro de calcio (1,03 g), etanol (400 ml) y agua (100 ml) se sometió a reflujo durante 6 horas. Luego se añadieron hierro (polvo, 12,9 g) y cloruro de calcio (1,03 g) a la mezcla, y todo se sometió a reflujo durante 2 horas adicionales. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró con celite. El filtrado se concentró al vacío para eliminar etanol. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:3 a 3:1, relación en volumen) para dar el compuesto del título (20,1 g, 83%) como un aceite marrón. MS 261 (MH⁺).

10

Ejemplo de referencia 83

15 2-[(2-metoxi-4-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]fenil)hidrazono]propanoato de etilo

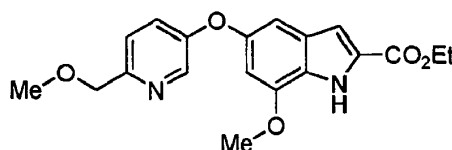


20

A una mezcla de 2-metoxi-4-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]anilina (20,1 g), etanol (300 ml) y acetonitrilo (30 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (14,2 ml) a 5°C. Se añadió en gotas una solución de nitrito de sodio (6,39 g) en agua (20 ml) a la mezcla a 5°C. Todo se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se añadió a la mezcla de hidróxido de potasio (85%, 15,2g), 2-metil-3-oxobutanoato de etilo (12,2 g), etanol (60 ml) y agua (60 ml) a -20 a -10°C durante un período de 15 min. Todo se agitó a -20°C durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 2:3 a 2:1, relación en volumen) para dar el compuesto del título (12,58 g, 44%) como un aceite marrón. MS 374 (MH⁺).

25 Ejemplo de referencia 84

7-metoxi-5-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo



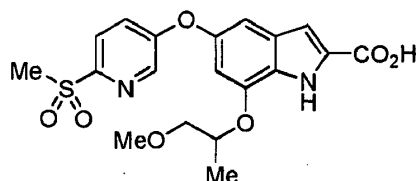
30

Una mezcla de ácido p-toluenosulfónico hidratado (1,03 g) y tolueno (15 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas con eliminación azeotrópica de agua, y luego se enfrió hasta 90°C. Se añadió una solución de 2-[(2-metoxi-4-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]fenil)hidrazono]propanoato de etilo (1,0 g) en tolueno (10 ml) a la mezcla a 90°C. Todo se agitó a 90°C durante 1 hora, y luego se sometió a reflujo durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice básica (acetato de etilo:hexano = 1:4 a 2:1, relación en volumen) y luego por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:9 a 2:1, relación en volumen) para dar el compuesto del título (140 mg, 15%) como cristales de color amarillo pálido. MS 357 (MH⁺).

35

Ejemplo de referencia 85

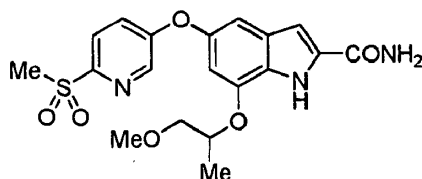
Ácido 7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxílico



5 A una solución de 7-hidroxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxilato de metilo (2,5 g), tributilfosfina (2,79 g) y 1-metoxipropan-2-ol (1,24 g) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (3,48 g) a 60°C. Todo se agitó a 60°C durante 1,5 horas y luego se concentró al vacío. Se añadió éter diisopropílico al residuo y se eliminaron materiales insolubles por filtración. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2 a 2:1, relación en volumen) y luego por cromatografía en gel de sílice básica (acetato de etilo:hexano = 1:2 a 2:1, relación en volumen) para dar un aceite incoloro. Una
 10 mezcla del aceite, solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (15 ml), tetrahidrofurano (15 ml) y metanol (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se lavó con éter dietílico. La capa orgánica se extrajo con solución acuosa de hidróxido de sodio 1M. Las capas de agua se combinaron, se acidificaron mediante ácido clorhídrico 1M, y se extrajeron con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se lavó con hexano para dar el compuesto del título (1,50 g, 52%) como
 15 cristales incoloros. MS 421 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 86

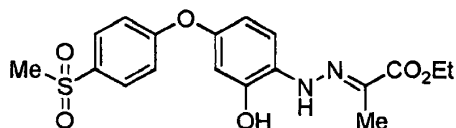
7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxamida



20 Una mezcla de ácido 7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxílico (1,40 g), 1-hidroxibenzotriazol (670 mg), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,95 g) y N,N-dimetilformamida (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una solución acuosa de hidróxido de amonio (25%, 5 ml) se añadió a la mezcla. Todo se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua, solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al
 25 vacío. El residuo se lavó con acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (1,35 g, 98%) como cristales incoloros. MS 420 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 87

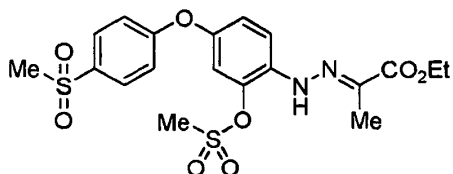
2-({2-hidroxi-4-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]fenil}hidrazono)propanoato de etilo



30 A una mezcla enfriada con hielo y agitada de 2-amino-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]fenol (4,3 g) y ácido clorhídrico concentrado (2,8 ml) en etanol (40 ml) y acetonitrilo (10 ml) se añadió una solución de nitrito de sodio (1,27 g) en agua (5 ml) a -5 a -10°C, y la mezcla se diluyó con agua (20 ml). Después de ser agitada a -5 a -10°C durante 30 minutos, la solución marrón claro resultante se añadió en gotas a una solución enfriada de hidróxido de potasio (85%, 3,05 g) y 2-metil-3-oxobutanoato de etilo (2,44 ml) en etanol (30 ml) y agua (30 ml) a -10 a -20°C. Después de
 35 ser agitada a -10 a -20°C durante 20 minutos, la mezcla se dividió entre acetato de etilo y solución acuosa de ácido cítrico. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El sólido marrón claro residual se lavó con acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (5,81 g, 96%) como un sólido naranja claro. MS 391 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 88

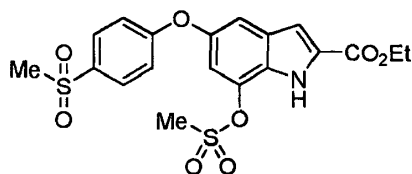
2-({2-[(metilsulfonyl)oxi]-4-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]fenil}hidrazono)propanoato de etilo



- 5 A una solución enfriada con hielo y agitada de 2-({2-hidroxi-4-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]fenil}hidrazono)propanoato de etilo (5,8 g) en piridina (60 ml) se añadió cloruro de metanosulfonylo (1,4 ml), y la mezcla se agitó a 4°C durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se dividió entre acetato de etilo y solución acuosa de ácido cítrico. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa de ácido cítrico y solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía corta en gel de sílice (acetato de etilo) para dar cristales de color naranja claro, que se lavaron con acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (6,49 g, 93%) como cristales de color naranja claro. MS 471 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 89

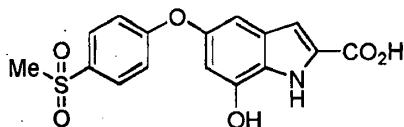
7-[(metilsulfonyl)oxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo



- 15 Una mezcla de ácido p-toluenosulfónico hidratado (0,63 g) y tolueno (40 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas con eliminación azeotrópica de agua, y luego se enfrió hasta 50°C. Se añadió 2-({2-[(metilsulfonyl)oxi]-4-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]fenil}hidrazono)propanoato de etilo (0,52 g) a la mezcla a 50°C. Después de agitar a 50°C durante 30 minutos, la mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y carbonato hidrógeno de sodio acuoso. La capa orgánica se lavó sucesivamente con carbonato hidrógeno de sodio acuoso y solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 35:65 a 45:55, relación en volumen) para dar el compuesto del título (235 mg, 46%) como cristales de color amarillo pálido. MS 452 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 90

Ácido 7-hidroxi-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxílico

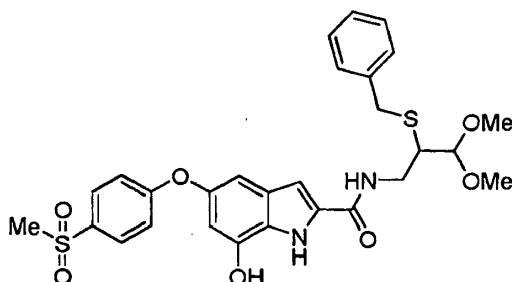


- 25 A una mezcla de 7-[(metilsulfonyl)oxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (2,81 g), tetrahidrofurano (30 ml) y metanol (20 ml) se añadió una solución de hidróxido de potasio (85%, 1,8 g) en agua (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y luego se dividió entre acetato de etilo y solución acuosa de ácido cítrico. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para dar un sólido marrón claro, que se lavó con acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (2,12 g, 98%) como un sólido naranja claro.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 3,17 (3H, s), 6,40 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,87 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,04 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,10 (2H, dd, J = 1,8, 6,9 Hz), 7,86 (2H, dd, J = 1,8, 6,9 Hz), 9,91 (1H, s).

Ejemplo de referencia 91

N-[2-(bencilsulfanil)-3,3-dimetoxipropil]-7-hidroxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida

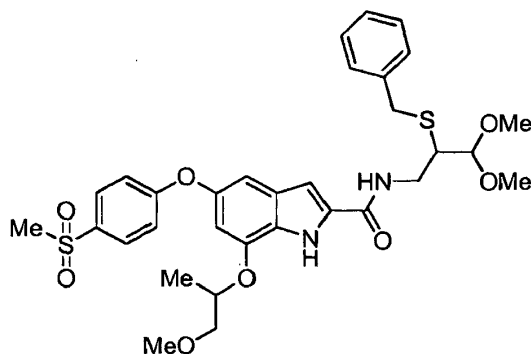


5 A una mezcla enfriada con hielo y agitada de ácido 7-hidroxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxílico (2,1 g) y 2-(bencilsulfanil)-3,3-dimetoxipropan-1-amina (2,9 g) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (1,1 g), y hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,6 g). Después de ser agitada a 4°C hasta temperatura ambiente durante 15 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 35:65 a 60:40, relación en volumen) para dar cristales de color amarillo claro, que se lavaron con acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (1,73 g, 50%) como agujas de color amarillo pálido. MS 569 (MH⁺).

10

Ejemplo de referencia 92

N-[2-(bencilsulfanil)-3,3-dimetoxipropil]-7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida



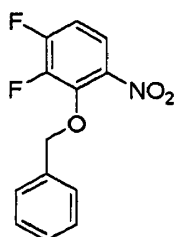
15 A una solución agitada de N-[2-(bencilsulfanil)-3,3-dimetoxipropil]-7-hidroxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida (1,73 g), tributilfosfina (1,4 ml) y 1-metoxipropan-2-ol (0,59 ml) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1,53 g) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. La mezcla total se agitó a 50°C durante 4 horas, y se añadieron tributilfosfina (1,4 ml), 1-metoxipropan-2-ol (0,59 ml) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1,53 g) a la misma. Después de ser agitada a 50°C durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con éter dietílico y se eliminaron los materiales insolubles por filtración y se lavaron con éter dietílico. Los lavados y filtrado combinados se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 35:65 a 60:40) para dar un aceite amarillo claro. El aceite se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para dar un aceite amarillo, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 35:65 a 70:30, relación en volumen) para dar el compuesto del título (1,6 g, 82%) como un aceite amarillo pálido. MS 641 (MH⁺).

20

25

Ejemplo de referencia 93

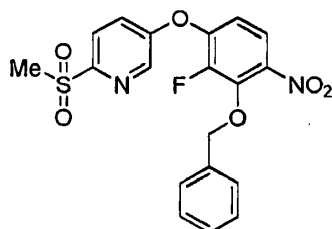
2-(benciloxi)-3,4-difluoro-1-nitrobenzono



Una mezcla de 2,3-difluoro-6-nitrofenol (15,1 g), bromuro de bencilo (10,8 ml) y carbonato de potasio (11,9 g) en N,N-dimetilformamida (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (22,1 g, 97%) como un sólido amarillo claro. MS 264 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 94

5-[3-(benciloxi)-2-fluoro-4-nitrofenoxi]-2-(metilsulfonyl)piridina

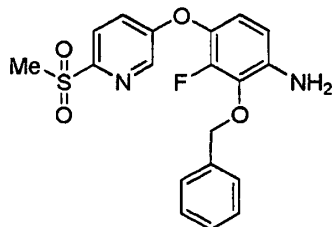


Una mezcla de 2-(benciloxi)-3,4-difluoro-1-nitrobenzoceno (7,65 g), 6-(metilsulfonyl)piridin-3-ol (5,0 g) y carbonato de potasio (4,4 g) en N,N-dimetilformamida (40 ml) se agitó a 90°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 25:75 a 40:60, relación en volumen) para dar cristales de color amarillo claro, que se lavaron con acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (8,4 g, 69%) como cristales de color amarillo pálido.

¹H RMN (CDCl₃) δ 3,25 (3H, s), 5,31 (2H, s), 6,94 (1H, dd, J = 5,1, 9,6 Hz), 7,32-7,48 (6H, m), 7,72 (1H, dd, J = 2,1, 9,6 Hz), 8,09 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,7 Hz).

Ejemplo de referencia 95

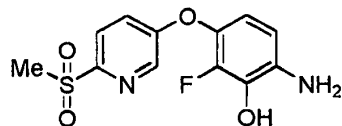
2-(benciloxi)-3-fluoro-4-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]anilina



Una mezcla de 5-[3-(benciloxi)-2-fluoro-4-nitrofenoxi]-2-(metilsulfonyl)piridina (8,4 g), hierro (polvo, 5,5 g), cloruro de calcio (0,24 g), etanol (200 ml) y agua (40 ml) se sometió a reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró al vacío para eliminar etanol. El residuo se dividió entre acetato de etilo y solución salina. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 20:80 a 40:60, relación en volumen) para dar el compuesto del título (5,5 g, 70%) como un aceite verde oscuro. MS 389 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 96

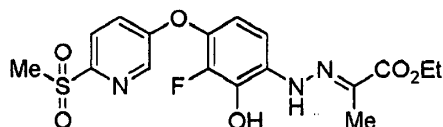
6-amino-2-fluoro-3-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]fenol



Una mezcla de 2-(benciloxi)-3-fluoro-4-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]anilina (5,5 g), paladio sobre carbono al 10 % (que contiene 50% de agua, 1,6 g), tetrahidrofurano (100 ml) y metanol (80 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente durante 20 horas bajo presión de balón. El catalizador se eliminó por filtración y se lavó con tetrahidrofurano-metanol. Los lavados y filtrado combinados se concentraron al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución se concentró al vacío para dar el compuesto del título (4,2 g, 100%) como un sólido amorfo de color marrón claro. MS 299 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 97

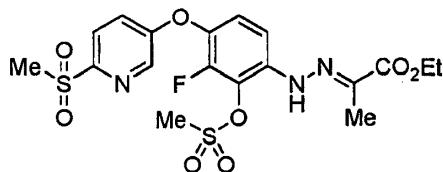
2-[(3-fluoro-2-hidroxi-4-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]fenil)hidrazono]propanoato de etilo



5 A una mezcla enfriada con hielo y agitada de 6-amino-2-fluoro-3-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]fenol (4,2 g) y ácido clorhídrico concentrado (2,6 ml) en etanol (40 ml) y agua (10 ml) se añadió en porciones una solución de nitrito de sodio (1,16 g) en agua (20 ml) a -10°C . Después de ser agitada a -10°C durante 10 minutos, la solución se añadió en gotas a una solución enfriada de hidróxido de potasio (85%, 2,8 g) y 2-metil-3-oxobutanoato de etilo (2,2 ml) en etanol (25 ml) y agua (25 ml) debajo de -5°C . Después de ser agitada a -5 a -10°C durante 30 minutos, la mezcla se dividió entre acetato de etilo y solución acuosa de ácido cítrico. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó (MgSO_4), se filtró, y se concentró al vacío. El aceite marrón residual se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 2:1 a 4:1, relación en volumen) para dar el compuesto del título (4,94 g, 85%) como prismas de color marrón claro. MS 412 (MH^+).

Ejemplo de referencia 98

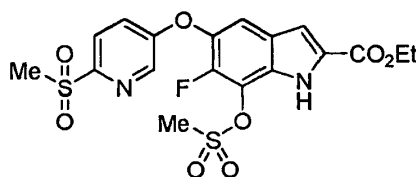
2-[(3-fluoro-2-[(metilsulfonyl)oxi]-4-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]fenil)hidrazono]propanoato de etilo



15 A una solución enfriada con hielo y agitada de 2-[(3-fluoro-2-hidroxi-4-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]fenil)hidrazono]propanoato de etilo (4,95 g) en piridina (50 ml) se añadió cloruro de metanosulfonylo (1,1 ml), y la mezcla se agitó a 4°C hasta temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se dividió entre acetato de etilo y solución acuosa de ácido cítrico. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa de ácido cítrico y solución salina, se secó (MgSO_4), se filtró, y se concentró al vacío. El sólido marrón claro residual se lavó con acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (5,4 g, 92%) como un sólido marrón pálido. MS 490 (MH^+).

Ejemplo de referencia 99

6-fluoro-7-[(metilsulfonyl)oxi]-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo

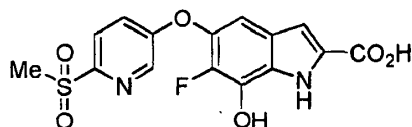


25 Una mezcla de ácido p-toluenosulfónico monohidratado (6,2 g) y tolueno (180 ml) se sometió a reflujo durante 1 hora con eliminación azeotrópica de agua, y luego se enfrió hasta 60°C . Se añadió 2-[(3-fluoro-2-[(metilsulfonyl)oxi]-4-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]fenil)hidrazono]propanoato de etilo (5,4 g) a la mezcla a 60°C . Después de agitar a 60°C durante 1 hora, la mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y carbonato hidrógeno de sodio acuoso. La capa orgánica se lavó sucesivamente con carbonato hidrógeno de sodio acuoso y solución salina, se secó (MgSO_4), se filtró, y se concentró al vacío para dar un sólido amarillo pálido.

30 Se añadió ácido metanosulfónico (3,6 ml) al reactivo de Eaton (5,3 g) a 90°C , y la mezcla se agitó a 90°C durante 30 minutos, seguido por una adición de tolueno (30 ml). después de que la mezcla se agitó a 90°C durante 10 minutos, se añadió en porciones una suspensión del sólido amarillo pálido que se describe más arriba en tolueno (50 ml) a la mezcla. La mezcla se agitó a 90°C durante 2 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre acetato de etilo y carbonato hidrógeno de sodio acuoso. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó (MgSO_4), se filtró, y se concentró al vacío. El aceite marrón residual se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 35:65 a 50:50, relación en volumen) para dar un sólido amarillo pálido, que se lavó con acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (3,1 g, 62%) como cristales incoloros. MS 473 (MH^+).

Ejemplo de referencia 100

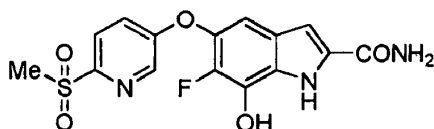
Ácido 6-fluoro-7-hidroxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxílico



- 5 A una mezcla de 6-fluoro-7-[(metilsulfonyl)oxi]-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (3,1 g), tetrahidrofurano (25 ml) y metanol (25 ml) se añadió una solución de hidróxido de potasio (85%, 1,9 g) en agua (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y luego se concentró al vacío. El residuo se dividió entre acetato de etilo y solución acuosa de ácido cítrico. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para dar un sólido rosa claro, que se lavó con acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (2,52 g, 100%) como un sólido rosa claro. MS 365 (MH⁺).

10 Ejemplo de referencia 101

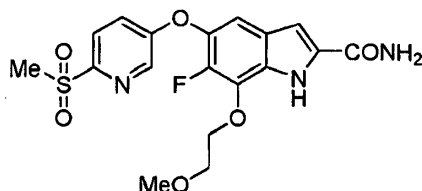
6-fluoro-7-hidroxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxamida



- 15 A una mezcla enfriada con hielo y agitada de ácido 6-fluoro-7-hidroxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxílico (2,5 g) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se añadieron sal de 1-hidroxibenzotriazol amonio (1,25 g) y hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,57 g). Después de ser agitada a 4°C hasta temperatura ambiente durante 15 horas, la mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y solución acuosa de ácido cítrico. La capa orgánica se lavó sucesivamente con carbonato hidrógeno de sodio acuoso y solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para dar un sólido marrón claro, que se lavó con tetrahidrofurano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,55 g, 22%) como un sólido rosa claro. MS 366 (MH⁺).

20 Ejemplo de referencia 102

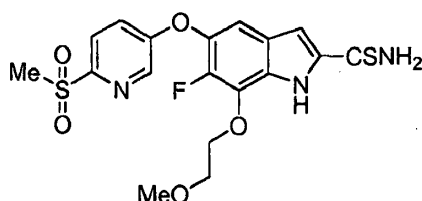
6-fluoro-7-(2-metoxietoxi)-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxamida



- 25 Una mezcla de 6-fluoro-7-hidroxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxamida (0,98 g), 2-metoxietanol (0,43 ml), tributilfosfina (1,24 ml) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1,35 g) en tetrahidrofurano (130 ml) se agitó a 50°C durante 6 horas bajo atmósfera de argón. A la mezcla se añadieron 2-metoxietanol (0,43 ml), tributilfosfina (1,24 ml) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1,35 g) y la mezcla se agitó a 50°C durante 15 horas bajo atmósfera de argón. Además, se añadieron 2-metoxietanol (0,43 ml), tributilfosfina (1,24 ml) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1,35 g) a la mezcla. Después de ser agitada a 50°C durante 18 horas bajo atmósfera de argón, la mezcla se concentró al vacío. Se filtraron los materiales insolubles resultantes y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice básica (acetato de etilo:hexano = 30:70 a 100:0, relación en volumen) para dar el compuesto del título (0,61 g, 54%) como un sólido amorfo rosa pálido. MS 424 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 103

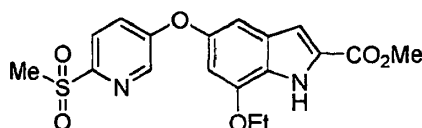
6-fluoro-7-(2-metoxietoxi)-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carbotioamida



Una mezcla de 6-fluoro-7-(2-metoxietoxi)-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxamida (0,61 g) y reactivo de Lawesson (0,61 g) en tetrahidrofurano (25 ml) se agitó a 55°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 40:60 a 70:30, relación en volumen) para dar cristales de color amarillo claro, que se lavaron con acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (585 mg, 92%) como cristales de color amarillo claro. MS 440 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 104

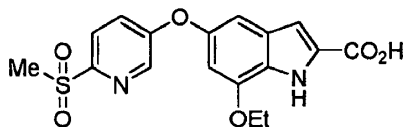
7-etoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxilato de metilo



A una solución enfriada con hielo y agitada de 7-hidroxí-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxilato de metilo (1,2 g) y carbonato de potasio (0,50 g) en N,N-dimetilformamida (10 ml)-tetrahidrofurano (30 ml) se añadió yoduro de etilo (0,28 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y luego a 55°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se dividió entre acetato de etilo y solución acuosa de ácido cítrico. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 25:75 a 40:60, relación en volumen) para dar el compuesto del título (0,65 g, 50%) como cristales de color amarillo claro. MS 391 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 105

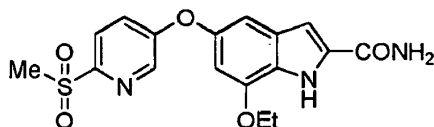
Ácido 7-etoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxílico



A una mezcla de 7-etoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxilato de metilo (0,65 g), tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (10 ml) se añadió una solución de hidróxido de potasio (85%, 0,33 g) en agua (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y luego se dividió entre acetato de etilo y solución acuosa de ácido cítrico. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para dar un aceite amarillo claro, que se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (548 mg, 88%) como cristales de color amarillo pálido. MS 377 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 106

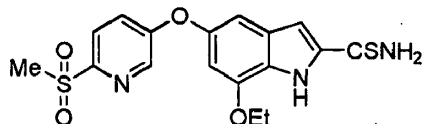
7-etoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxamida



A una mezcla enfriada con hielo y agitada de ácido 7-etoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxílico (0,54 g) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadieron sal de 1-hidroxibenzotriazol amonio (0,33 g) y hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,42 g). Después de ser agitada a 4°C hasta temperatura ambiente durante 15 horas, la mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó sucesivamente con carbonato hidrógeno de sodio acuoso y solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para dar un aceite amarillo claro, que se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (441 mg, 82%) como cristales de color amarillo pálido. MS 376 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 107

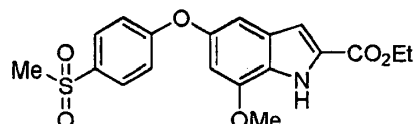
7-etoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carbotioamida



Una mezcla de 7-etoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-yl]oxy]-1H-indol-2-carboxamida (0,43 g) y reactivo de Lawesson (0,28 g) en tetrahidrofurano (30 ml) se agitó a 55°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar un aceite amarillo claro, que se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (414 mg, 92%) como cristales de color amarillo claro. MS 392 (MH⁺).

5 Ejemplo de referencia 108

7-metoxi-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo

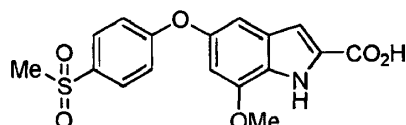


10 A una solución enfriada con hielo y agitada de 7-hidroxi-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (1,08 g) en acetato de etilo (30 ml)-metanol (8 ml) se añadió trimetilsilildiazometano 2M (solución de éter dietílico, 2,8 ml), y la mezcla se agitó a 4°C durante 2 horas, seguido por una adición de trimetilsilildiazometano 2M (solución de éter dietílico, 2,8 ml). Después de ser agitada a 4°C durante 1 hora, la mezcla de reacción se desactivó con ácido clorhídrico 1M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con carbonato hidrógeno de sodio acuoso y solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para dar un aceite amarillo claro, que se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (933 mg, 83%) como cristales de color amarillo pálido. Punto de fusión 161-162°C.

15

Ejemplo de referencia 109

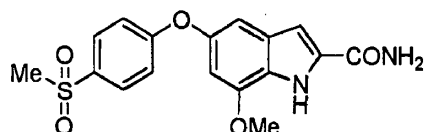
Ácido 7-metoxi-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxílico



20 A una solución agitada de 7-metoxi-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (0,93 g) en tetrahidrofurano (15 ml) y metanol (15 ml) se añadió una solución de hidróxido de potasio (85%, 0,50 g) en agua (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y luego se concentró al vacío. El residuo se dividió entre acetato de etilo y solución acuosa de ácido cítrico. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para dar un sólido amorfo amarillo claro, que se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (783 mg, 91%) como cristales de color amarillo pálido. MS 362 (MH⁺).

25 Ejemplo de referencia 110

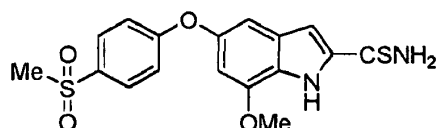
7-metoxi-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida



30 A una mezcla enfriada con hielo y agitada de ácido 7-metoxi-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxílico (0,78 g) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadieron sal de 1-hidroxibenzotriazol amonio (0,66 g) y hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,83 g). Después de ser agitada a temperatura ambiente durante 7 horas, la mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó sucesivamente con carbonato hidrógeno de sodio acuoso y solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para dar un sólido amorfo amarillo claro, que se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (733 mg, 94%) como cristales de color amarillo pálido. MS 361 (MH⁺).

35 Ejemplo de referencia 111

7-metoxi-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carbotioamida

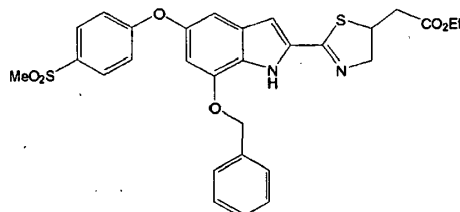


Una mezcla de 7-metoxi-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida (0,73 g) y reactivo de Lawesson (0,49 g) en tetrahidrofurano (30 ml) se agitó a 55°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar un aceite

amarillo claro, que se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (691 mg, 91%) como prismas de color amarillo claro. MS 375 (MH⁺).

Ejemplo 1

(2-{7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo

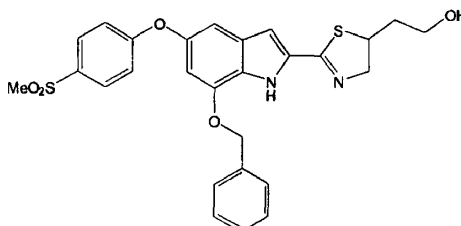


5

7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida (640 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml), se añadió reactivo de Lawesson (593 mg), y la mezcla se agitó a 50°C durante 50 minutos. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se cristalizó a partir de un disolvente mixto de tetrahidrofurano-hexano. Los cristales amarillos obtenidos se lavaron con éter diisopropílico, y se secaron. Los cristales amarillos obtenidos se disolvieron en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (12 ml)-tolueno (20 ml), se añadieron 2-butanoato de etilo (0,49 ml) y tributilfosfina (0,42 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 1,5 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=5:95 a 55:45, relación en volumen) para dar el compuesto del título (529 mg, rendimiento 64%) como un sólido amorfo amarillo. MS 565 (MH⁺).

15 Ejemplo 2

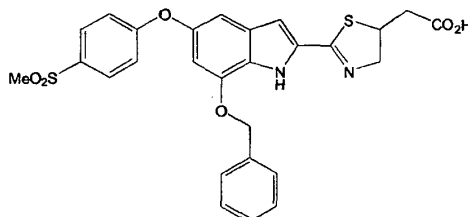
2-(2-{7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)etanol



(2-{7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo (470 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (8 ml), se añadió borohidruro de litio (100 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1M a la mezcla de reacción, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=30:70 a 100:0, relación en volumen), y el aceite amarillo obtenido se cristalizó a partir de etanol. Los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de etanol para dar el compuesto del título (52 mg, rendimiento 12%) como cristales incoloros. punto de fusión 97-98°C. MS 523 (MH⁺).

Ejemplo 3

Ácido (2-{7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acético

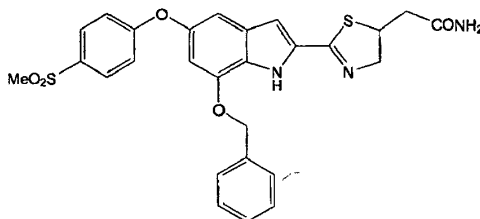


30 (2-{7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo (1,0 g) se disolvió en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (6 ml)-etanol (6 ml), se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (6 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida. Se añadió agua al residuo, y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1M, y se filtró. El sólido obtenido se lavó sucesivamente con agua, etanol y éter dietílico para dar el compuesto del título (640 mg,

rendimiento 67%) como un sólido naranja pálido. El sólido obtenido se recrystalizó a partir de etanol-hexano para dar cristales incoloros. punto de fusión 218-219°C. MS 537 (MH⁺).

Ejemplo 4

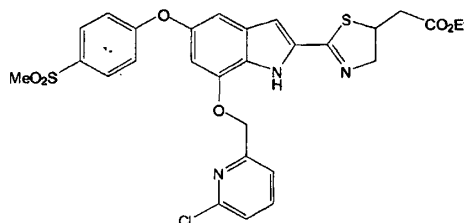
2-(2-{7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetamida



5 Una mezcla de ácido (2-{7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acético (500 mg), hidrocloreuro de 1-[3-(dimetilamino)propil-3-etilcarbodiimida (356 mg), sal de 1-hidroxibenzotriazol amonio (283 mg) y N,N-dimetilformamida (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y el sólido precipitado se recolectó por filtración, y se lavó sucesivamente con agua, etanol y éter dietílico. El sólido marrón obtenido se recrystalizó a partir de etanol para dar el compuesto del título (300 mg, rendimiento 60%) como cristales incoloros. punto de fusión 134-135°C. MS 536 (MH⁺).

Ejemplo 5

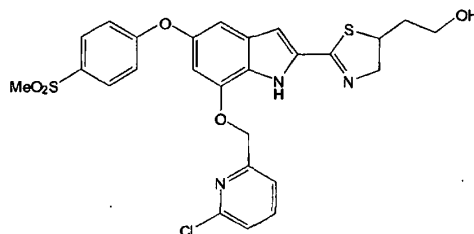
(2-{7-[(6-cloropiridin-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo



15 7-[(6-cloropiridin-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida (630 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml), se añadió reactivo de Lawesson (537 mg), y la mezcla se agitó a 50°C durante 50 minutos. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=10:90 - 50:50, relación en volumen). El sólido amarillo obtenido (680 mg) se disolvió en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (10 ml)-tolueno (20 ml), se añadieron 2-butinoato de etilo (0,34 ml) y tributilfosfina (0,49 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=10:90 a 50:50, relación en volumen) para dar el compuesto del título (640 mg, rendimiento 81%) como un aceite amarillo. MS 600 (MH⁺).

Ejemplo 6

25 2-(2-{7-[(6-cloropiridin-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)etanol

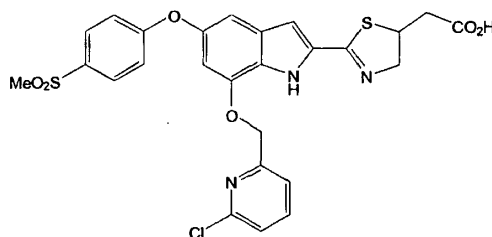


30 (2-{7-[(6-cloropiridin-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo (400 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (8 ml), se añadió borohidruro de litio (43 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1M a la mezcla de reacción, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=40:60 a 100:0, relación en volumen) para dar el compuesto del título (75 mg, rendimiento 20%) como un sólido amorfo. El sólido amorfo se cristalizó a partir de éter dietílico para dar cristales de color amarillo pálido. punto de fusión 93-94°C. MS 558 (MH⁺).

35

Ejemplo 7

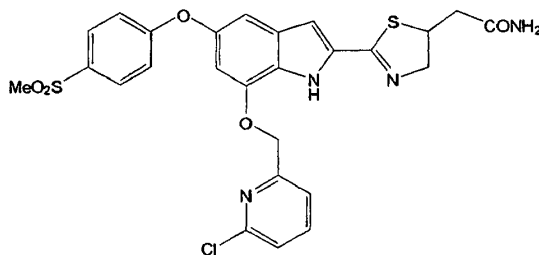
Ácido (2-{7-[(6-cloropiridin-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acético



5 (2-{7-[(6-cloropiridin-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo (250 mg) se disolvió en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (6 ml)-etanol (8 ml), se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (2 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos, y luego a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida. Se añadió agua al residuo, y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1M. La mezcla de reacción se filtró, y el sólido obtenido se lavó sucesivamente con agua y éter dietílico para dar el compuesto del título (240 mg, rendimiento 100%) como un sólido amarillo. El sólido amarillo obtenido se recrystalizó a partir de etanol para dar cristales de color amarillo pálido. punto de fusión 175-176°C. MS 572 (MH⁺).

Ejemplo 8

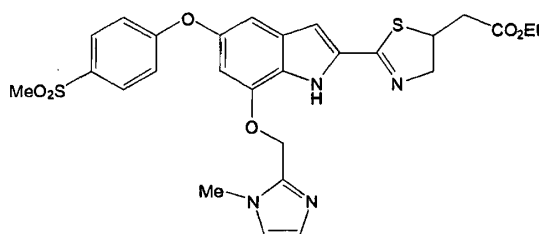
2-(2-{7-[(6-cloropiridin-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetamida



15 Una mezcla de ácido (2-{7-[(6-cloropiridin-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acético (180 mg), hidrocloreuro de 1-[3-(dimetilamino)propil-3-etilcarbodiimida (161 mg), sal de 1-hidroxibenzotriazol amonio (128 mg) y N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15,5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y el sólido precipitado se recolectó por filtración, y se lavó sucesivamente con agua, etanol y éter dietílico. El sólido marrón obtenido se recrystalizó a partir de etanol para dar el compuesto del título (115 mg, rendimiento 64%) como cristales incoloros. punto de fusión 147-148°C. MS 571 (MH⁺).

Ejemplo 9

(2-{7-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo

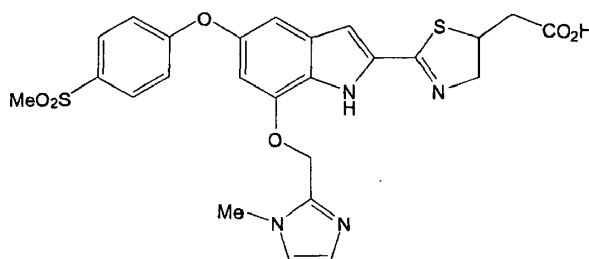


25 7-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida (940 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml), se añadió reactivo de Lawesson (1,36 g), y la mezcla se agitó a 50°C durante 13 horas. El sólido blanco en la mezcla se recolectó por filtración, y se suspendió en tetrahidrofurano (30 ml). Se añadieron 2-butinoato de etilo (0,5 ml) y tributilfosfina (0,7 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice básica (metanol:acetato de etilo:hexano=0:50:50 a 20:80:0, relación en volumen) para dar el compuesto del título (53 mg) como un producto crudo de aceite naranja. Por otro lado, el filtrado obtenido previamente se concentró bajo presión reducida, y el residuo se suspendió en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (20 ml)-tolueno (15 ml). Se añadieron 2-butinoato de etilo (0,5 ml) y tributilfosfina (0,7 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 30 minutos. Se añadieron nuevamente 2-butinoato de etilo (1,4 ml) y tributilfosfina (2,0 ml) a la solución de reacción, y la mezcla

además se agitó a 60°C durante 1 hora. Se añadió nuevamente 2-butinoato de etilo (1,0 ml) y tributilfosfina (1,5 ml), y la mezcla además se agitó a 60°C durante 1 hora. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice básica (metanol:acetato de etilo:hexano=0:50:50 a 20:80:0, relación en volumen) para dar el compuesto del título (1 g) como un producto crudo de aceite naranja. MS 569 (MH⁺). El producto crudo obtenido se utilizó para la siguiente reacción sin una purificación adicional.

Ejemplo 10

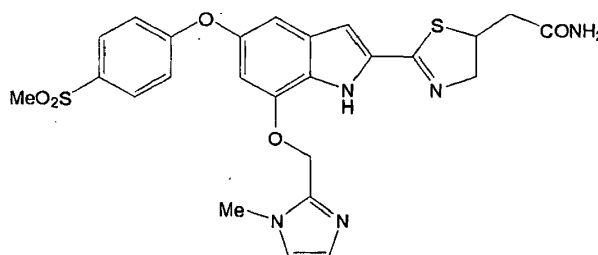
Ácido (2-{7-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acético



(2-{7-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo (1 g) se disolvió en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (10 ml)-etanol (10 ml), se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida. Se añadió agua al residuo, y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1M. La mezcla se lavó con acetato de etilo, y la capa acuosa se concentró bajo presión reducida. Se añadió etanol al residuo, y la sustancia insoluble se filtró. El filtrado se concentró, y el sólido amarillo obtenido se recristalizó a partir de etanol para dar el compuesto del título (170 mg) como cristales amarillos. MS 541 (MH⁺).

Ejemplo 11

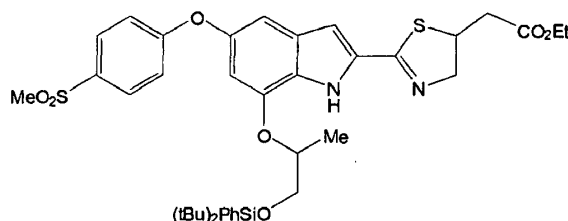
2-(2-{7-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetamida



Una mezcla de ácido (2-{7-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acético (210 mg), hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil-3-etilcarbodiimida (150 mg), sal de 1-hidroxibenzotriazol amonio (118 mg) y N,N-dimetilformamida se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, se añadió agua al residuo, y la mezcla se lavó con éter diisopropílico. Se añadió cloruro de sodio a la capa acuosa para dar una solución saturada, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (metanol:acetato de etilo=0:100 a 25:75, relación en volumen), y el sólido amorfo obtenido se cristalizó a partir de éter dietílico para dar el compuesto del título (50 mg, rendimiento 24%) como cristales incoloros. punto de fusión 130-131°C. MS 540 (MH⁺).

Ejemplo 12

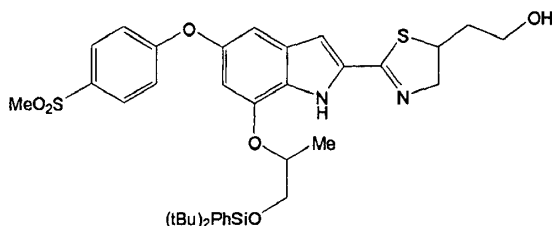
(2-{7-(2-{[di-terc-butil(fenil)silil]oxi}-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo



7-(2-[[di-terc-butil(fenil)silil]oxi]-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida (1,37 g) se disolvió en tetrahidrofurano (40 ml), se añadió reactivo de Lawesson (1,05 g), y la mezcla se agitó a 50°C durante 50 minutos. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:99 - 40:60, relación en volumen) para dar un aceite amarillo (1,3 g). El aceite amarillo se disolvió en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (20 ml)-tolueno (20 ml), se añadieron 2-butirato de etilo (0,6 ml) y tributilfosfina (0,7 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 50 minutos. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=5:95 a 40:60, relación en volumen) para dar el compuesto del título (1,0 g, rendimiento 62%) como un aceite amarillo. MS 771 (MH⁺).

10 Ejemplo 13

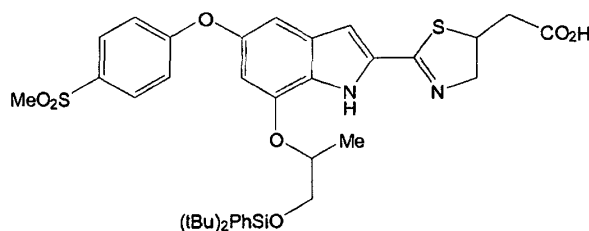
2-(2-{7-(2-[[di-terc-butil(fenil)silil]oxi]-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)etanol



15 (2-{7-(2-[[di-terc-butil(fenil)silil]oxi]-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo (500 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml), se añadió borohidruro de litio (21 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió borohidruro de litio (28 mg) nuevamente a la solución de reacción, y la mezcla además se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego a 50°C durante 7 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1M a la mezcla de reacción, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=20:80 a 70:30, relación en volumen) para dar el compuesto del título (123 mg, rendimiento 55%) como un aceite amarillo. MS 729 (MH⁺).

Ejemplo 14

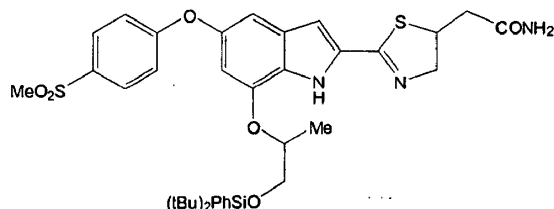
25 Ácido (2-{7-(2-[[di-terc-butil(fenil)silil]oxi]-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acético



30 (2-{7-(2-[[di-terc-butil(fenil)silil]oxi]-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo (480 mg) se disolvió en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (10 ml)-etanol (10 ml), se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (7 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida. Se añadió agua al residuo, y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1M. El sólido precipitado se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (320 mg, rendimiento 70%) como un sólido amarillo. MS 743 (MH⁺).

Ejemplo 15

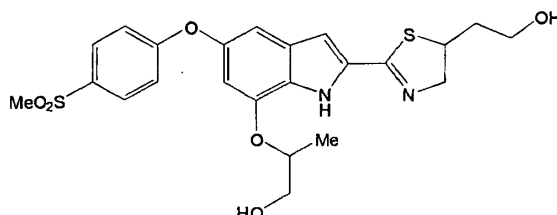
2-(2-{7-(2-[[di-terc-butil(fenil)silil]oxi]-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetamida



- 5 Una mezcla de ácido (2-{7-(2-[[di-terc-butil(fenil)silil]oxi]-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acético (320 mg), hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil-3-etilcarbodiimida (165 mg), sal de 1-hidroxibenzotriazol amonio (131 mg) y N,N-dimetilformamida (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo:hexano=30:70 a 100:0, relación en volumen) para dar el compuesto del título (262 mg, rendimiento 55%) como un aceite naranja. MS 742 (MH⁺).

Ejemplo 16

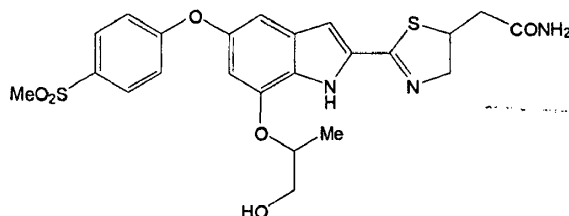
2-((2-[5-(2-hidroxiethyl)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-7-il)oxi)propan-1-ol



- 15 2-(2-{7-(2-[[di-terc-butil(fenil)silil]oxi]-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)etanol (270 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml), se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,6 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la solución de reacción, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (metanol:acetato de etilo:hexano=0:20:80 a 5:95:0, relación en volumen) para dar el compuesto del título (117 mg, rendimiento 65%) como un sólido blanco. El sólido blanco obtenido se recrystalizó a partir de acetato de etilo-éter dietílico para dar cristales incoloros. punto de fusión 165-169°C. MS 491 (MH⁺).

Ejemplo 17

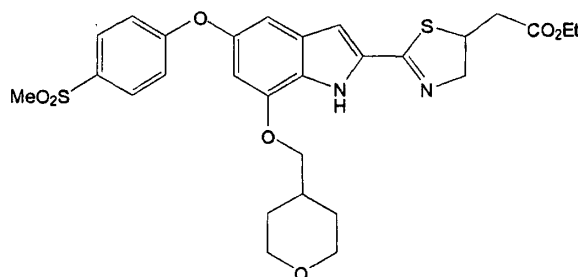
2-(2-{7-(2-hidroxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetamida



- 30 2-(2-{7-(2-[[di-terc-butil(fenil)silil]oxi]-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetamida (262 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml), se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (metanol:acetato de etilo=0:100 a 10:90, relación en volumen) para dar el compuesto del título (144 mg, rendimiento 81%) como un sólido blanco. El sólido blanco obtenido se recrystalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar cristales incoloros. punto de fusión 137-142°C. MS 504 (MH⁺).

Ejemplo 18

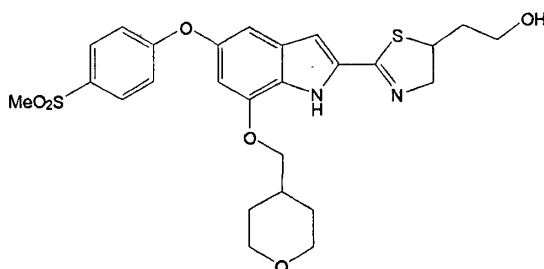
(2-{5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-7-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acetato de etilo



5- [4-(metilsulfonyl)fenoxi]-7-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-carboxamida (500 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml), se añadió reactivo de Lawesson (455 mg), y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=20:80 a 70:30, relación en volumen) para dar un aceite amarillo. El aceite amarillo obtenido se disolvió en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (10 ml)-tolueno (15 ml), se añadieron 2-butinoato de etilo (0,26 ml) y tributilfosfina (0,30 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 2,5 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=10:90 a 100:0, relación en volumen) para dar el compuesto del título (310 mg, rendimiento 48%) como un aceite naranja. MS 573 (MH⁺).

Ejemplo 19

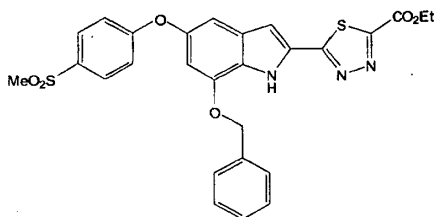
2-(2-{5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-7-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}etanol



15 (2-{5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-7-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acetato de etilo (310 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml), se añadió borohidruro de litio (24 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas, y luego a 50°C durante 2,5 horas. Se añadió borohidruro de litio (24 mg) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a 50°C durante 30 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=20:80 a 100:0, relación en volumen), y el sólido amorfo obtenido se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (123 mg, rendimiento 55%) como un sólido amarillo pálido. punto de fusión 104-105°C. MS 531 (MH⁺).

Ejemplo 20 (comparativo)

5-{7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo

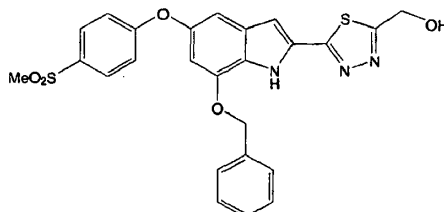


30 [2-({7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}carbonil)hidrazino] (oxo) acetato de etilo (420 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml), se añadió reactivo de Lawesson (308 mg), y la mezcla se agitó a 50°C durante 5 horas. Se añadió reactivo de Lawesson (300 mg) nuevamente a la solución de reacción, y la mezcla además se agitó a 50°C durante 1 hora. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=10:90 - 40:60, relación en volumen), y el aceite amarillo obtenido se cristalizó a partir de metanol para dar el compuesto del título (310 mg, rendimiento 74%) como

crisales amarillo pálido. Los crisales obtenidos se recrystalizaron a partir de acetato de etilo-éter dietílico para dar crisales de color amarillo pálido. punto de fusión 194-195°C. MS 550 (MH⁺).

Ejemplo 21 (comparativo)

(5-{7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanol



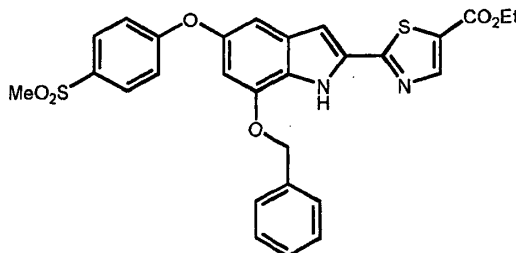
5

5-{7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo (230 mg) se disolvió en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (8 ml)-metanol (2 ml), se añadió borohidruro de sodio (32 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 40 minutos. Se añadieron Agua y ácido clorhídrico 1M a la mezcla de reacción, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=10:90 a 90:10, relación en volumen) para dar el compuesto del título (220 mg, rendimiento 100%) como un sólido amarillo pálido. El sólido amarillo pálido obtenido se recrystalizó a partir de acetato de etilo-éter dietílico para dar crisales de color amarillo pálido. punto de fusión 159-160°C. MS 508 (MH⁺).

10
15

Ejemplo 22 (comparativo)

2-{7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo



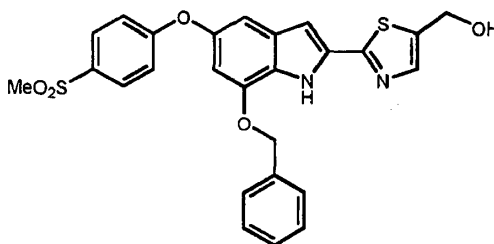
20

25

Una mezcla de 7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carbotioamida (280 mg), sal potásica de 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (234 mg), ácido acético (0,5 ml) y N,N-dimetilacetamida (5 ml) se agitó a 100°C durante 4 horas. Se añadieron nuevamente sal potásica de 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (234 mg) y ácido acético (0,5 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 3 horas. Además, se añadieron sal potásica de 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (234 mg) y ácido acético (0,5 ml) y la mezcla se agitó a 100°C durante 7 horas. Se añadió agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=5/95 a 50/50, relación en volumen) para dar el compuesto del título (242 mg, rendimiento crudo 71%) como un sólido amarillo. MS 549 (MH⁺).

Ejemplo 23 (comparativo)

30 (2-{7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-1,3-tiazol-5-il)metanol

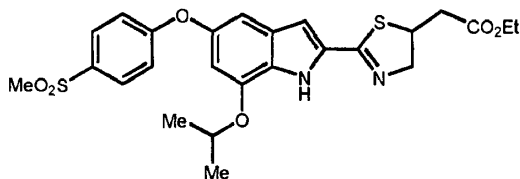


A una solución de 2-{7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (242 mg) en tetrahidrofurano (25 ml) se añadió hidruro de aluminio litio (50 mg) a 0°C. Después de que la mezcla se agitó a 0°C

durante 30 minutos, se añadió en gotas etanol hasta que no se generara hidrógeno. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla y la solución amarilla resultante se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=20/80 a 100/0, relación en volumen) para dar cristales amarillos. Los cristales se recrystalizaron a partir de etanol-acetato de etilo para dar cristales amarillos. Se purificaron los cristales por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=20/80 a 90/10, relación en volumen) para dar cristales amarillos. Los cristales se recrystalizaron a partir de etanol-hexano para dar el compuesto del título (52 mg, 23%) como cristales amarillos. MS 507 (MH⁺). Punto de fusión 125-126°C.

Ejemplo 24

10 (2-{7-(1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo

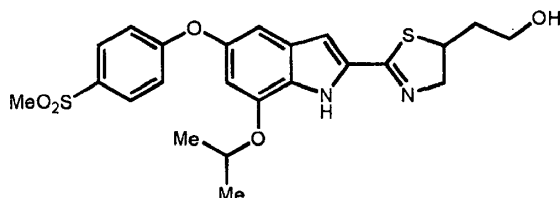


Una mezcla de 7-(1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carbotioamida (857 mg), 2-butinoato de etilo (0,6 ml), tributilfosfina (0,6 ml), tetrahidrofurano (10 ml) y tolueno (15 ml) se agitó a 60°C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=1/99 a 40/60, relación en volumen) para dar el compuesto del título (381 mg, 41%) como un sólido amorfo amarillo. MS 517 (MH⁺).

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,38 (6H, d, J = 6,0 Hz), 2,69-2,76 (2H, m), 3,04 (3H, s), 4,19 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,24-4,49 (3H, m), 4,63 (1H, spt, J = 6,0 Hz), 6,44 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,84 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,91 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,01-7,11 (2H, m), 7,81-7,90 (2H, m), 9,22 (1H, brs).

Ejemplo 25

20 2-(2-{7-(1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)etanol

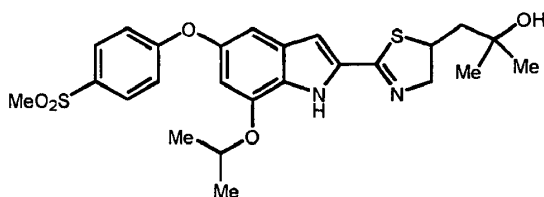


(2-{7-(1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo (330 mg) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (15 ml) y metanol (3 ml). Se añadió borohidruro de litio (30 mg) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=10/90 a 80/20, relación en volumen) para dar el compuesto del título (112 mg, 37%) como un sólido amorfo amarillo pálido. MS 475 (MH⁺).

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,37-1,41 (7H, m), 1,82-2,10 (2H, m), 3,04 (3H, s), 3,74-3,86 (2H, m), 4,13-4,34 (2H, m), 4,36-4,49 (1H, m), 4,59-4,67 (1H, m), 6,44 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,85 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,91 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,02-7,11 (2H, m), 7,81-7,90 (2H, m), 9,23 (1H, brs).

Ejemplo 26

35 2-metil-1-(2-{7-(1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)propan-2-ol

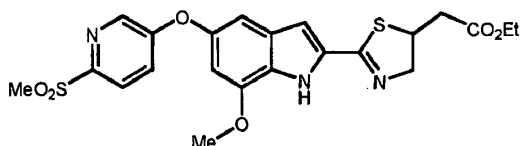


A una solución de (2-{7-(1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo (490 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió solución de tetrahidrofurano bromuro de metilmagnesio 1M (7,6 ml) a 0°C. Después de que la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se añadió solución de tetrahidrofurano bromuro de metilmagnesio 1M (3,4 ml) a la mezcla nuevamente a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Además, se añadió solución de tetrahidrofurano bromuro de metilmagnesio 1M (3,4 ml) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=3/97 a 60/40, relación en volumen) para dar un aceite amarillo. El aceite se cristalizó a partir de acetato de etilo-éter dietílico-hexano para dar cristales de color amarillo pálido. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetato de etilo-éter diisopropílico para dar el compuesto del título (50 mg, 10%) as cristales de color amarillo pálido. MS 503 (MH⁺).

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,30 (3H, s), 1,32 (3H, s), 1,38 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,93-2,11 (2H, m), 3,04 (3H, s), 4,03-4,14 (1H, m), 4,14-4,28 (1H, m), 4,47-4,71 (2H, m), 6,44 (1H, dd, J = 1,9 Hz), 6,84 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,91 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,06 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,85 (2H, d, J = 9,1 Hz), 9,23 (1H, brs).

Ejemplo 27

[2-(7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo

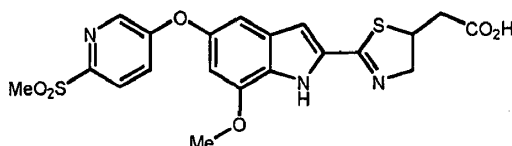


Una mezcla de 7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carbotioamida (10,7 g), 2-butinoato de etilo (8,2 ml), tributilfosfina (7,0 ml) y tetrahidrofurano (400 ml) se agitó a 60°C durante 1 hora. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=5/95 a 100/0, relación en volumen) para dar el compuesto del título (11,06 g, 80%) como un sólido amorfo naranja. MS 490 (MH⁺).

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,73 (2H, d, J = 6,1 Hz), 3,21 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,19 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,27-4,48 (3H, m), 6,45 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,85 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,96 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 8,7, 3,0 Hz), 8,00 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,45 (1H, d, J = 2,7 Hz), 9,27 (1H, brs).

Ejemplo 28

Ácido [2-(7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético

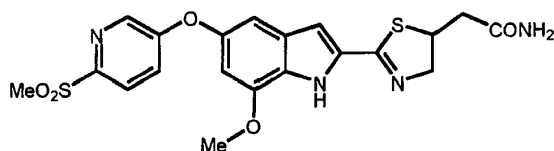


[2-(7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo (11,06 g) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (100 ml) y etanol (100 ml). A la mezcla se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (37 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se añadió ácido clorhídrico 1M (37 ml) a la mezcla. La solución amarilla resultante se filtró para recolectar un sólido amarillo. El sólido se disolvió en acetato de etilo-tetrahidrofurano. La solución se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El sólido residual se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (9,65 g, 93%) como un sólido amarillo. MS 462 (MH⁺).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,54-2,64 (1H, m), 2,71-2,85 (1H, m), 3,24 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,17-4,30 (2H, m), 4,32-4,48 (1H, m), 6,69 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,86 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,02 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,7, 3,0 Hz), 8,00 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,54 (1H, d, J = 2,6 Hz), 11,88 (1H, s), 12,48 (1H, brs).

Ejemplo 29

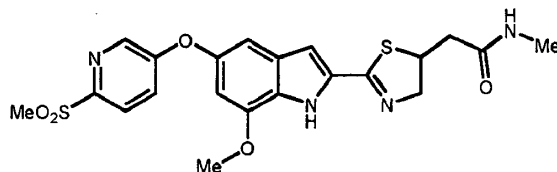
2-[2-(7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetamida



Una mezcla de ácido [2-(7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (90 mg), hidrocloreto de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (75 mg), sal de 1-hidroxibenzotriazol amonio (59 mg) y N,N-dimetilformamida (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo-tetrahidrofurano. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El aceite residual se cristalizó a partir de acetonitrilo y los cristales se lavaron con acetonitrilo-éter dietílico. Los cristales se recrystalizaron a partir de etanol para dar el compuesto del título (58 mg, 64%) como cristales blancuzcos. MS 461 (MH⁺). mp 225-227°C.

Ejemplo 30

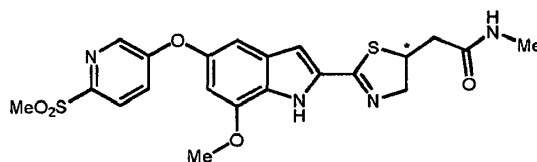
10 2-[2-(7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N-metilacetamida



Una mezcla de ácido [2-(7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (800 mg), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (500 mg), 1-hidroxibenzotriazol (350 mg) y N,N-dimetilformamida (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se añadieron trietilamina (440 mg) y hidrocloreto de metilamina (230 mg) a la mezcla. Todo se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió agua a la mezcla y el resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0 a 95:5, relación en volumen) para dar cristales de color amarillo pálido. Los cristales se lavaron con acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (540 mg, 67%) como cristales de color amarillo pálido. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetona-hexano para dar prismas incoloros. MS 475 (MH⁺). mp 201-202°C.

Ejemplo 31

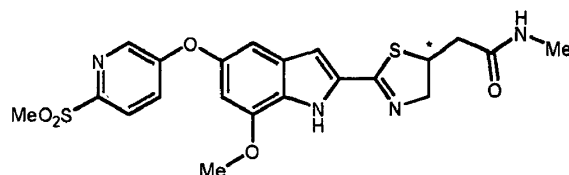
2-[2-(7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N-metilacetamida



25 Una solución de 2-[2-(7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N-metilacetamida (425 mg) en metanol (425 ml) se resolvió por cromatografía preparativa de fluidos supercríticos (SFC), utilizando CHIRALPAK AS (2 cm i.d. × 25 cm, Daicel Chemical Industries, Ltd.) y dióxido de carbono supercrítico/metanol (60/40) como fase móvil con la velocidad de flujo de 50 ml/min a 10 MPa y 35°C. Las fracciones que contenían un enantiómero simple, se eluyeron en un tiempo de retención de 4,8 minutos, se recolectaron y se concentraron para dar el compuesto del título (198 mg) como cristales blancos. La recrystalización a partir de acetona-hexano dio cristales incoloros (181 mg). MS 475 (MH⁺). Punto de fusión 196-197°C.

Ejemplo 32

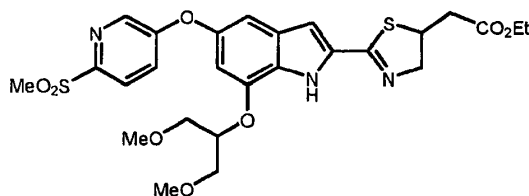
2-[2-(7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N-metilacetamida



35 Una solución de 2-[2-(7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N-metilacetamida (425 mg) en metanol (425 ml) se resolvió por cromatografía preparativa de fluidos supercríticos (SFC), utilizando CHIRALPAK AS (2 cm i.d. × 25 cm, Daicel Chemical Industries, Ltd.) y dióxido de carbono supercrítico/metanol (60/40) como fase móvil con la velocidad de flujo de 50 ml/min a 10 MPa y 35°C. Las fracciones que contenían un enantiómero simple, se eluyeron en un tiempo de retención de 6,0 minutos, se recolectaron y se concentraron para dar el compuesto del título (196 mg) como cristales blancos. La recrystalización a partir de acetona-hexano dio cristales incoloros (173 mg). MS 475 (MH⁺). Punto de fusión 195-197°C.

Ejemplo 33

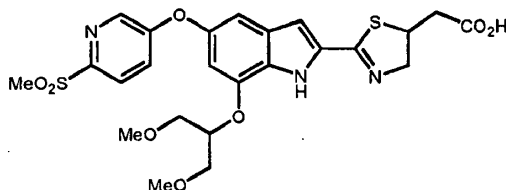
[2-(7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo



- 5 Una mezcla de 7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carbotioamida (940 mg), 2-butoato de etilo (0,6 ml), tributilfosfina (0,5 ml), tetrahidrofurano (15 ml) y tolueno (20 ml) se agitó a 60°C durante 50 minutos. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo/hexano=0/5/95 a 5/95/0, relación en volumen) para dar el compuesto del título (610 mg, 52%) como un sólido amorfo amarillo. MS 578 (MH⁺).
- 10 ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,69-2,76 (2H, m), 3,21 (3H, s), 3,45 (3H, s), 3,46 (3H, s), 3,61-3,74 (4H, m), 4,19 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,25-4,53 (4H, m), 6,68 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,85 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,06 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 7,99 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,45 (1H, d, J = 2,7 Hz), 10,53 (1H, s).

Ejemplo 34

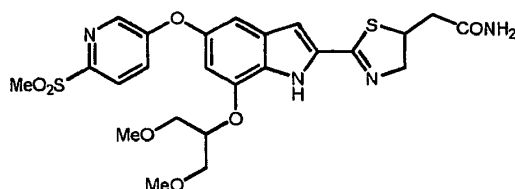
- 15 Ácido [2-(7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético



- 20 [2-(7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo (390 mg) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (5 ml) y metanol (5 ml). A la mezcla se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se añadió ácido clorhídrico 1M (2 ml) a la mezcla. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (370 mg, 100%) como un sólido amorfo naranja pálido. MS 550. (MH⁺).
- 25 ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,80 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,21 (3H, s), 3,45 (3H, s), 3,46 (3H, s), 3,60-3,78 (4H, m), 4,25-4,56 (4H, m), 6,67 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,85 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,05 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 7,99 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,45 (1H, dd, J = 2,7 Hz), 10,54 (1H, s).

Ejemplo 35

2-[2-(7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetamida

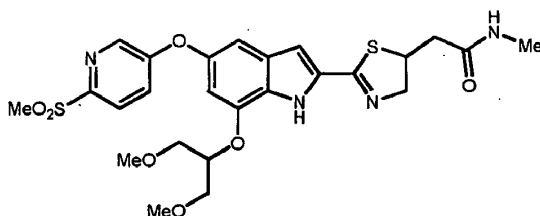


- 30 Una mezcla de ácido [2-(7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (190 mg), hidrocloreto de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (133 mg), 1-hidroxibenzotriazol (93 mg) y N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 50°C durante 20 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió solución acuosa de hidróxido de amonio al 10% (0,5 ml) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El aceite residual se cristalizó a partir de acetato de etilo. Los cristales resultantes se lavaron con éter dietílico. Los cristales se recrystalizaron a partir de
- 35

acetonitrilo para dar el compuesto del título (139 mg, 74%) como cristales incoloros. MS 549 (MH^+). Punto de fusión 172-173°C.

Ejemplo 36

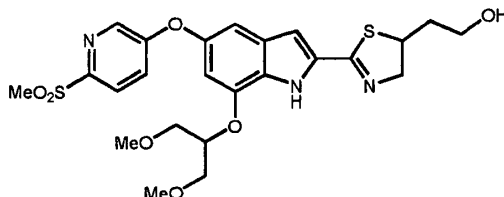
5 2-[2-(7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N-metilacetamida



10 Una mezcla de ácido [2-(7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (180 mg), hidrocloreto de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (126 mg), 1-hidroxibenzotriazol (88 mg), cloruro de metilamonio (44 mg), trietilamina (0,09 ml) y N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo/hexano=0/50/50 a 5/95/0, relación en volumen) para dar un sólido blanco. El sólido se recrystalizó a partir de acetonitrilo-éter dietílico para dar el compuesto del título (140 mg, 75%) como cristales incoloros. MS 563 (MH^+). Punto de fusión 149-151°C.

Ejemplo 37

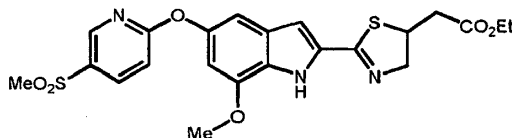
2-[2-(7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]etanol



20 [2-(7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo (220 mg) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (1 ml). Se añadió borohidruro de litio (41 mg) a la mezcla a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6,5 horas. Se añadió agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo/hexano=0/40/60 a 15/85/0, relación en volumen) para dar un aceite naranja. El aceite se cristalizó a partir de acetonitrilo. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetonitrilo-éter dietílico para dar el compuesto del título (105 mg, 75%) como cristales incoloros. MS 536 (MH^+). Punto de fusión 69-71°C.

Ejemplo 38

[2-(7-metoxi-5-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo

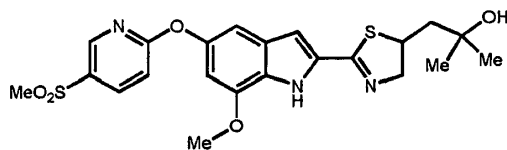


30 Una mezcla de 7-metoxi-5-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carbotioamida (2,06 g), 2-butinoato de etilo (0,95 ml), tributilfosfina (1,35 ml), tetrahidrofurano (50 ml) y tolueno (100 ml) se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=10/90 a 85/15, relación en volumen) para dar el compuesto del título (1,36 g, 51%) como un sólido amorfo amarillo pálido. MS 490 (MH^+).

35 1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,69-2,76 (2H, m), 3,09 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,19 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,24-4,47 (3H, m), 6,50 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,86 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,99-7,06 (2H, m), 8,15 (1H, dd, J = 8,7, 2,6 Hz), 8,74 (1H, d, J = 1,9 Hz), 9,24 (1H, s).

Ejemplo 39

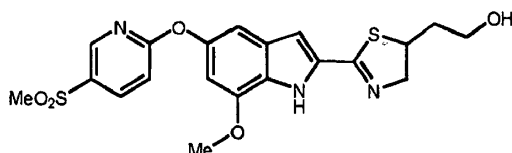
1-[2-(7-metoxi-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-2-metilpropan-2-ol



5 A una solución de [2-(7-metoxi-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo (600 mg) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió solución de tetrahidrofurano bromuro de metilmagnesio 1M (5 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Además, se añadió solución de tetrahidrofurano bromuro de metilmagnesio 1M (5 ml) a la mezcla a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=50/50 a 85/15, relación en volumen), seguido por cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano=50/50 a 100/0, relación en volumen) para dar el compuesto del título (1,36 g, 51%) como un sólido amorfo amarillo pálido. El sólido amorfo se cristalizó a partir de acetato de etilo-éter dietílico. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetato de etilo-éter dietílico. MS 490 (MH⁺). Punto de fusión 171-173°C.

15 Ejemplo 40

2-[2-(7-metoxi-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]etanol

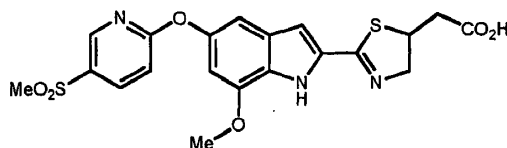


20 [2-(7-metoxi-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo (270 mg) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (3 ml) y metanol (1,5 ml). Se añadió borohidruro de litio (62 mg) a la mezcla a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=20/80 a 100/0, relación en volumen), seguido por cromatografía en columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo/hexano=0/20/80 a 10/90/0) para dar el compuesto del título (110 mg, 43%) como un sólido amorfo blanco. MS 448 (MH⁺).

25 ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,40 (1H, t, J = 4,9 Hz), 1,82-2,03 (2H, m), 3,09 (3H, s), 3,73-3,85 (2H, m), 3,93 (3H, s), 4,09-4,32 (2H, m), 4,36-4,49 (1H, m), 6,50 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,87 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,98-7,05 (2H, m), 8,15 (1H, dd, J = 8,9, 2,5 Hz), 8,74 (1H, d, J = 2,7 Hz), 9,24 (1H, brs).

Ejemplo 41

30 Ácido [2-(7-metoxi-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-th-iazol-5-il]acético

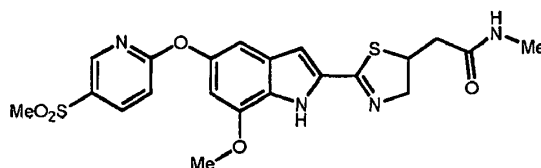


35 [2-(7-metoxi-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo (500 mg) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (5 ml) y etanol (5 ml). A la mezcla se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y la mezcla se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1M (3 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El sólido residual se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (450 mg, 96%) como un sólido amarillo pálido. MS 462 (MH⁺).

40 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,55-2,88 (2H, m), 3,27 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,14-4,32 (2H, m), 4,40 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 1,9 Hz), 6,84 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,00 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,28 (1H, dd, J = 8,7, 2,6 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,6 Hz), 11,77 (1H, s).

Ejemplo 42

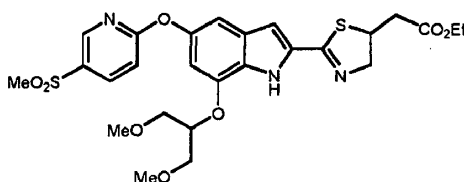
2-[2-(7-metoxi-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N-metilacetamida



5 Una mezcla de ácido [2-(7-metoxi-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (280 mg), hidrocloreto de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (233 mg), 1-hidroxibenzotriazol (164 mg), cloruro de metilamonio (82 mg), trietilamina (0,2 ml) y N,N-dimetilformamida (12 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo-tetrahidrofurano. La capa orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1M, agua, solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo/hexano=0/75/25 a 10/90/0, relación en volumen) para dar un sólido amorfo amarillo pálido. El sólido amorfo se cristalizó a partir de acetato de etilo-éter dietílico para dar cristales blancos. Los cristales se lavaron con metanol-acetona para dar el compuesto del título (178 mg, 62%) como cristales incoloros. MS 475 (MH⁺). Punto de fusión 207-209°C.

15 Ejemplo 43

[2-(7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo

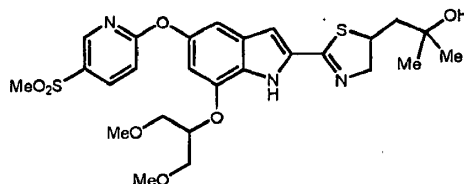


20 Una mezcla de 7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carbotioamida (1,69 g), 2-butinoato de etilo (0,84 ml), tributilfosfina (0,9 ml), tetrahidrofurano (20 ml) y tolueno (30 ml) se agitó a 50°C durante 13 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo/hexano=0/20/80 a 5/95/0, relación en volumen), seguido por cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano=20/80 a 90/10, relación en volumen) para dar el compuesto del título (1,14 g, 55%) como un sólido amorfo amarronado. MS 578 (MH⁺).

25 ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,69-2,76 (2H, m), 3,09 (3H, s), 3,45 (3H, s), 3,46 (3H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 4,19 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,25-4,54 (4H, m), 6,71 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,86 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,12 (1H, d, J = 1,9Hz), 8,14 (1H, dd, J = 8,9, 2,5 Hz), 8,73 (1H, d, J = 2,6 Hz), 10,47 (1H, s).

Ejemplo 44

30 1-[2-(7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-2-metilpropan-2-ol



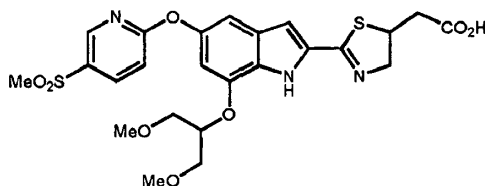
35 A una solución de [2-(7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo (600 mg) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió solución de tetrahidrofurano bromuro de metilmagnesio 1M (4 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Además, se añadió solución de tetrahidrofurano bromuro de metilmagnesio 1M (4 ml) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo/hexano=0/50/50 a 15/85/0, relación en volumen), seguido por cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de

etilo/hexano=40/60 a 0/100, relación en volumen) para dar el compuesto del título (200 mg, 34%) como un sólido amorfo blanco. MS 564 (MH⁺).

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,30 (3H, s), 1,32 (3H, s), 1,94-2,10 (2H, m), 3,09 (3H, s), 3,45 (6H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 4,02-4,27 (2H, m), 4,43-4,61 (2H, m), 6,70 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,86 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,11 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,14 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 8,73 (1H, d, J = 2,3 Hz), 10,04 (1H, brs).

Ejemplo 45

Ácido [2-(7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético

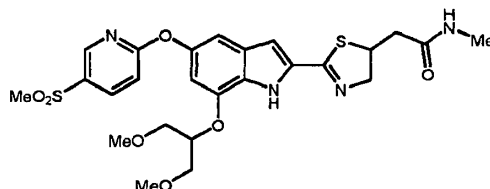


10 [2-(7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo (540 mg) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (10 ml) y etanol (10 ml). A la mezcla se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (500 mg, 98%) como un sólido amorfo amarronado. MS 550 (MH⁺).

¹H RMN (CDCl₃) δ 2,78 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,09 (3H, s), 3,45 (3H, s), 3,46 (3H, s), 3,63-3,78 (4H, m), 4,22-4,59 (4H, m), 6,70 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,86 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,02 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,11 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,14 (1H, dd, J = 8,9, 2,5 Hz), 8,73 (1H, d, J = 1,9 Hz), 10,47 (1H, s).

Ejemplo 46

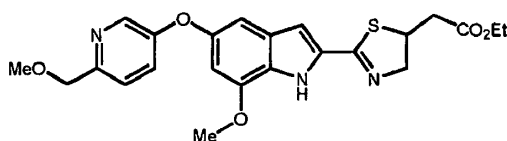
2-[2-(7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N-metilacetamida



25 Una mezcla de ácido [2-(7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (280 mg), hidrocloreto de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (195 mg), 1-hidroxibenzotriazol (138 mg), cloruro de metilamonio (69 mg), trietilamina (0,14 ml) y N,N-dimetilformamida (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo-tetrahidrofurano. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo=0/100 a 5/95, relación en volumen) para dar un sólido amorfo amarillo pálido. El sólido amorfo se cristalizó a partir de acetonitrilo-éter dietílico para dar cristales blancos. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetato de etilo-éter dietílico para dar el compuesto del título (174 mg, 61%) como cristales incoloros. MS 563 (MH⁺). Punto de fusión 123-125°C.

Ejemplo 47

35 [2-(7-metoxi-5-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo



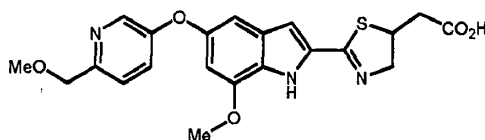
Una mezcla de 7-metoxi-5-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carbotoamida (2,04 g), 2-butinoato de etilo (1,8 ml), tributilfosfina (1,5 ml), tetrahidrofurano (25 ml) y tolueno (30 ml) se agitó a 50°C durante 1 hora. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de

etilo/hexano=10/90 a 70/30, relación en volumen) para dar el compuesto del título (1,36 g, 52%) como un sólido amorfo amarillo. MS 578 (MH⁺).

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,72 (2H, d, J = 6,4 Hz), 3,47 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,19 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,23-4,46 (3H, m), 4,55 (2H, s), 6,48 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,80 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,85 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,22-7,29 (1H, m), 7,31-7,37 (1H, m), 8,36 (1H, d, J = 2,3 Hz), 9,20 (1H, brs).

Ejemplo 48

Ácido [2-(7-metoxi-5-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético

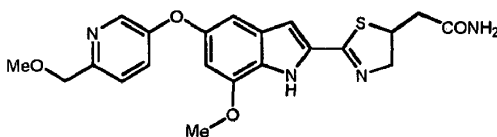


[2-(7-metoxi-5-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo (1,36 g) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (15 ml) y etanol (15 ml). A la mezcla se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (1,30 g, 100%) como un sólido amorfo amarillo. MS 428 (MH⁺).

¹H RMN (CDCl₃) δ 2,78 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,48 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,25-4,47 (3H, m), 4,56 (2H, m), 6,48 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,83 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,85 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,24-7,39 (2H, m), 8,33 (1H, d, J = 2,6 Hz), 9,51 (1H, s).

Ejemplo 49

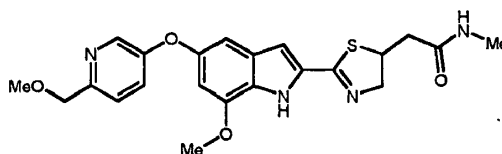
2-[2-(7-metoxi-5-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetamida



Una mezcla de ácido [2-(7-metoxi-5-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (160 mg), hidrocloreto de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (144 mg), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (115 mg), solución acuosa de hidróxido de amonio al 25% (1 ml) y N,N-dimetilformamida (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo=0/100 a 8/92, relación en volumen) para dar un sólido amorfo blanco. El sólido amorfo se cristalizó a partir de acetato de etilo-éter dietílico para dar cristales blancos. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (68 mg, 43%) como cristales incoloros. MS 427 (MH⁺). Punto de fusión 135-136°C.

Ejemplo 50

2-[2-(7-metoxi-5-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N-metilacetamida

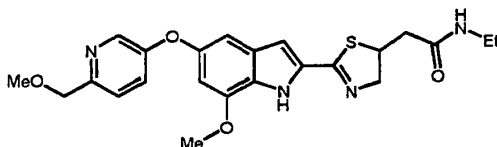


Una mezcla de ácido [2-(7-metoxi-5-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (300 mg), hidrocloreto de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (270 mg), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (216 mg), cloruro de metilamonio (95 mg), trietilamina (0,2 ml) y N,N-dimetilformamida (13 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo=0/100 a 5/95, relación en volumen), seguido por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo=0/100 a 8/92, relación en volumen) para dar un aceite amarillo. El aceite se cristalizó a partir de acetonitrilo-éter dietílico para dar cristales blancos. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetonitrilo-

éter dietílico para dar el compuesto del título (204 mg, 66%) como cristales incoloros. MS 441 (MH⁺). Punto de fusión 102-104°C.

Ejemplo 51

N-etil-2-[2-(7-metoxi-5-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetamida



5

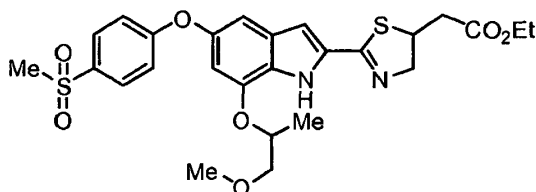
Una mezcla de ácido [2-(7-metoxi-5-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (300 mg), hidrocloreuro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (268 mg), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (214 mg), solución de etilamina tetrahidrofurano 2M (0,7 ml) y N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo/hexano=0/70/30 a 8/92/0, relación en volumen) para dar un sólido amorfo amarillo pálido. El sólido amorfo se cristalizó a partir de acetonitrilo para dar cristales blancos. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetonitrilo para dar el compuesto del título (222 mg, 70%) como cristales incoloros. MS 455 (MH⁺). Punto de fusión 130-132°C.

10

15

Ejemplo 52

(2-{7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo



20

25

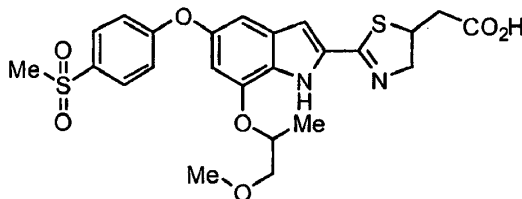
A una solución de 7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida (874 mg) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió reactivo de Lawesson (845 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50°C durante 45 minutos, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 50:50 a 100:0, relación en volumen) para dar un sólido amorfo amarillo. A una solución del sólido en tetrahidrofurano (20 ml) se añadieron 2-butinoato de etilo (0,507 ml) y tributilfosfina (0,652 ml). Todo se agitó a 50°C durante 45 minutos. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 50:50 a 100:0) para dar el compuesto del título (531 mg, 46%) como un sólido amorfo marrón. MS 547 (MH⁺).

30

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,13-1,23 (6H, m), 2,59-2,75 (1H, m), 2,81-2,93 (1H, m), 3,17 (3H, s), 3,30 (3H, s), 3,45-3,53 (1H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 4,04-4,16 (2H, m), 4,20-4,47 (3H, m), 4,58-4,74 (1H, m), 6,69 (1H, d, J = 1,89 Hz), 6,84 (1H, d, J = 1,89 Hz), 6,96 (1H, d, J = 1,89 Hz), 7,06-7,14 (2H, m), 7,79-7,92 (2H, m), 11,66 (1H, s).

Ejemplo 53

Ácido (2-{7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acético



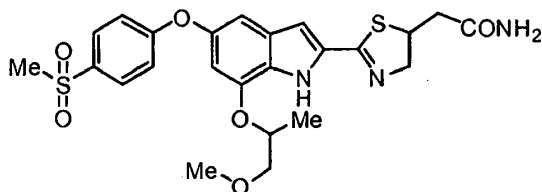
35

A una mezcla de (2-{7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo (134 mg), tetrahidrofurano (1 ml) y etanol (1 ml) se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (0,51 ml). Todo se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y luego se concentró al vacío. El residuo se acidificó mediante ácido clorhídrico 1M, y luego se extrajo con acetato de etilo-tetrahidrofurano. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (57 mg, 43%) como un sólido amorfo amarillo. MS 519 (MH⁺).

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,25 (3H, d, J = 6,06 Hz), 2,52-2,63 (1H, m), 2,66-2,83 (1H, m), 3,17 (3H, s), 3,31 (3H, s), 3,44-3,54 (1H, m), 3,57-3,66 (1H, m), 4,14-4,34 (2H, m), 4,34-4,50 (1H, m), 4,62-4,74 (1H, m), 6,68 (1H, d, J = 1,89 Hz), 6,83 (1H, d, J = 1,89 Hz), 6,96 (1H, d, J = 1,89 Hz), 7,04-7,18 (2H, m), 7,78-7,94 (2H, m), 11,63 (1H, s).

Ejemplo 54

5 2-(2-{7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetamida

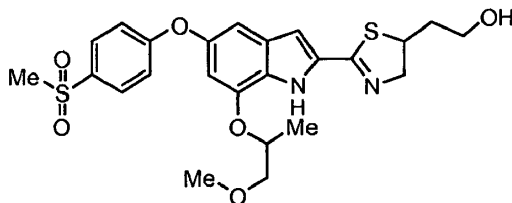


A una solución de ácido (2-{7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acético (48 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadieron hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (35 mg) y sal de 1-hidroxibenzotriazol amonio (28 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró al vacío. Se añadió acetato de etilo al residuo y el resultante se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0 a 90:10, relación en volumen) para dar el compuesto del título. El compuesto se trituró y se lavó con éter dietílico-acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (11 mg, 23%) como un polvo blanco. Punto de fusión 107-112°C.

^1H RMN (CDCl₃) δ 1,20-1,42 (3H, m), 2,49-2,74 (2H, m), 3,04 (3H, s), 3,37-3,58 (4H, m), 3,57-3,77 (1H, m), 4,22-4,46 (3H, m), 4,44-4,64 (1H, m), 5,24-5,56 (2H, m), 6,58 (1H, s), 6,85 (1H, s), 6,96-7,12 (3H, m), 7,85 (2H, d, J = 8,71 Hz), 9,96 (1H, brs).

Ejemplo 55

20 2-(2-{7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)etanol

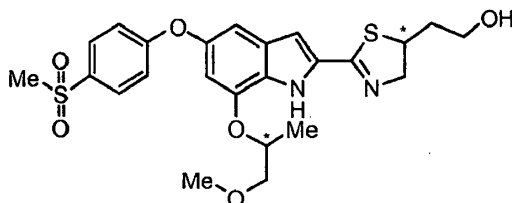


A una solución de (2-{7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo (277 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió borohidruro de litio (55 mg) a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 1,5 horas, borohidruro de litio (22 mg) se añadió a la mezcla. Todo se agitó a 0°C durante 2 horas, a temperatura ambiente durante 2,5 horas, y luego a 50°C durante toda la noche. Se añadió agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0 a 95:5, relación en volumen) para dar el compuesto del título (37 mg, 15%) como un sólido amorfo blanco. MS 505 (MH⁺).

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,25 (3H, d, J = 6,40 Hz), 1,60-1,78 (1H, m), 1,79-1,94 (1H, m), 3,17 (3H, s), 3,30 (3H, s), 3,43-3,54 (3H, m), 3,55-3,66 (1H, m), 4,07-4,27 (2H, m), 4,35-4,47 (1H, m), 4,60-4,74 (2H, m), 6,68 (1H, d, J = 2,07 Hz), 6,84 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,97 (1H, d, J = 1,88 Hz), 7,07-7,14 (2H, m), 7,82-7,91 (2H, m), 11,63 (1H, s).

Ejemplo 56

35 2-(2-{7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)etanol

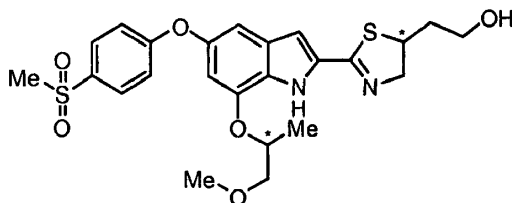


Una solución de 2-(2-{7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)etanol (40 mg) en etanol (10 ml) se resolvió por cromatografía preparativo de líquidos de alto desempeño (HPLC), utilizando CHIRALPAK AD (50 mm i.d. x 50 mm L, Daicel Chemical Industries, Ltd.) y etanol (100%) como fase móvil

con la velocidad de flujo de 60 ml/min a 30°C. Las fracciones que contenían un enantiómero simple, se eluyeron en un tiempo de retención de 29 minutos, se recolectaron y se concentraron para dar el compuesto del título (10 mg) como un polvo blanco. El compuesto se disolvió en metanol y la solución se filtró. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (10,7 mg) como un sólido amorfo incoloro. MS505 (MH⁺).

5 Ejemplo 57

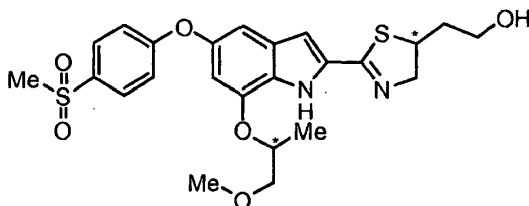
2-(2-{7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)etanol



Una solución de 2-(2-{7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)etanol (40 mg) en etanol (10 ml) se resolvió por cromatografía preparativo de líquidos de alto desempeño (HPLC), utilizando CHIRALPAK AD (50 mm i.d. × 50 mm L, Daicel Chemical Industries, Ltd.) y etanol (100%) como fase móvil con la velocidad de flujo de 60 ml/min a 30°C. Las fracciones que contenían un enantiómero simple, se eluyeron en un tiempo de retención de 35 minutos, se recolectaron y se concentraron para dar el compuesto del título (11 mg) como un polvo blanco. El compuesto se disolvió en metanol y la solución se filtró. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (10,7 mg) como un sólido amorfo incoloro. MS505 (MH⁺).

15 Ejemplo 58

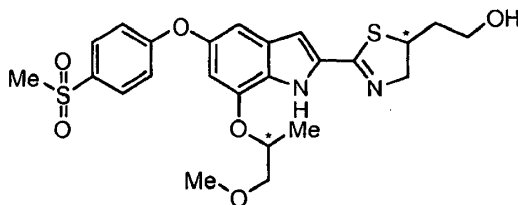
2-(2-{7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)etanol



Una solución de 2-(2-{7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)etanol (40 mg) en etanol (10 ml) se resolvió por cromatografía preparativo de líquidos de alto desempeño (HPLC), utilizando CHIRALPAK AD (50 mm i.d. × 50 mm L, Daicel Chemical Industries, Ltd.) y etanol (100%) como fase móvil con la velocidad de flujo de 60 ml/min a 30°C. Las fracciones que contenían un enantiómero simple, se eluyeron en un tiempo de retención de 41 minutos, se recolectaron y se concentraron para dar el compuesto del título (10 mg) como un polvo blanco. El compuesto se disolvió en metanol y la solución se filtró. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (10,6 mg) como un sólido amorfo incoloro. MS505 (MH⁺).

25 Ejemplo 59

2-(2-{7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)etanol

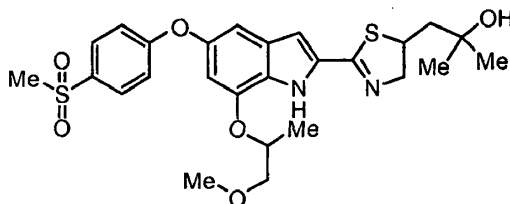


Una solución de 2-(2-{7-(2-metoxi-2-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)etanol (40 mg) en etanol (10 ml) se resolvió por cromatografía preparativo de líquidos de alto desempeño (HPLC), utilizando CHIRALPAK AD (50 mm i.d. × 50 mm L, Daicel Chemical Industries, Ltd.) y etanol (100%) como fase móvil con la velocidad de flujo de 60 ml/min a 30°C. Las fracciones que contenían un enantiómero simple prácticamente puro, se eluyeron en un tiempo de retención de 52 minutos, se recolectaron y se concentraron para dar el compuesto del título (12 mg) como un polvo blanco. El compuesto se disolvió en metanol y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (11,5 mg) como un sólido amorfo incoloro. MS505 (MH⁺).

35

Ejemplo 60

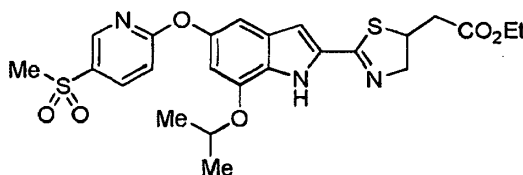
1-(2-{7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)-2-metilpropan-2-ol



5 A una solución de (2-{7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo (490 mg) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio (1M en tetrahidrofurano, 5,4 ml) a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió bromuro de metilmagnesio (1M en tetrahidrofurano, 5,4 ml) a la mezcla. Luego todo se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió bromuro de metilmagnesio (1M en tetrahidrofurano, 5,4 ml) a la mezcla nuevamente y todo se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora adicional. Se añadieron agua y ácido clorhídrico 1M a la mezcla, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1 a 1:9, relación en volumen) para dar un aceite amarillo pálido. El aceite se cristalizó a partir de acetato de etilo-éter dietílico para dar el compuesto del título (40 mg, 8%) como cristales incoloros. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetato de etilo-éter dietílico para dar prismas incoloros. MS 533 (MH⁺). Punto de fusión 112-113°C.

15 Ejemplo 61

{2-[7-(1-metiletoxi)-5-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acetato de etilo

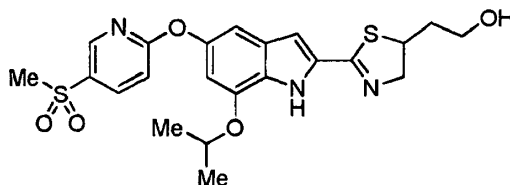


20 Una mezcla de 7-(1-metiletoxi)-5-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carboxamida (2,0 g), reactivo de Lawesson (2,27 g) y tetrahidrofurano (70 ml) se agitó a 65°C durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío. Se añadieron tolueno y éter diisopropílico al residuo para dar cristales. Los cristales se recolectaron por filtración y se lavaron con tolueno-éter diisopropílico para dar cristales amarillos. Una mezcla de los cristales, 2-butinoato de etilo (1,44 g), tributilfosfina (1,03 g) y tetrahidrofurano (100 ml) se agitó a 70°C durante 2 horas, y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4 a 2:1, relación en volumen) para dar el compuesto del título (1,18 g, 45%) como un sólido amorfo amarillo. MS 518 (MH⁺).

25 ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,28 (3H, t, J = 7,19 Hz), 1,39 (6H, d, J = 6,06 Hz), 2,73 (2H, d, J = 6,44 Hz), 3,09 (3H, s), 4,05-4,48 (5H, m), 4,55-4,73 (1H, m), 6,49 (1H, d, J = 1,89 Hz), 6,85 (1H, d, J = 2,27 Hz), 6,97 (1H, d, J = 1,51 Hz), 7,01 (1H, d, J = 9,47 Hz), 8,14 (1H, dd, J = 8,71, 2,65 Hz), 8,73 (1H, d, J = 1,89 Hz), 9,25 (1H, brs).

Ejemplo 62

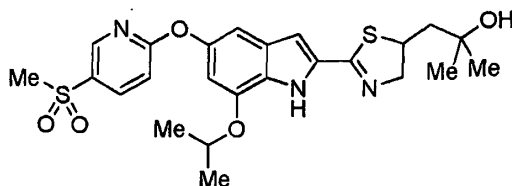
2-{2-[7-(1-metiletoxi)-5-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}etanol



30 A una mezcla de {2-[7-(1-metiletoxi)-5-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acetato de etilo (500 mg), tetrahidrofurano (20 ml) y metanol (5 ml) se añadió borohidruro de litio (110 mg) a 0°C. Todo se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2 a 9:1, relación en volumen) para dar un sólido amorfo amarillo pálido. El sólido se cristalizó a partir de acetato de etilo-éter dietílico para dar el compuesto del título (210 mg, 46%) como cristales de color amarillo pálido. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetato de etilo-éter dietílico para dar prismas amarillo pálido. MS 476 (MH⁺). Punto de fusión 172-173°C.

Ejemplo 63

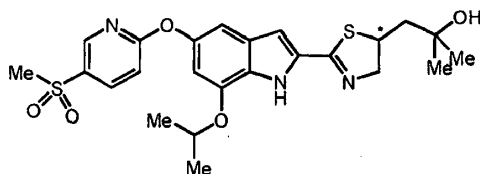
2-metil-1-{2-[7-(1-metiletoxi)-5-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}propan-2-ol



5 A una solución de {2-[7-(1-metiletoxi)-5-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acetato de etilo (680 mg) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio (1M en tetrahidrofurano, 5,2 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1 a 1:9, relación en volumen) para dar un sólido amorfo amarillo. El sólido se
10 cristalizó a partir de acetato de etilo-éter dietílico para dar el compuesto del título (95 mg, 15%) como cristales de color amarillo pálido. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetato de etilo-éter dietílico para dar primas de color amarillo pálido. MS 504 (MH⁺). mp 151-153°C.

Ejemplo 64

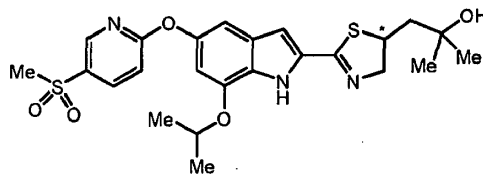
2-metil-1-{2-[7-(1-metiletoxi)-5-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}propan-2-ol



15 Una solución de 2-metil-1-{2-[7-(1-metiletoxi)-5-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}propan-2-ol (150 mg) en metanol (7,5 ml) se resolvió por cromatografía preparativa de fluidos supercríticos (SFC), utilizando CHIRALPAK IA (2 cm i.d. x 25 cm, Daicel Chemical Industries, Ltd.) y dióxido de carbono supercrítico/etanol/acetonitrilo (620/304/76) como fase móvil con la velocidad de flujo de 50 ml/min a 10 MPa y 35°C.
20 Las fracciones que contenían un enantiómero simple, se eluyeron en un tiempo de retención de 5,0 minutos, se recolectaron y se concentraron para dar el compuesto del título (54 mg) como cristales blancos. La recrystalización a partir de acetonitrilo dio cristales incoloros (45 mg). MS 504 (MH⁺). Punto de fusión 145-146°C.

Ejemplo 65

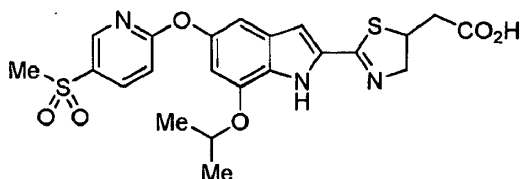
2-metil-1-{2-[7-(1-metiletoxi)-5-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}propan-2-ol



25 Una solución de 2-metil-1-{2-[7-(1-metiletoxi)-5-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}propan-2-ol (150 mg) en metanol (7,5 ml) se resolvió por cromatografía preparativa de fluidos supercríticos (SFC), utilizando CHIRALPAK IA (2 cm i.d. x 25 cm, Daicel Chemical Industries, Ltd.) y dióxido de carbono supercrítico/etanol/acetonitrilo (620/304/76) como fase móvil con la velocidad de flujo de 50 ml/min a 10 MPa y 35°C.
30 Las fracciones que contenían un enantiómero simple, se eluyeron en un tiempo de retención de 5,8 minutos, se recolectaron y se concentraron para dar el compuesto del título (60 mg) como cristales blancos. La recrystalización a partir de acetonitrilo dio cristales incoloros (50 mg). MS 504 (MH⁺). mp 145-146°C.

Ejemplo 66

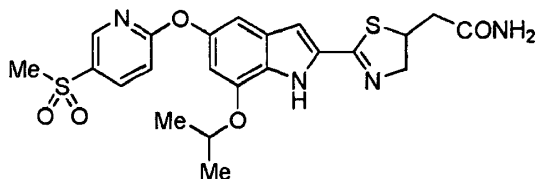
Ácido {2-[7-(1-metiletoxi)-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acético



- 5 Una mezcla de {2-[7-(1-metiletoxi)-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acetato de etilo (980 mg), tetrahidrofurano (10 ml), etanol (10 ml) y solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (10 ml) se agitó a 50°C durante 3 horas. Se añadieron agua y ácido clorhídrico 1M (10 ml) a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. Los cristales residuales se lavaron con acetato de etilo y hexano para dar el compuesto del título (830 mg, 89%) como cristales marrones. MS 490 (MH⁺).
- 10 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,32 (6H, d, J = 6,06 Hz), 2,53-2,66 (1 H, m), 2,75-2,86 (1H, m), 3,27 (3H, s), 4,19-4,33 (2H, m), 4,34-4,50 (1H, m), 4,68 (1H, dt, J = 11,83, 6,01 Hz), 6,65 (1H, d, J = 1,89 Hz), 6,83 (1H, d, J = 1,89 Hz), 6,97 (1H, d, J = 1,89 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,71 Hz), 8,27 (1H, dd, J = 8,71, 2,65 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,27 Hz), 11,63 (1H, d, J = 1,51 Hz), 12,49 (1H, brs).

Ejemplo 67

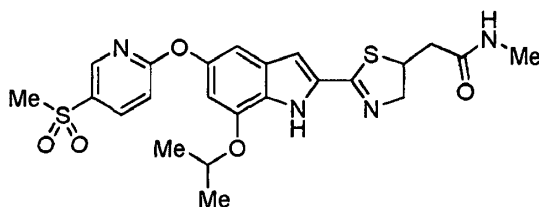
- 15 2-{2-[7-(1-metiletoxi)-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acetamida



- 20 Una mezcla de ácido {2-[7-(1-metiletoxi)-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acético (230 mg), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (140 mg), 1-hidroxibenzotriazol (100 mg) y N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 50°C durante 30 minutos, y luego se enfrió hasta 0°C. A la mezcla se añadió solución acuosa de hidróxido de amonio (10%, 1 ml). Todo se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua al residuo y el resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0 a 90:10, relación en volumen) para dar cristales de color amarillo pálido. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetona-hexano para dar el compuesto del título (90 mg, 39%) como prismas de color amarillo pálido. MS 489 (MH⁺). Punto de fusión 212-213°C.

Ejemplo 68

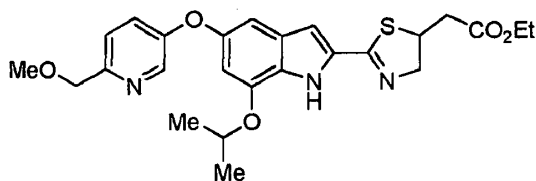
N-metil-2-{2-[7-(1-metiletoxi)-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acetamida



- 30 Una mezcla de ácido {2-[7-(1-metiletoxi)-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acético (200 mg), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (120 mg), 1-hidroxibenzotriazol (80 mg), hidrocloreto de metilamina (60 mg), trietilamina (70 mg) y N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua a la mezcla y el resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0 a 95:5, relación en volumen) para dar cristales incoloros. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (120 mg, 57%) como prismas incoloros. MS 503 (MH⁺). Punto de fusión 190-192°C.

Ejemplo 69

{2-[5-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-7-(1-metiletoxi)-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acetato de etilo

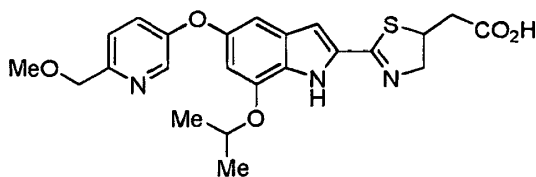


Una mezcla de 5-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-7-(1-metiletoxi)-1H-indol-2-carboxamida (1,0 g), reactivo de Lawesson (1,25 g) y tetrahidrofurano (100 ml) se agitó a 70°C durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:9 a 1:1) para dar un sólido amorfo amarillo. Una mezcla de el sólido, 2-butinoato de etilo (0,78 g), tributilfosfina (565 mg) y tetrahidrofurano (50 ml) se sometió a reflujo durante 15 horas, y luego se añadieron 2-butinoato de etilo (0,78 g) y tributilfosfina (565 mg) a la mezcla. Todo se sometió a reflujo durante otros 30 minutos, y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice básica (acetato de etilo:hexano = 1:9 a 1:1, relación en volumen) y luego por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:9 a 2:1) para dar el compuesto del título (0,68 g, 50%) como un aceite amarillo. MS 484 (MH⁺).

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,25-1,32 (3H, m), 1,37 (6H, d, J = 6,06 Hz), 2,72 (2H, d, J = 6,44 Hz), 3,47 (3H, s), 4,04-4,48 (5H, m), 4,55 (2H, s), 4,56-4,69 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 1,89 Hz), 6,81 (2H, dd, J = 7,00, 2,08 Hz), 7,16-7,28 (1H, m), 7,29-7,37 (1H, m), 8,36 (1H, d, J = 2,65 Hz), 9,20 (1H, brs).

Ejemplo 70

Ácido {2-[5-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-7-(1-metiletoxi)-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acético

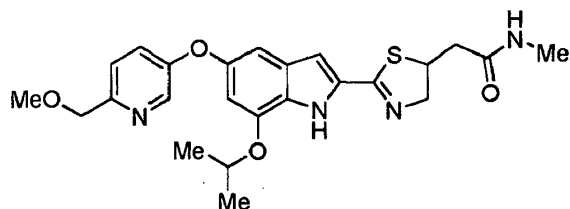


Una mezcla de {2-[5-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-7-(1-metiletoxi)-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acetato de etilo (680 mg), tetrahidrofurano (5 ml), etanol (5 ml) y solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (5 ml) se agitó a 50°C durante 30 minutos, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron agua y ácido clorhídrico 1M (5 ml) a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (600 mg, 94%) como un sólido amorfo amarillo. MS 456 (MH⁺).

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,39 (6H, d, J = 5,68 Hz), 2,70-2,84 (2H, m), 3,47 (3H, s), 4,25-4,47 (3H, m), 4,57 (2H, s), 4,58-4,68 (1H, m), 6,48 (1H, d, J = 1,89 Hz), 6,80-6,88 (2H, m), 7,27-7,40 (2H, m), 8,33 (1H, d, J = 2,27 Hz), 9,70 (1H, brs).

Ejemplo 71

2-[2-[5-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-7-(1-metiletoxi)-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N-metilacetamida

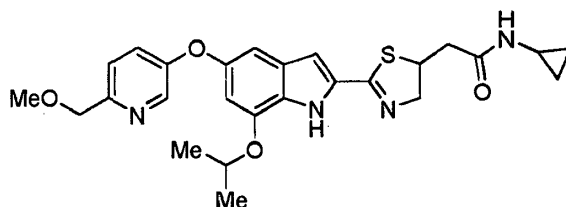


Una mezcla de ácido {2-[5-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-7-(1-metiletoxi)-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acético (300 mg), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (190 mg), 1-hidroxibenzotriazol (130 mg), hidrocloreuro de metilamina (90 mg), trietilamina (150 mg) y N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. Se añadió agua a la mezcla y el resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0 a 95:5, relación en volumen) para dar el compuesto del título (210 mg, 68%) como un sólido amorfo amarillo. MS 469 (MH⁺).

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,37 (6H, d, $J = 6,06$ Hz), 2,39-2,68 (2H, m), 2,84 (3H, d, $J = 4,92$ Hz), 3,47 (3H, s), 4,23-4,47 (3H, m), 4,55 (2H, s), 4,57-4,71 (1H, m), 5,39-5,58 (1H, m), 6,47 (1H, d, $J = 1,89$ Hz), 6,81 (2H, dd, $J = 6,63, 2,08$ Hz), 7,22-7,29 (1H, m), 7,29-7,37 (1H, m), 8,35 (1H, d, $J = 2,65$ Hz), 9,16 (1H, brs).

Ejemplo 72

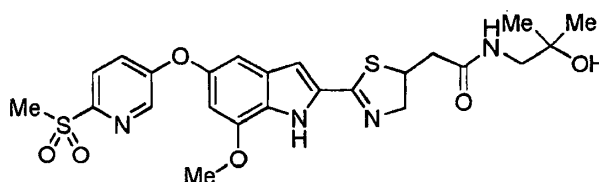
5 N-ciclopropil-2-[2-[5-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-7-(1-metiletoxi)-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetamida



Una mezcla de ácido {2-[5-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-7-(1-metiletoxi)-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acético (300 mg), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (190 mg), 1-hidroxibenzotriazol (130 mg), ciclopropilamina (75 mg) y N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua a la mezcla y el resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina, se secó (MgSO_4), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0 a 95:5, relación en volumen) para dar cristales amarillos. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (170 mg, 52%) como prismas de color amarillo pálido. MS 495 (MH^+). Punto de fusión 100-101°C.

Ejemplo 73

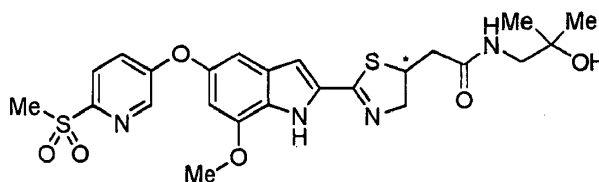
N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-[2-(7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetamida



20 Una mezcla de ácido [2-(7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (200 mg), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (120 mg), 1-hidroxibenzotriazol (90 mg) y N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una solución de 1-amino-2-metilpropan-2-ol (77 mg) en N,N-dimetilformamida (1 ml) a la mezcla. Todo se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua a la mezcla y el resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina, se secó (MgSO_4), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0 a 95:5, relación en volumen) para dar cristales incoloros. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetona-hexano para dar el compuesto del título (150 mg, 65%) como prismas incoloros. MS 533 (MH^+). Punto de fusión 200-201°C.

Ejemplo 74

N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-[2-(7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetamida

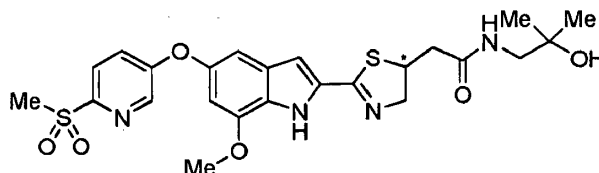


35 Una solución de N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-[2-(7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetamida (420 mg) en metanol (182 ml) se resolvió por cromatografía preparativa de fluidos supercríticos (SFC), utilizando CHIRALCEL OJ-H (2 cm i.d. x 25 cm, Daicel Chemical Industries, Ltd.) y CO_2 /metanol supercrítico (65/35) como fase móvil con la velocidad de flujo de 50 ml/min a 10 MPa y 35°C. Las fracciones que contenían un enantiómero simple, se eluyeron en un tiempo de retención de 8,8 minutos, se recolectaron y se concentraron para dar el compuesto del título (210 mg) como cristales blancos. Los cristales se recrystalizaron a

partir de acetona-hexano para dar el compuesto del título (165 mg) como prismas incoloros. MS 533 (MH⁺). Punto de fusión 173-174°C.

Ejemplo 75

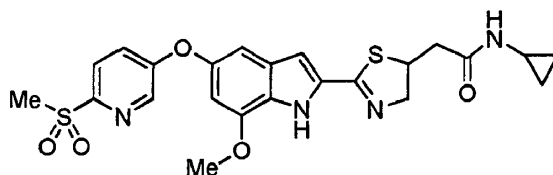
5 N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-[2-(7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetamida



10 Una solución de N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-[2-(7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetamida (420 mg) en metanol (182 ml) se resolvió por cromatografía preparativa de fluidos supercríticos (SFC), utilizando CHIRALCEL OJ-H (LA001) (2 cm i.d. x 25 cm, Daicel Chemical Industries, Ltd.) y CO₂/metanol supercrítico (65/35) como fase móvil con la velocidad de flujo de 50 ml/min a 10 MPa y 35°C. Las fracciones que contenían un enantiómero simple, se eluyeron en un tiempo de retención de 10,4 minutos, se recolectaron y se concentraron para dar el compuesto del título (203 mg) como cristales blancos. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetona-hexano para dar el compuesto del título (157 mg) como prismas incoloros. MS 533 (MH⁺). mp 173-174°C.

15 Ejemplo 76

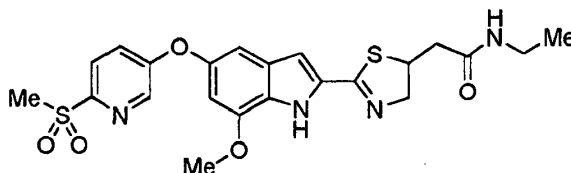
N-ciclopropil-2-[2-(7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetamida



20 Una mezcla de ácido [2-(7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (200 mg), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (120 mg), 1-hidroxibenzotriazol (90 mg) y N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y luego se añadió ciclopropilamina (50 mg) a la mezcla. Todo se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua a la mezcla y el resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. Los cristales residuales se lavaron con acetato de etilo-hexano y se recolectaron por filtración para dar cristales de color amarillo pálido. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetona-metanol para dar el compuesto del título (150 mg, 68%) como prismas incoloros. MS 501 (MH⁺). Punto de fusión 248-249°C.

Ejemplo 77

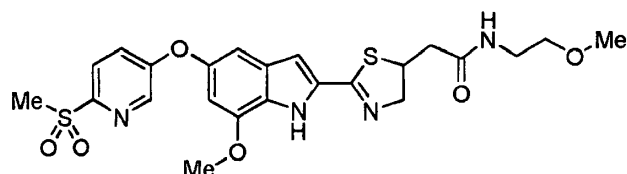
N-etil-2-[2-(7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetamida



30 Una mezcla de ácido [2-(7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (200 mg), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (120 mg), 1-hidroxibenzotriazol (90 mg) y N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y luego se añadió etilamina (solución 2M en tetrahidrofurano, 0,43 ml) a la mezcla. Todo se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua a la mezcla y el resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. Los cristales residuales se lavaron con acetato de etilo-hexano y se recolectaron por filtración para dar cristales de color amarillo pálido. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetona-metanol para dar el compuesto del título (130 mg, 62%) como prismas incoloros. MS 489 (MH⁺). Punto de fusión 236-237°C.

Ejemplo 78

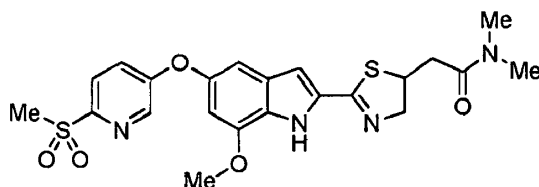
N-(2-metoxietil)-2-[2-(7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetamida



5 Una mezcla de ácido [2-(7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (300 mg), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (190 mg), 1-hidroxibenzotriazol (130 mg), 2-metoxietilamina (100 mg) y N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió agua a la mezcla y el resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo: metanol = 100:0 a 95:5, relación en volumen) para dar cristales de color amarillo pálido. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetona-metanol para dar el compuesto del título (200 mg, 59%) como prismas de color amarillo pálido. MS 519 (MH⁺). Punto de fusión 175-176°C.

Ejemplo 79

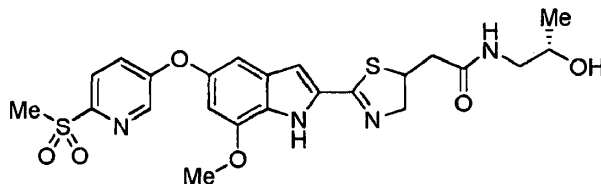
2-[2-(7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N,N-dimetilacetamida



15 Una mezcla de ácido [2-(7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (500 mg), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (330 mg), 1-hidroxibenzotriazol (230 mg), dimetilamina (solución 2M en tetrahidrofurano, 1,1 ml) y N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua a la mezcla y el resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0 a 95:5, relación en volumen) para dar cristales de color amarillo pálido. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetona-metanol para dar el compuesto del título (370 mg, 69%) como prismas de color amarillo pálido. MS 489 (MH⁺). Punto de fusión 206-207°C.

Ejemplo 80

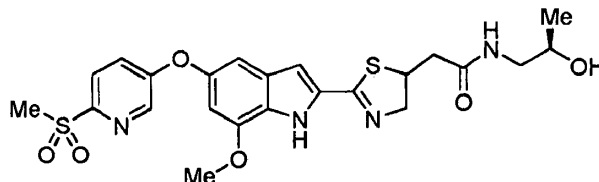
N-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-[2-(7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetamida



30 Una mezcla de ácido [2-(7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (300 mg), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (190 mg), 1-hidroxibenzotriazol (130 mg), (2S)-1-aminopropan-2-ol (100 mg) y N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas. Se añadió agua a la mezcla y el resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se lavó con acetato de etilo-éter dietílico para dar cristales de color amarillo pálido. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetona-metanol para dar el compuesto del título (230 mg, 68%) como prismas incoloros. MS 519 (MH⁺). Punto de fusión 185-186°C.

Ejemplo 81

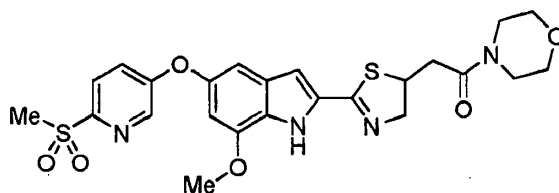
N-[(2R)-2-hidroxiopropil]-2-[2-(7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetamida



- 5 Una mezcla de ácido [2-(7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (300 mg), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (190 mg), 1-hidroxibenzotriazol (130 mg), (2R)-1-aminopropan-2-ol (100 mg) y N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua a la mezcla y el resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se lavó con acetato de etilo-éter dietílico para dar cristales de color amarillo pálido. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetona-metanol para dar el compuesto del título (220 mg, 65%) como prismas incoloros. MS 519 (MH⁺). Punto de fusión 185-186°C.

Ejemplo 82 (comparativo)

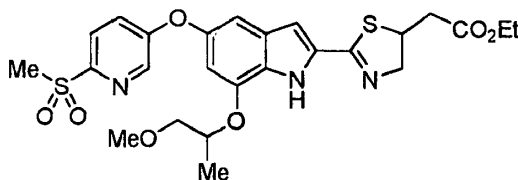
7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-2-[5-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]-1H-indol



- 15 Una mezcla de ácido [2-(7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (500 mg), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (330 mg), 1-hidroxibenzotriazol (230 mg), morfolina (190 mg) y N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió agua a la mezcla y el resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0 a 95:5, relación en volumen) para dar cristales de color amarillo pálido. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetona-hexano y luego se recrystalizaron a partir de acetona-metanol para dar el compuesto del título (250 mg, 43%) como prismas incoloros. MS 531 (MH⁺). Punto de fusión 148-149°C.

Ejemplo 83

[2-[7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo

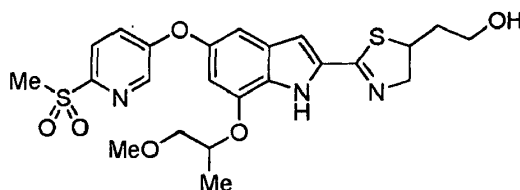


- 30 Una mezcla de 7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxamida (1,28 g), reactivo de Lawesson (1,38 g) y tetrahidrofurano (100 ml) se agitó a 70°C durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la solución se pasó a través de una columna corta básica de gel de sílice (acetato de etilo). La solución de acetato de etilo se concentró al vacío. Una mezcla de el residuo, 2-butinoato de etilo (0,87 g), tributilfosfina (0,63 g) y tetrahidrofurano (50 ml) se agitó a 70°C durante 30 minutos bajo atmósfera de argón, y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2 a 3:1, relación en volumen) para dar el compuesto del título (1,26 g, 74%) como un sólido amorfo marrón. MS 548 (MH⁺).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,20 (3H, d, J = 7,20 Hz), 1,25 (3H, d, J = 6,44 Hz), 2,59-2,73 (1H, m), 2,80-2,97 (1H, m), 3,24 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,43-3,68 (2H, m), 4,10 (2H, q, J = 6,94 Hz), 4,19-4,48 (3H, m), 4,62-4,78 (1H, m), 6,77 (1H, d, J = 1,89 Hz), 6,85 (1H, d, J = 1,89 Hz), 7,02 (1H, d, J = 1,51 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,90, 2,84 Hz), 8,00 (1H, d, J = 8,71 Hz), 8,53 (1H, d, J = 2,65 Hz), 11,71 (1H, s).

Ejemplo 84

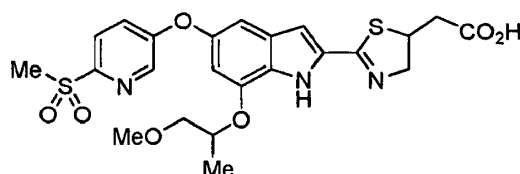
2-{2-[7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}etanol



5 A una mezcla de {2-[7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acetato de etilo (660 mg), tetrahidrofurano (30 ml) y metanol (5 ml) se añadió borohidruro de litio (130 mg) a 0°C. Todo se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1 a 1:0, relación en volumen) para dar cristales de color amarillo pálido. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (380 mg, 62%) como prismas de color amarillo pálido. MS 506 (MH⁺). Punto de fusión 138-139°C.

Ejemplo 85

Ácido {2-[7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acético

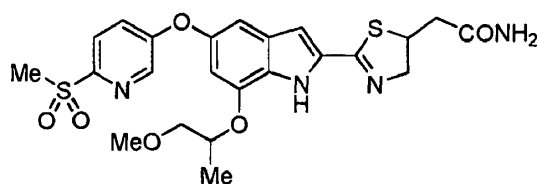


15 Una mezcla de {2-[7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acetato de etilo (580 mg), tetrahidrofurano (3 ml), etanol (3 ml) y solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron agua y ácido clorhídrico 1M (3 ml) a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (510 mg, 93%) como un sólido amorfo marrón. MS 520 (MH⁺).

20 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,25 (3H, d, J = 6,44 Hz), 2,53-2,88 (2H, m), 3,24 (3H, s), 3,30 (3H, s), 3,45-3,68 (2H, m), 4,17-4,50 (3H, m), 4,62-4,78 (1H, m), 6,77 (1H, d, J = 1,89 Hz), 6,85 (1H, d, J = 2,27 Hz), 7,02 (1H, d, J = 1,89 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,71, 2,65 Hz), 8,00 (1H, d, J = 8,71 Hz), 8,53 (1H, d, J = 2,65 Hz), 11,72 (1H, d, J = 1,51 Hz), 12,42 (1H, brs).

Ejemplo 86

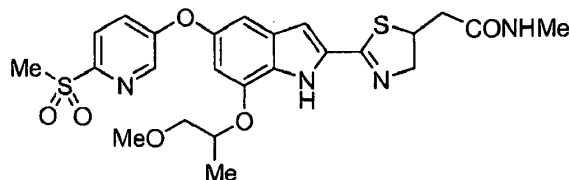
25 2-{2-[7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acetamida



30 Una mezcla de ácido {2-[7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acético (250 mg), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (140 mg), 1-hidroxibenzotriazol (100 mg) y N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla se añadió solución acuosa de hidróxido de amonio (25%, 1 ml). Todo se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua a la mezcla y el resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0 a 95:5, relación en volumen) para dar cristales de color amarillo pálido. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (150 mg, 60%) como prismas de color amarillo pálido. MS 519 (MH⁺). Punto de fusión 131-132°C.

Ejemplo 87

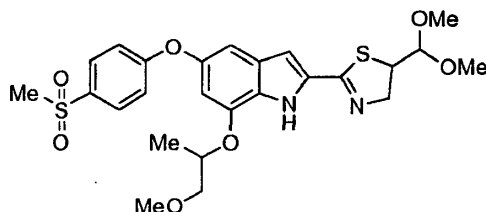
2-{2-[7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}-N-metilacetamida



- 5 Una mezcla de ácido {2-[7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acético (250 mg), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (140 mg), 1-hidroxibenzotriazol (100 mg), hidrocloreto de metilamina (100 mg), trietilamina (120 mg) y N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua a la mezcla y el resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0 a 95:5, relación en volumen) para dar cristales de color amarillo pálido. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (160 mg, 62%) como prismas de color amarillo pálido. MS 533 (MH⁺). Punto de fusión 107-109°C.

Ejemplo 88

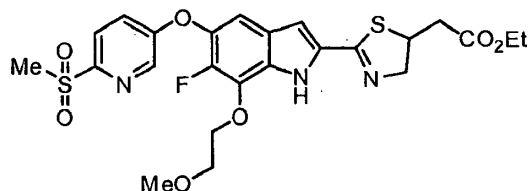
- 15 2-[5-(dimetoximetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]-7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol



- A una solución enfriada con hielo y agitada de óxido de trifenilfosfina (0,43g) en acetonitrilo (8 ml) se añadió anhídrido de trifluorometanosulfónico (0,13 ml), y la mezcla se agitó a 4°C durante 30 minutos, seguido por una adición de una solución de N-[2-(bencilsulfanil)-3,3-dimetoxipropil]-7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida (0,25 g) y tioanisol (0,093 ml) en acetonitrilo (5 ml). Después de agitar a 4°C durante 30 minutos, la mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio, y la capa orgánica se lavó con solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró. El precipitado resultante se eliminó por filtración y se lavó con acetato de etilo-hexano. Los lavados y filtrado combinados se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice básica (acetato de etilo:hexano = 25:75 a 35:65, relación en volumen) y luego por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 25:75 a 80:20) para dar un aceite incoloro, que se cristalizó a partir de éter dietílico-hexano para dar el compuesto del título (21 mg, 10%) como cristales incoloros. MS 535 (MH⁺). Punto de fusión 109-112°C.

Ejemplo 89

{2-[6-fluoro-7-(2-metoxietoxi)-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acetato de etilo

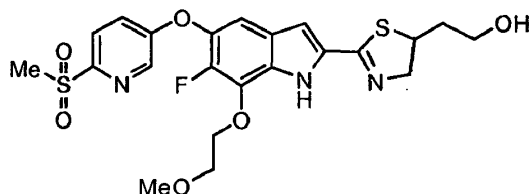


- A una solución agitada de 6-fluoro-7-(2-metoxietoxi)-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxamida (0,58 g), 2-butanoato de etilo (0,31 ml), tetrahidrofurano (10 ml) y tolueno (15 ml) se añadió tributilfosfina (0,40 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Después de agitar a 40°C durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentró para dar un aceite marrón claro, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 35:65 a 100:0, relación en volumen) para dar el compuesto del título (525 mg, 72%) como un aceite amarillo pálido. MS 552 (MH⁺).

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,72 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,20 (3H, s), 3,59 (3H, s), 3,76-3,82 (2H, m), 4,18 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,24-4,48 (5H, m), 6,83 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,17 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 2,7, 8,7 Hz), 7,99 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,45 (1H, d, J = 2,7 Hz), 10,69 (1H, brs).

Ejemplo 90

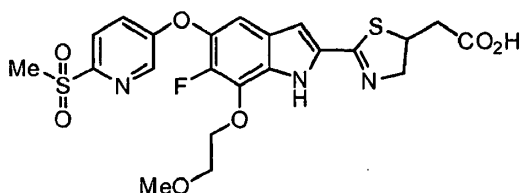
- 5 2-{2-[6-fluoro-7-(2-metoxietoxi)-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}etanol



10 A una solución enfriada con hielo y agitada de {2-[6-fluoro-7-(2-metoxietoxi)-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acetato de etilo (200 mg) en tetrahidrofurano (8 ml)-metanol (6 ml) se añadió borohidruro de litio (40 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas, seguido por una adición de borohidruro de litio (40 mg). Después de que la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió además borohidruro de litio (40 mg) a la misma. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y solución acuosa de ácido cítrico. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó (MgSO_4), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 60:40 a 100:0, relación en volumen) para dar cristales incoloros, que se recrystalizaron a partir de tetrahidrofurano-acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (76 mg, 41%) como cristales incoloros. MS 510 (MH^+). Punto de fusión 160-161°C.

Ejemplo 91

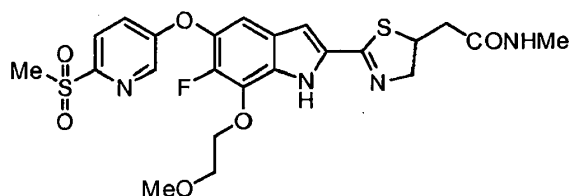
Ácido {2-[6-fluoro-7-(2-metoxietoxi)-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acético



20 A una mezcla de {2-[6-fluoro-7-(2-metoxietoxi)-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acetato de etilo (0,30 g), tetrahidrofurano (12 ml) y metanol (12 ml) se añadió una solución de hidróxido de potasio (85%, 0,18 g) en agua (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y luego se dividió entre acetato de etilo y solución acuosa de ácido cítrico. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó (MgSO_4), se filtró, y se concentró para dar un aceite amarillo claro, que se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (267 mg, 94%) como cristales de color amarillo pálido. MS 524 (MH^+). ^1H RMN (CDCl_3) δ 2,80 (2H, d, J = 6,9 Hz), 3,21 (3H, s), 3,57 (3H, s), 3,78-3,84 (2H, m), 4,30-4,50 (5H, m), 6,85 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,17 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 2,7, 8,7 Hz), 8,00 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,7 Hz), 10,77 (1H, brs).

Ejemplo 92

- 30 2-{2-[6-fluoro-7-(2-metoxietoxi)-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}-N-metilacetamida

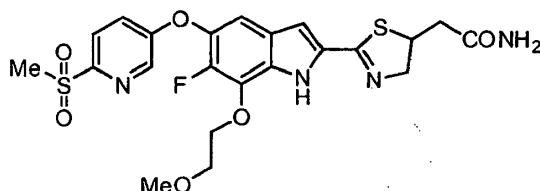


35 A una mezcla enfriada con hielo y agitada de hidrocloreto de metilamina (35 mg) y trietilamina (0,072 ml) en N,N-dimetilformamida (7 ml) se añadieron ácido {2-[6-fluoro-7-(2-metoxietoxi)-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acético (135 mg), 1-hidroxibenzotriazol (70 mg) y hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (100 mg). Después de agitar a 4°C hasta temperatura ambiente durante 15 horas, la mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina, se secó (MgSO_4), se filtró, y se concentró para dar

crisales incoloros, que se recrystalizaron a partir de tetrahidrofurano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (109 mg, 79%) como crisales incoloros. MS 537 (MH⁺). mp 151-152°C.

Ejemplo 93

2-[2-[6-fluoro-7-(2-metoxietoxi)-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetamida

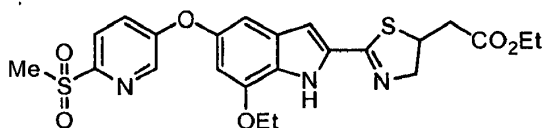


5

A una mezcla enfriada con hielo y agitada de ácido {2-[6-fluoro-7-(2-metoxietoxi)-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acético (135 mg) en N,N-dimetilformamida (7 ml) se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (70 mg) y hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (100 mg). Después de agitar a 4°C hasta temperatura ambiente durante 15 horas, la mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo y se añadió solución acuosa de amoníaco al 10% (1,0 ml) a la misma. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para dar crisales de color amarillo claro, que se recrystalizaron a partir de tetrahidrofurano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (84 mg) como crisales de color amarillo pálido. MS 523 (MH⁺). Punto de fusión 143-144°C.

Ejemplo 94

[2-(7-etoxi-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo

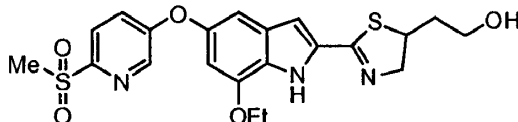


A una solución agitada de 7-etoxi-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carbotioamida (0,41g), 2-butinoato de etilo (0,25 ml), tetrahidrofurano (10 ml) y tolueno (15 ml) se añadió tributilfosfina (0,31 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Después de agitar a 40°C durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentró para dar un aceite marrón claro, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 30:70 a 50:50, relación en volumen) para dar el compuesto del título (350 mg, 66%) como un aceite amarillo claro. MS 504 (MH⁺).

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,47 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,70-2,80 (2H, m), 3,20 (3H, s), 4,08-4,48 (7H, m), 6,42 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,84 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,93 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 2,7, 8,7 Hz), 7,98 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,44 (1H, d, J = 2,7 Hz), 9,36 (1H, brs).

Ejemplo 95

2-[2-(7-etoxi-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]etanol

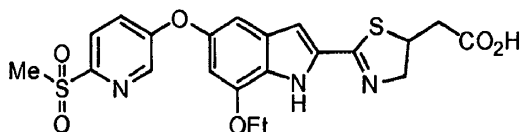


A una solución enfriada con hielo y agitada de [2-(7-etoxi-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo (110 mg) en tetrahidrofurano (8 ml)-metanol (2 ml) se añadió borohidruro de litio (25 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, seguido por una adición de borohidruro de litio (25 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y solución acuosa de ácido cítrico. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 50:50 a 100:0, relación en volumen) para dar un aceite incoloro, que se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (54 mg, 54%) como crisales incoloros. MS 462 (MH⁺). Punto de fusión 147-148°C.

35

Ejemplo 96

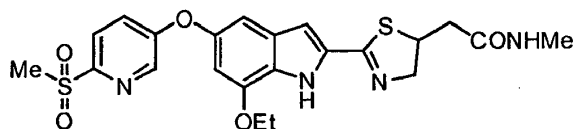
Ácido [2-(7-etoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético



5 A una mezcla de [2-(7-etoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo (0,22 g), tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (10 ml) se añadió una solución de hidróxido de potasio (85%, 0,10 g) en agua (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y luego se dividió entre acetato de etilo y solución acuosa de ácido cítrico. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para dar un sólido amorfo amarillo claro, que se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (186 mg, 90%) como cristales de color amarillo claro. MS 476 (MH⁺). Punto de fusión 208-210°C.

Ejemplo 97

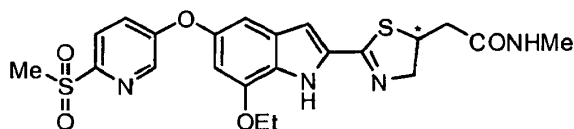
2-[2-(7-etoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N-metilacetamida



15 A una mezcla enfriada con hielo y agitada de hidrocloreto de metilamina (26 mg) y trietilamina (0,053 ml) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadieron ácido [2-(7-etoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (90 mg), 1-hidroxibenzotriazol (52 mg) y hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (73 mg). Después de agitar a 4°C hasta temperatura ambiente durante 15 horas, la mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para dar un sólido amorfo amarillo pálido, que se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (91 mg, 99%) como cristales de color amarillo pálido. MS 489 (MH⁺). Punto de fusión 233-235°C.

Ejemplo 98

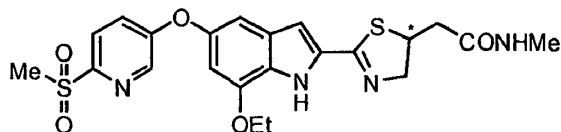
2-[2-(7-etoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N-metilacetamida



25 Una solución de 2-[2-(7-etoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N-metilacetamida (360 mg) en metanol-acetonitrilo (500:500, 360 ml) se resolvió por cromatografía preparativa de fluidos supercríticos (SFC), utilizando CHIRALPAK AS-H (2 cm i.d. x 25 cm, Daicel Chemical Industries, Ltd.) y CO₂/metanol/acetonitrilo supercrítico (70/15/15) como fase móvil con la velocidad de flujo de 50 ml/min a 10 MPa y 30°C. Las fracciones que contenían un enantiómero simple, se eluyeron en un tiempo de retención de 7,4 minutos, se recolectaron y se concentró para dar el compuesto del título (155 mg). La recristalización a partir de acetato de etilo-hexano dio el compuesto del título (140 mg) como cristales blancos. MS 501 (MH⁺). Punto de fusión 224-225°C.

Ejemplo 99

2-[2-(7-etoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N-metilacetamida

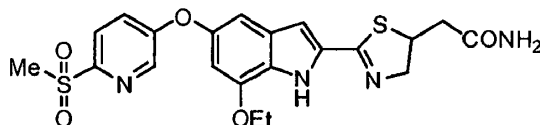


35 Una solución de 2-[2-(7-etoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N-metilacetamida (360 mg) en metanol-acetonitrilo (500:500, 360 ml) se resolvió por cromatografía preparativa de fluidos supercríticos (SFC), utilizando CHIRALPAK AS-H (2 cm i.d. x 25 cm, Daicel Chemical Industries, Ltd.) y CO₂/metanol/acetonitrilo supercrítico (70/15/15) como fase móvil con la velocidad de flujo de 50 ml/min a 10 MPa y 30°C. Las fracciones que contenían un enantiómero simple, se eluyeron en un tiempo de retención de 9,0 minutos,

se recolectaron y se concentró para dar el compuesto del título (150 mg). La recrystalización a partir de acetato de etilo-hexano dio el compuesto del título (137 mg) como cristales blancos. MS 501 (MH⁺). Punto de fusión 225-226°C.

Ejemplo 100

2-[2-(7-etoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetamida



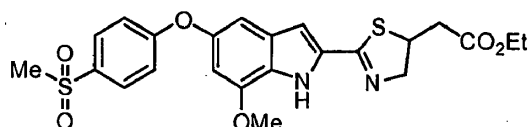
5

10

A una mezcla enfriada con hielo y agitada de ácido [2-(7-etoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (95 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadieron sal de 1-hidroxibenzotriazol amonio (61 mg) y hidrocioruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (77 mg). Después de agitar a 4°C hasta temperatura ambiente durante 15 horas, la mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para dar un sólido amorfo amarillo pálido, que se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (84 mg) como cristales incoloros. La recrystalización a partir de acetato de etilo-hexano dio el compuesto del título (71 mg, 76%) como cristales incoloros. MS 475 (MH⁺). Punto de fusión 195-196°C.

Ejemplo 101

(2-{7-metoxi-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo



20

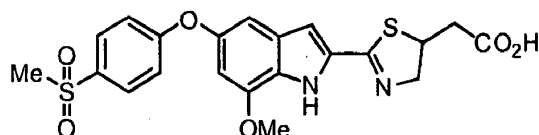
A una solución agitada de 7-metoxi-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-carbotoamida (0,69 g), 2-butinoato de etilo (0,43 ml), tetrahidrofurano (15 ml) y tolueno (25 ml) se añadió tributilfosfina (0,54 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Después de que la mezcla se agitó a 40°C durante 4 horas, se añadieron 2-butinoato de etilo (0,22 ml) y tributilfosfina (0,27 ml) a la misma. Después de agitar a 40°C durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró para dar un aceite marrón claro que se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 30:70 a 75:25, relación en volumen) para dar el compuesto del título (684 mg, 72%) como un aceite amarillo claro. MS 489 (MH⁺).

25

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,74-2,84 (2H, m), 3,04 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,18 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,24-4,46 (3H, m), 6,45 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,83 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,93 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,05 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,84 (2H, d, J = 9,0 Hz), 9,27 (1H, brs).

Ejemplo 102

Ácido (2-{7-metoxi-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acético



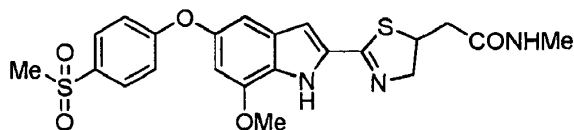
30

35

A una mezcla de (2-{7-metoxi-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo (0,42 g), tetrahidrofurano (8 ml) y metanol (8 ml) se añadió una solución de hidróxido de potasio (85%, 0,25 g) en agua (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y se concentró. El residuo se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para dar un sólido amorfo claro, que se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (340 mg, 86%) como cristales de color amarillo pálido. MS 461 (MH⁺). Punto de fusión 144-145°C.

Ejemplo 103

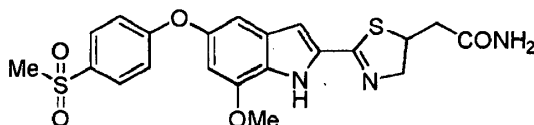
2-(2-{7-metoxi-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)-N-metilacetamida



5 A una mezcla enfriada con hielo y agitada de hidrocloreto de metilamina (48 mg) y trietilamina (0,10 ml) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron ácido (2-{7-metoxi-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acético (0,16 g), 1-hidroxibenzotriazol (94 mg) y hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (134 mg). Después de agitar a 4°C hasta temperatura ambiente durante 7 horas, la mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para dar un aceite amarillo pálido, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0 a 90:10, relación en volumen) para dar un aceite incoloro. El aceite se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (144 mg, 88%) como agujas incoloras. MS 474 (MH⁺). Punto de fusión 125-126°C.

Ejemplo 104

2-(2-{7-metoxi-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetamida



15 A una mezcla enfriada con hielo y agitada de ácido (2-{7-metoxi-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acético (80 mg) in N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron sal de 1-hidroxibenzotriazol amonio (53 mg) y hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (67 mg). Después de agitar a 4°C hasta temperatura ambiente durante 15 horas, la mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato hidrógeno de sodio y solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para dar un aceite amarillo pálido, que se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (72 mg, 91%) como cristales incoloros. MS 460 (MH⁺). Punto de fusión 169-170°C.

Ejemplo de referencia 1A Construcción del vector de expresión de glucoquinasa (GK)

25 El ADN de plásmido que debe utilizarse para la expresión de una proteína (GST-hLGK1) que contiene GST (Glutathione S-transferasa) añadido al terminal amino de GK de hígado humano en Escherichia coli se preparó de la siguiente manera.

30 Primero, PCR se llevó a cabo utilizando cADN de hígado humano (Marathon Ready cADN, Clontech Laboratories, Inc.) como plantilla y dos clases de ADNs sintéticos (5'-CAGCTCTCCATCCAAGCAGCCGTTGCT-3' (SEC ID NO: 1) y 5'-GGCGGCCTGGGTCCTGACAAG-3' (SEC ID NO: 2)), y el fragmento de ADN obtenido se clonó utilizando un kit de clonación TOPO TA (Invitrogen Corporation). PCR se llevó a cabo utilizando el ADN de plásmido obtenido como una plantilla y un ADN sintético (5'-GGATCCATGCCAGACCAAGATCCCCTCCACAACCCAACTCCCAGGTAGAGCAGATCCTGG CAGAG-3' (SEC ID NO: 3)) con un sitio BamHI añadido inmediatamente antes del codón de iniciación, y un ADN sintético (5'-GAATTCCTGGCCAGCATAACAGGC-3' (SEC ID NO: 4)) con un sitio EcoRI añadido inmediatamente después del codón de interrupción. El fragmento de ADN obtenido se subclonó a pGEX6P-2 (Amersham Biosciences K.K.) escindido con BamHI y EcoRI para dar un plásmido (pGEX6P-2/hLGK1) para la expresión de GK de hígado humano.

Ejemplo de referencia 2A Expresión y purificación de GST-hLGK1

40 La cepa BL²¹ (Stratagene) transformada con pGEX6P-2/hLGK1 obtenida en el Ejemplo de Referencia 1A se cultivó con agitación a 37°C durante 14 horas en un frasco Erlenmeyer de 200 ml que contenía 50 ml de medio LB que contenía ampicilina 100 µg/ml. El medio de cultivo (25 ml) se diluyó con 225 ml de medio LB que contenía ampicilina 100 µg/ml, y además se cultivó con agitación a 37°C durante 1 hora en un frasco Erlenmeyer de 1 l. Después del cultivo, el frasco Erlenmeyer se enfrió en hielo, 125 µl de isopropil-tio-β-D-galactopiranosida 100 mM (IPTG) se añadió (concentración final 50 µM), y se cultivó a 17°C durante 20 horas. El medio de cultivo se centrifugó, y el hongo obtenido se rompió por ultrasonificación. La proteína objeto (GST-hLGK1) se purificó a partir del sobrenadante utilizando Glutathione Sefarosa 4B (Amersham Biosciences K.K.).

Ejemplo Experimental 1 Medición del valor de activación de GK

5 Las reacciones enzimáticas de GK se realizaron en 50 mmol/l HEPES pH 7,4, 200 mmol/l KCl, 5 mmol/l MgCl², 2 mmol/l DTT, que contenía 50 μmol/l 2'-(or-3')-O- (N-metilantraniloil) adenosina 5'-trifosfato (Mant-ATP) (Jena Bioscience GmbH), 5 mmol/l D-glucosa, 5% DMSO y 6 μg/ml GST-hLGK1 obtenido en el Ejemplo de referencia 2A en un volumen total de 50 μl. Las reacciones se realizaron en placas negras de 384 pocillos (Nalge Nunc International K.K.). Previo a la reacción, la enzima y compuesto de prueba se incubaron durante 10 minutos a 37°C, y solución de D-glucosa 25 mM (10 μl) se añadió para iniciar la reacción.

10 Después de la incubación durante 60 min a 37°C, la reacción se desactivó añadiendo 25 μl de la solución de desactivación (que contenía 200 mM HEPES (pH 7,4), 20 mM MgCl², 200 mM EDTA, 0,03% Triton-X 100, 0,3% reactivo de recubrimiento 3 (Caliper Life Sciences, Inc.)).

15 Mant-ATP (sustrato, 2'-(or-3')-O-(N-metilantraniloil) adenosina 5'-trifosfato) y Mant-ADP (producto resultante de reacción) se separaron de cada pocillo después de la reacción mediante un aparato de electroforesis capilar del tipo microchip 250 HTS (Caliper Life Sciences, Inc.). La velocidad de reacción [(altura pico del producto resultante de reacción)/(altura pico del producto resultante de reacción + altura pico del sustrato) ×100(%)] se calculó a partir de la relación de la altura pico del sustrato y la altura pico del producto resultante de reacción obtenida por detección de fluorescencia (longitud de onda de excitación 355 nm, longitud de onda de medición 460 nm) y se utilizó como el índice de actividad de GK.

Como grupo de control, la velocidad de reacción se calculó de la misma manera que más arriba sin los compuestos de prueba.

20 El porcentaje se obtiene dividiendo la velocidad de reacción del pocillo añadido con cada concentración del compuesto de prueba (grupo de adición del compuesto de prueba) por la velocidad de reacción del grupo de control se tomó como el valor de la actividad de GK, y la concentración del compuesto de ensayo en el punto medio entre el valor máximo de actividad del grupo de adición del compuesto de prueba y el valor de la actividad del grupo de control se muestra como valor de EC50. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

25 Tabla 1

Compuesto de ensayo (Ejemplo No.)	Valor EC50 (μM)
3	0,055
7	0,042
11	0,052
16	0,033
17	0,048
19	0,044
31	0,028
57	0,017
58	0,015
65	0,059
74	0,028
78	0,037
79	0,035
80	0,037
81	0,038
98	0,020

Como está claro a partir de la Tabla 1, el compuesto de la presente invención tiene una acción activadora de glucoquinasa superior.

Ejemplo de Formulación 1 (producción de la cápsula)

1) compuesto del Ejemplo 1	30 mg
2) celulosa en polvo finamente dividida	10 mg
3) lactosa	19 mg
4) estearato de magnesio	1 mg
total	60 mg
1), 2), 3) y 4) se mezclan y se vierten en una cápsula de gelatina.	

5 Ejemplo de Formulación 2 (producción del comprimido)

1) compuesto del Ejemplo 1	30 g
2) lactosa	50 g
3) almidón de maíz	15 g
4) carboximetilcelulosa cálcica	44 g
5) estearato de magnesio	1 g
1000 comprimidos total	140 g

10 La cantidad total de 1), 2) y 3), y 30 g de 4) se amasan con agua, se secan al vacío y se dimensionan. El polvo dimensionado es mezclado con 14 g de 4) y 1 g de 5), y la mezcla es troquelada mediante una máquina de fabricación de comprimidos. De esta manera, se obtienen 1000 comprimidos que contienen 30 mg del compuesto del Ejemplo 1 por comprimido.

Aplicabilidad Industrial

El compuesto de la presente invención tiene una acción activadora de glucoquinasa superior, y es útil como un agente farmacéutico tal como un agente para la profilaxis o tratamiento de diabetes, obesidad y similares, y similares.

15

Listado de secuencias

<110> Takeda Pharmaceutical Company Limited

5 <120> COMPUESTOS DE ANILLOS CONDENSADOS Y USO DE LOS MISMOS

<130> 091368

<150> JP2008-102691

10 <151> 2008-04-10

<160> 4

<170> PatentIn version 3,3

15 <210> 1

<211> 27

<212> ADN

<213> Artificial

20 <220>

<223> cebador para clonar glucoquinasa

<400> 1

25 cagctctcca tccaagcagc cggtgct 27

<210> 2

<211> 21

30 <212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> cebador para clonar glucoquinasa

35 <400> 2

ggcggcctgg gtctgacaa g 21

40 <210> 3

<211> 69

<212> ADN

<213> Artificial

45 <220>

<223> cebador para clonar glucoquinasa

<400> 3

ggatccatgc ccagaccaag atcccaactc ccacaaccca actcccaggt

agagcagatc 60

50 **ctggcagag 69**

<210> 4

<211> 24

<212> ADN

55 <213> Artificial

<220>

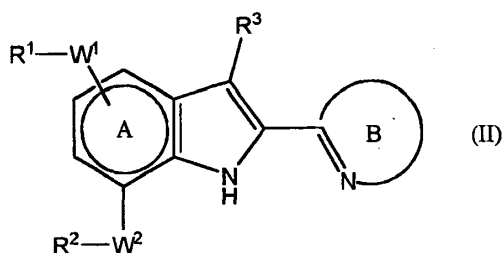
<223> cebador para clonar glucoquinasa

60 <400> 4

gaattcctgg ccagcatac ago 24

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (II):



en la que

- 5 anillo A es un anillo de 6 miembros opcionalmente sustituido por, además de $-W^1-R^1$ y $-W^2-R^2$, 1 a 3 átomos de halógeno;
- anillo B es un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno de 5 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (1) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 10 (a) un grupo hidroxilo,
- (b) un grupo carbamoilo opcionalmente mono o disustituido por sustituyente/s seleccionados de
- (i) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C_{1-6} , y
- (ii) un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} ,
- 15 (c) un grupo alcoxi C_{1-6} ,
- (d) un grupo carboxilo,
- (e) un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo,
- (f) un grupo heterociclo no aromático, y
- (g) un grupo heterociclico-carbonilo no aromático, y
- 20 (2) un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo;
- W^1 y W^2 son ambos O;
- R^1 es un Grupo arilo C_{6-14} o un grupo heterocíclico, cada uno de los que está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (1) un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} , y
- 25 (2) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 Grupos alcoxi C_{1-6} ;
- R^2 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (1) un grupo arilo C_{6-14} ,
- (2) un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo de halógeno, y
- 30 (b) un grupo alquilo C_{1-6} ,
- (3) un grupo heterociclo no aromático,
- (4) un grupo hidroxilo,
- (5) un grupo alcoxi C_{1-6} , y
- (6) un grupo di-terc-butilfenilsiloxi; y

R³ es un átomo de hidrógeno,

o una sal del mismo.

2. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en la que el anillo A es benceno.
3. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en la que el heterociclo no aromático que contiene nitrógeno de 5 miembros en el anillo B es tiazolina.
4. El compuesto o sal de la reivindicación 1, que es 2-[2-(7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N-metilacetamida.
5. El compuesto o sal de la reivindicación 1, que es 2-(2-{7-(2-metoxi-1-metiletotoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)etanol.
6. El compuesto o sal de la reivindicación 1, que es 2-metil-1-{2-[7-(1-metiletotoxi)-5-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}propan-2-ol.
7. El compuesto o sal de la reivindicación 1, que es N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-[2-(7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetamida.
8. El compuesto o sal de la reivindicación 1, que es 2-[2-(7-etoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N-metilacetamida.
9. El compuesto o sal de la reivindicación 1, que es N-[2-hidroxi-2-propil]-2-[2-(7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetamida.
10. Un agente farmacéutico que comprende el compuesto o sal de la reivindicación 1.
11. El agente farmacéutico de la reivindicación 10, para su uso en la profilaxis o tratamiento de diabetes u obesidad.
12. Un compuesto o sal de la reivindicación 1, para su uso en la profilaxis o tratamiento de diabetes u obesidad.