

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 319**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

A61K 31/423 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.11.2011 E 11802168 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2015 EP 2649062**

54 Título: **Compuestos bicíclicos como inhibidores de acetil-CoA carboxilasa (ACC)**

30 Prioridad:

30.11.2010 JP 2010266097

10.08.2011 JP 2011175330

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

22.05.2015

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;
KAMATA, MAKOTO;
YAMASHITA, TOHRU;
HIROSE, HIDEKI;
MURAKAMI, MASATAKA;
KINA, ASATO;
YONEMORI, KAZUKO;
MIZOJIRI, RYO;
FUJIMORI, IKUO;
FUJIMOTO, TAKUYA y
IKEDA, ZENICHI

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 536 319 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 bicíclicos como inhibidores de acetil-CoA carboxilasa (ACC)

La presente invención se refiere a un compuesto bicíclico que tiene una acción inhibidora de acetil-CoA carboxilasa (en la presente memoria descriptiva, algunas veces abreviada como ACC), que es útil para la profilaxis o tratamiento de

Antecedentes de la invención

La ACC es una enzima que convierte acetil-CoA en malonil-CoA, y cataliza una reacción determinante de la velocidad en el metabolismo de ácidos grasos. La malonil-CoA, que se produce por una reacción del catalizador ACC, inhibe la oxidación de ácidos grasos en mitocondrias basada en la inhibición por retroalimentación de la carnitina palmitoil transferasa-1 (CPT-1). Por consiguiente, la ACC desempeña un papel clave en el control del equilibrio entre el uso de

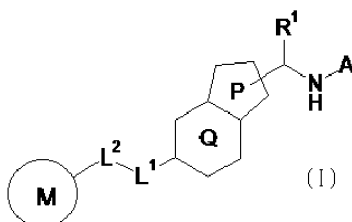
Un nivel reducido de malonil-CoA por la inhibición de la ACC puede promover un fomento en la en oxidación de ácidos grasos, la secreción disminuida de lipoproteína (VLDL) rica en triglicérido (TG) en el hígado, la regulación de la secreción de insulina en el páncreas, y además, la mejora en la sensibilidad a insulina en el hígado, músculo esquelético y tejido adiposo.

Además, la administración a largo plazo de un compuesto que tiene una acción inhibidora de ACC puede disminuir sorprendentemente el contenido de TG del hígado y tejidos adiposos y disminuir selectivamente la grasa corporal en sujetos de ensayo obesos que toman dieta baja en grasas, promoviendo la oxidación de ácido grasos y suprimiendo la síntesis de novo de ácidos grasos.

Por consiguiente, un compuesto que tenga acción inhibidora de ACC es extremadamente útil para la profilaxis o tratamiento de síndrome metabólico, obesidad, hipertensión, diabetes, enfermedades cardiovasculares asociadas con aterosclerosis.

Por otro lado, el documento de patente 1 (WO 2010/050445) ha indicado el siguiente compuesto.

Un compuesto, o una sal del mismo, representado por la fórmula:



en la que

A es un grupo acilo o un grupo anular aromático opcionalmente sustituido de 5 o 6 miembros;

el anillo M es un anillo opcionalmente condensado de 5 a 7 miembros que está adicionalmente opcionalmente sustituido;

para el anillo P y el anillo Q

(1) el anillo P es un heterociclo adicionalmente opcionalmente sustituido de 5 miembros, el anillo Q es un anillo adicionalmente opcionalmente sustituido de 6 miembros, y el anillo P y el anillo Q se condensan para formar un heterociclo aromático bicíclico adicionalmente opcionalmente sustituido, o

(2) el anillo P es un anillo no aromático adicionalmente opcionalmente sustituido de 5 miembros, el anillo Q es un anillo aromático adicionalmente opcionalmente sustituido de 6 miembros, y el anillo P y el anillo Q se fusionan para formar un anillo no aromático bicíclico adicionalmente opcionalmente sustituido;

R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un grupo cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido; y

L¹ y L² son

(1) metileno independientemente opcionalmente sustituido, O, S, SO o SO₂, o

(2) L¹ y L² en combinación forman vinileno o etinileno opcionalmente sustituidos,

con la condición de que se excluya

(a) un compuesto en el que A es un grupo α -aminoisobutiroilo; y

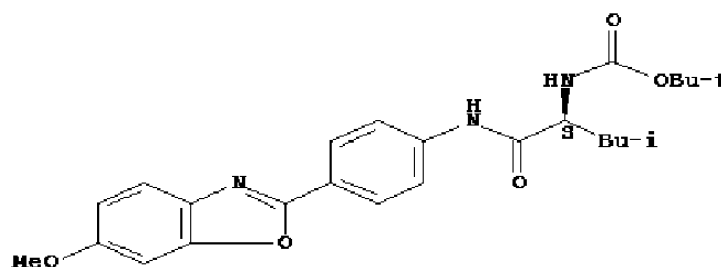
(b) un compuesto en el que A es un grupo anular aromático de 5 o 6 miembros sustituido con

5 un grupo representado por la fórmula: $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_3-\text{COOR}^{\text{A1}}$ en la que R^{A1} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} , o

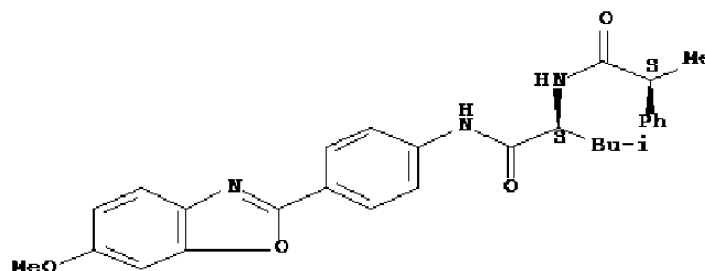
un grupo representado por la fórmula: $-\text{CO}-\text{NR}^{\text{A2}}-\text{CR}^{\text{A3}}\text{R}^{\text{A4}}-\text{CR}^{\text{A5}}\text{R}^{\text{A6}}-\text{COOR}^{\text{A7}}$ en la que R^{A2} , R^{A3} , R^{A4} , R^{A5} y R^{A7} son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ; y R^{A6} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo hidroxilo.

10 Además, el documento no perteneciente a patente 1 (Analytical Sciences (1994), 10(1), páginas 17-23) ha indicado el siguiente compuesto.

Un compuesto representado por la fórmula:

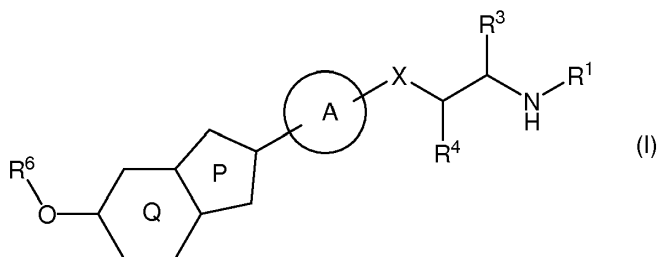


o la fórmula:



15 Además, el documento de patente 2 (WO 2011/136385) ha indicado el siguiente compuesto.

Un compuesto, o una sal del mismo, representado por la fórmula:



en la que

20 R^1 es un grupo representado por la fórmula: $-\text{COR}^2$ en la que R^2 es un átomo de hidrógeno o un sustituyente, un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido de 5 o 6 miembros o un grupo fenilo opcionalmente sustituido;

R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, o un grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido;

R^4 es un átomo de hidrógeno o un sustituyente;

25 X es O, CO, $\text{CR}^{\text{5a}}\text{R}^{\text{5b}}$, en la que cada uno de R^{5a} y R^{5b} es independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, NR^{5c} , en la que R^{5c} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, S, SO o $\text{S}(\text{O})_2$;

el anillo A es un anillo no aromático adicionalmente opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros (el anillo está opcionalmente reticulado);

el anillo P es un heterociclo aromático de 5 miembros, el anillo Q es un anillo adicionalmente opcionalmente sustituido de 6 miembros, y el anillo P y el anillo Q se condensan para formar un heterociclo aromático bicíclico adicionalmente opcionalmente sustituido; y

R^6 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o un grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido.

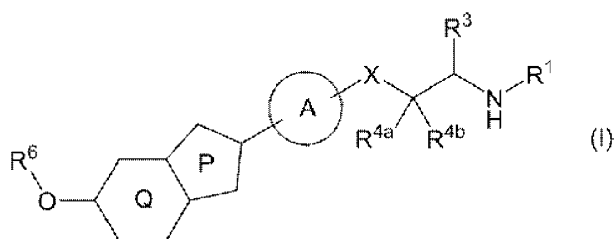
Sumario de la invención

Problemas a resolver por la invención

Existe una demanda de desarrollo de un compuesto que tenga acción inhibidora de ACC, que sea útil como agente para la profilaxis o tratamiento de obesidad, diabetes, hipertensión, hiperlipidemia, fallo cardíaco, complicaciones diabéticas, síndrome metabólico, sarcopenia, cáncer, y tenga eficacia superior.

Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores han descubierto por primera vez que un compuesto representado por la fórmula (I):



en la que

R^1 es un grupo representado por la fórmula: $-COR^2$ en la que R^2 es

- (a) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
- (b) un grupo alcoxi C_{1-6} ; o
- (c) un grupo amino opcionalmente mono o disustituido con un grupo o grupos alquilo C_{1-6} ;

R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, o un grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido;

R^{4a} y R^{4b} son independientemente un átomo de hidrógeno o un sustituyente;

X es O, CO, $CR^{5a}R^{5b}$, en la que R^{5a} y R^{5b} son independientemente un átomo de hidrógeno o un sustituyente, NR^{5c} , en la que R^{5c} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, S, SO o $S(O)_2$;

el anillo A es un anillo aromático adicionalmente opcionalmente sustituido de 5 o 6 miembros;

para el anillo P y el anillo Q,

(1) el anillo P es un anillo aromático adicionalmente opcionalmente sustituido de 5 miembros, el anillo Q es un anillo adicionalmente opcionalmente sustituido de 6 miembros, y el anillo P y el anillo Q se fusionan para formar un anillo aromático bicíclico adicionalmente opcionalmente sustituido, o

(2) el anillo P es un anillo no aromático adicionalmente opcionalmente sustituido de 5 miembros, el anillo Q es un anillo aromático adicionalmente opcionalmente sustituido de 6 miembros, y el anillo P y el anillo Q se fusionan para formar un anillo no aromático bicíclico adicionalmente opcionalmente sustituido; y

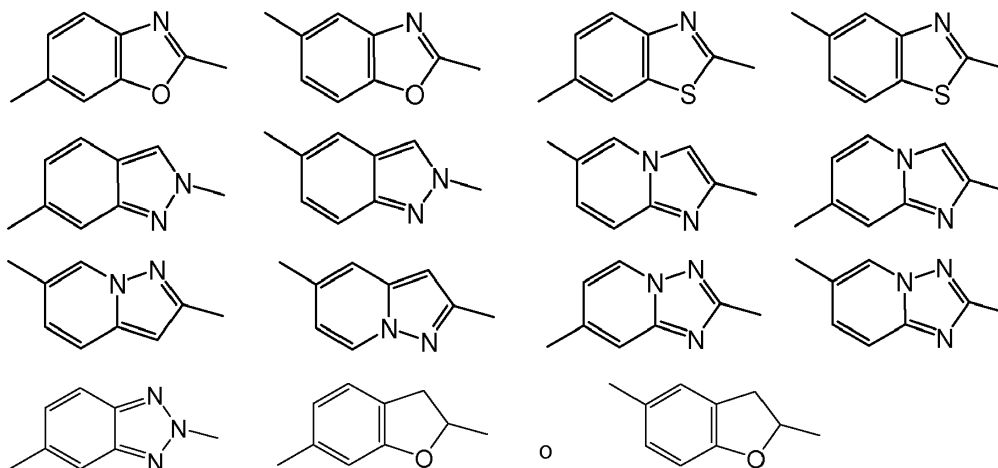
R^6 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o un grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido,

o una sal farmacológicamente aceptable del mismo [a partir de ahora en esta memoria a veces mencionado como compuesto (I)] tiene una acción inhibidora de ACC superior, que es útil para la profilaxis o tratamiento de obesidad, diabetes, hipertensión, hiperlipidemia, fallo cardíaco, complicaciones diabéticas, síndrome metabólico, sarcopenia, cáncer, y tiene eficacia superior. En base a este hallazgo, los presentes inventores han realizado estudios intensivos y han completado la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a

[1] compuesto (I);

[2] el compuesto o sal del punto [1] que se ha mencionado anteriormente, en el que el "anillo aromático bicíclico adicionalmente opcionalmente sustituido" o el "anillo no aromático bicíclico adicionalmente opcionalmente sustituido" formado por la fusión del anillo P y el anillo Q es



10 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (3) un grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y
- (4) un grupo ciano;

15 [3] el compuesto o sal del punto [1] que se ha mencionado anteriormente, en el que R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y cada uno de R^{4a} y R^{4b} es un átomo de hidrógeno;

[4] el compuesto o sal del punto [1] que se ha mencionado anteriormente, en el que X es O, CO o CH_2 ;

[5] el compuesto o sal del punto [1] que se ha mencionado anteriormente, en el que R^6 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

- 20 (a) un átomo de halógeno, y
- (b) un grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

[6] el compuesto o sal del punto [1] que se ha mencionado anteriormente, en el que el anillo A es benceno, piridina opcionalmente oxidada, pirimidina, pirazol o isoxazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

- 25 (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (3) un grupo alcoxi C_{1-6} , y
- (4) un grupo aralquilo C_{7-13} ;

[7] el compuesto o sal del punto [1] que se ha mencionado anteriormente, en el que R^1 es un grupo representado por la fórmula: $-COR^2$

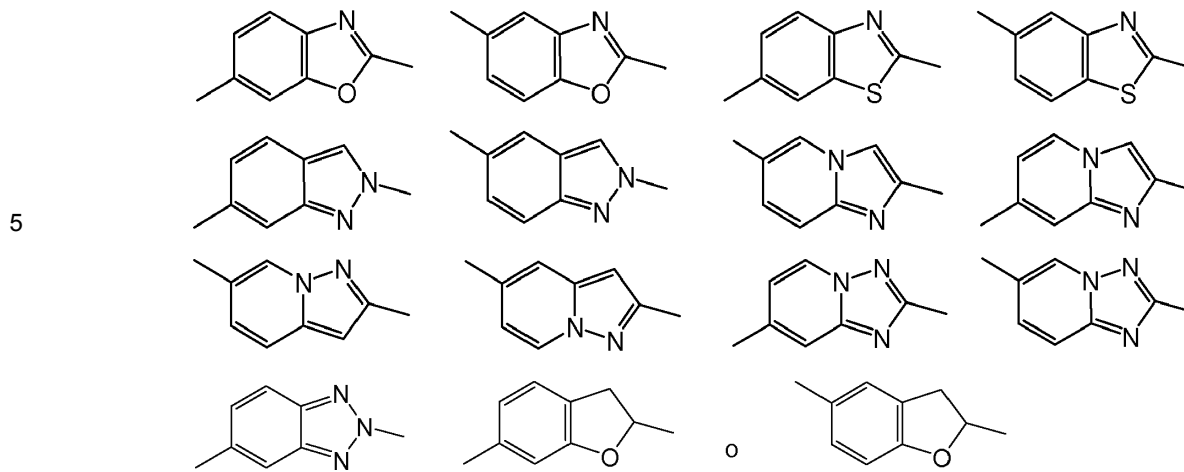
30 en la que

R^2 es

- (a) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
- (b) un grupo alcoxi C_{1-6} ; o

(c) un grupo amino opcionalmente mono o disustituido con un grupo o grupos alquilo C₁₋₆,

el "anillo aromático bicíclico adicionalmente opcionalmente sustituido" o el "anillo no aromático bicíclico adicionalmente opcionalmente sustituido" formado por la fusión del anillo P y el anillo Q es



cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre

(1) un átomo de halógeno,

10 (2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(3) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y

(4) un grupo ciano,

R³ es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

cada uno de R^{4a} y R^{4b} es un átomo de hidrógeno,

15 X es O, CO o CH₂,

R⁶ es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

(a) un átomo de halógeno, y

(b) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y

20 el anillo A es benceno, piridina opcionalmente oxidada, pirimidina, pirazol o isoxazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

(1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(3) un grupo alcoxi C₁₋₆, y

(4) un grupo aralquilo C₇₋₁₃;

25 [8] el compuesto o sal del punto [1] que se ha mencionado anteriormente, que es N-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida o una sal de la misma;

[9] el compuesto o sal del punto [1] que se ha mencionado anteriormente, que es N-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-5-fluoropiridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida o una sal de la misma;

30 [10] el compuesto o sal del punto [1] que se ha mencionado anteriormente, que es N-[(1S)-2-({6-[6-(etoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida o una sal de la misma;

[11] un medicamento que comprende el compuesto o sal del punto [1] que se ha mencionado anteriormente;

[12] el medicamento del punto [11] que se ha mencionado anteriormente, para su uso como un inhibidor de la acetil-CoA carboxilasa;

[13] el medicamento del punto [11] que se ha mencionado anteriormente, para su uso en la profilaxis o tratamiento de obesidad o diabetes;

[14] use del compuesto o sal del punto [1] que se ha mencionado anteriormente para la producción de un agente para la profilaxis o tratamiento de obesidad o diabetes; y

- 5 [15] el compuesto o sal del punto [1] que se ha mencionado anteriormente para su uso en la profilaxis o tratamiento de obesidad o diabetes.

Efecto de la invención

- 10 El compuesto (I) tiene una acción inhibidora de ACC, que es útil para la profilaxis o tratamiento de obesidad, diabetes, hipertensión, hiperlipidemia, fallo cardíaco, complicaciones diabéticas, síndrome metabólico, sarcopenia, cáncer, y tiene eficacia superior.

[Descripción Detallada de la Invención]

La definición de cada símbolo en la fórmula (I) se describe con detalle a continuación.

El "átomo de halógeno" en la presente memoria descriptiva se refiere, a menos que se indique otra cosa, a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

- 15 El "grupo alquilenodioxí C₁₋₃" en la presente memoria descriptiva se refiere, a menos que se indique otra cosa, a metilenodioxí, etilenodioxí.

El "grupo alquilo C₁₋₆" en la presente memoria descriptiva se refiere, a menos que se indique otra cosa, a 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.

- 20 El "grupo alcoxi C₁₋₆" en la presente memoria descriptiva se refiere, a menos que se indique otra cosa, a metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi.

El "grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo" en la presente memoria descriptiva se refiere, a menos que se indique otra cosa, a metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo.

- 25 El "grupo alquil C₁₋₆-carbonilo" en la presente memoria descriptiva se refiere, a menos que se indique otra cosa, a acetilo, propanoilo, butanoilo, isobutanoilo, pentanoilo, isopentanoilo, hexanoilo.

R¹ es un grupo representado por la fórmula: -COR², en la que R² es (a) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

(b) un grupo alcoxi C₁₋₆; o

(c) un grupo amino opcionalmente mono o disustituido con un grupo o grupos alquilo C₁₋₆.

- 30 R³ es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, o un grupo cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido.

El "grupo alquilo C₁₋₆" del "grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno" para R³ opcionalmente tiene preferiblemente de 1 a 7, más preferiblemente de 1 a 3 átomos de halógeno, en posiciones sustituibles.

- 35 Los ejemplos del "grupo cicloalquilo C₃₋₆" del "grupo cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido" para R³ incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El "grupo cicloalquilo C₃₋₆" del "grupo cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido" para R³ tiene opcionalmente de 1 a 7 sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen aquellos similares a los sustituyentes que tiene opcionalmente el grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ ilustrados como el "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido", que se ilustra como el "sustituyente" para R^{4a} y R^{4b}.

- 40 R³ es preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 7 (preferiblemente de 1 a 3) átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), o un grupo cicloalquilo C₃₋₆, más preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), aún más preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₆, particularmente preferiblemente metilo.

- 45 R^{4a} y R^{4b} son independientemente un átomo de hidrógeno o un sustituyente.

Los ejemplos del "sustituyente" para R^{4a} y R^{4b} incluyen un "átomo de halógeno", "nitro", "ciano", un "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido", un "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido", un "grupo hidroxí opcionalmente sustituido", un "grupo amino opcionalmente sustituido", un "grupo mercapto opcionalmente sustituido", un "grupo

acilo".

Los ejemplos del "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" que se ha mencionado anteriormente incluyen un grupo alquilo C₁₋₁₀, un grupo alqueno C₂₋₁₀, un grupo alquino C₂₋₁₀, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo cicloalqueno C₃₋₁₀, un grupo cicloalcadieno C₄₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo aralquilo C₇₋₁₃, un grupo arilalqueno C₈₋₁₃.

Los ejemplos del grupo alquilo C₁₋₁₀ incluyen 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, heptilo, octilo, nonilo, decilo. De estos, se prefiere un grupo alquilo C₁₋₆.

Los ejemplos del grupo alqueno C₂₋₁₀ incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo, 5-hexenilo, 1-heptenilo, 1-octenilo. De estos, se prefiere un grupo alqueno C₂₋₆.

Los ejemplos del grupo alquino C₂₋₁₀ incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 1-heptinilo, 1-octinilo. De estos, se prefiere un grupo alquino C₂₋₆.

Los ejemplos del grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo. De estos, se prefiere un grupo cicloalquilo C₃₋₆.

Los ejemplos del grupo cicloalqueno C₃₋₁₀ incluyen 2-ciclopenten-1-ilo, 3-ciclopenten-1-ilo, 2-ciclohexen-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo. De estos, se prefiere un grupo cicloalqueno C₃₋₆.

Los ejemplos del grupo cicloalcadieno C₄₋₁₀ incluyen 2,4-ciclopentadien-1-ilo, 2,4-ciclohexadien-1-ilo, 2,5-ciclohexadien-1-ilo. De estos, se prefiere un grupo cicloalcadieno C₄₋₆.

Cada uno del grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, grupo cicloalqueno C₃₋₁₀ y el grupo cicloalcadieno C₄₋₁₀ que se han mencionado anteriormente está opcionalmente condensado con un anillo benceno para formar un grupo anular condensado. Los ejemplos del grupo anular condensado incluyen indanilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, fluorenilo.

Además, el grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, el grupo cicloalqueno C₃₋₁₀ y el grupo cicloalcadieno C₄₋₁₀ que se han mencionado anteriormente puede ser cada uno un grupo hidrocarburo puenteado C₇₋₁₀. Los ejemplos del grupo hidrocarburo puenteado C₇₋₁₀ incluyen biciclo[2.2.1]heptil (norbornilo), 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.

Además, el grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, el grupo cicloalqueno C₃₋₁₀ y el grupo cicloalcadieno C₄₋₁₀ que se han mencionado anteriormente forman cada uno opcionalmente un grupo anular espiro junto con un cicloalcano C₃₋₁₀, un cicloalqueno C₃₋₁₀ o un cicloalcadieno C₄₋₁₀. Los ejemplos del cicloalcano C₃₋₁₀, cicloalqueno C₃₋₁₀ y cicloalcadieno C₄₋₁₀ incluyen anillos correspondientes al grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, el grupo cicloalqueno C₃₋₁₀ y el grupo cicloalcadieno C₄₋₁₀ que se han mencionado anteriormente. Los ejemplos del grupo anular espiro incluyen espiro[4,5]decan-8-ilo.

Los ejemplos del grupo arilo C₆₋₁₄ incluyen fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, acenaftilenilo, bifenililo. De estos, se prefiere un grupo arilo C₆₋₁₂.

Los ejemplos del grupo aralquilo C₇₋₁₃ incluyen bencilo, fenetilo, naftilmetilo, bifenililmetilo.

Los ejemplos del grupo arilalqueno C₈₋₁₃ incluyen estililo.

El grupo alquilo C₁₋₁₀, el grupo alqueno C₂₋₁₀ y el grupo alquino C₂₋₁₀, que se ilustran como el "grupo hidrocarburo" que se ha mencionado anteriormente, tienen opcionalmente de 1 a 7 (preferiblemente de 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles.

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 con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

(a) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(b) un grupo hidroxilo,

(c) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y

(d) un átomo de halógeno;

(3) un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, tienilo, furilo, piridilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo,

tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

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

(4) un grupo heterocíclico no aromático (por ejemplo, tetrahydrofurilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

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

(5) un grupo amino opcionalmente mono o disustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre

- (a) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (b) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (c) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (d) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (e) un grupo carbamoilo opcionalmente mono o disustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y
- (f) un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, tienilo, furilo, piridilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo);

(6) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

(7) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo alcoxi C₁₋₆,
- (c) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo), y
- (d) un grupo heterocíclico (por ejemplo, tetrahydrofurilo);

(8) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, isopropilsulfonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

(9) un grupo carbamoilo opcionalmente mono o disustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

(10) un grupo tiocarbamoilo opcionalmente mono o disustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

(11) un grupo sulfamoilo opcionalmente mono o disustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

(12) un grupo carboxi;

(13) un grupo hidroxilo;

(14) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

- (a) un átomo de halógeno,

- (b) un grupo carboxi,
- (c) un grupo alcoxi C₁₋₆,
- (d) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo),
- 5 (e) un grupo amino opcionalmente mono o disustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁₋₆ y un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo,
- (f) un grupo heterocíclico (por ejemplo, tetrahidrofurilo), y
- (g) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀;
- (15) un grupo alqueniloxi C₂₋₆ (por ejemplo, eteniloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
- (16) un grupo aralquiloxi C₇₋₁₃ (por ejemplo, benciloxi);
- 10 (17) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, feniloxi, naftiloxi);
- (18) un grupo alquil C₁₋₆-carboniloxi (por ejemplo, acetiloxi, terc-butilcarboniloxi);
- (19) un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, benzoílo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre
 - (a) un átomo de halógeno, y
 - 15 (b) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
- (20) un grupo heterociclicarbonilo no aromático (por ejemplo, pirrolidinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
- (21) un grupo mercapto;
- 20 (22) un grupo alquiltio C₁₋₆ (por ejemplo, metiltio, etiltio) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre
 - (a) un átomo de halógeno, y
 - (b) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo;
- (23) un grupo aralquiltio C₇₋₁₃ (por ejemplo, benciltio);
- (24) un grupo ariltio C₆₋₁₄ (por ejemplo, feniltio, naftiltio);
- 25 (25) un grupo ciano;
- (26) un grupo nitro;
- (27) un átomo de halógeno;
- (28) un grupo alquilenodioxo C₁₋₃;
- (29) un grupo alquilenooxi C₁₋₃ (por ejemplo, metilenooxi, etilenooxi);
- 30 (30) un grupo heterociclicarbonilo aromático (por ejemplo, pirazolilcarbonilo, pirazinilcarbonilo, isoxazolilcarbonilo, piridilcarbonilo, tiazolilcarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
- (31) un grupo cicloalcoxi C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclopropoxi, ciclopentiloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre
 - 35 (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y
 - (b) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi).

Cuando el número de sustituyentes no es inferior a 2, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

- El grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, grupo cicloalqueno C₃₋₁₀, grupo cicloalcadieno C₄₋₁₀, grupo arilo C₆₋₁₄, grupo aralquilo C₇₋₁₃ y grupo arilalqueno C₈₋₁₃, que se ilustran como el "grupo hidrocarburo" que se ha mencionado anteriormente, tienen
- 40 opcionalmente 1 a 3 sustituyentes en posiciones sustituibles.

Los ejemplos del sustituyente incluyen

(1) los grupos ilustrados como los sustituyentes para el grupo alquilo C₁₋₁₀ que se ha mencionado anteriormente;

(2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

(a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo carboxi,

5 (c) un grupo hidroxi,

(d) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo,

(e) un grupo alcoxi C₁₋₆, y

(f) un grupo amino opcionalmente mono o disustituido con un grupo o grupos alquilo C₁₋₆;

10 (3) un grupo alquenilo C₂₋₆ (por ejemplo, etenilo, 1-propenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

(a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo carboxi,

(c) un grupo hidroxi,

(d) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo,

15 (e) un grupo alcoxi C₁₋₆, y

(f) un grupo amino opcionalmente mono o disustituido con un grupo o grupos alquilo C₁₋₆;

(4) un grupo aralquilo C₇₋₁₃ (por ejemplo, bencilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

(a) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(b) un grupo hidroxi,

20 (c) un grupo alcoxi C₁₋₆, y

(d) un átomo de halógeno.

Cuando el número de sustituyentes no es inferior a 2, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

Los ejemplos del "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" que se ha mencionado anteriormente incluyen un "grupo heterocíclico aromático" y un "grupo heterocíclico no aromático".

25 Los ejemplos del grupo heterocíclico aromático incluyen un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 4 a 7 miembros (preferiblemente 5 o 6 miembros) que contiene, como átomo constituyente del anillo además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, y un grupo heterocíclico aromático condensado. Los ejemplos del grupo heterocíclico aromático condensado incluyen un grupo obtenido a partir de un anillo condensado en el que un anillo correspondiente al grupo

30 heterocíclico aromático monocíclico de 4 a 7 miembros y 1 o 2 anillos seleccionados entre un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos 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 benceno se condensan.

35 Los ejemplos preferibles del grupo heterocíclico aromático incluyen grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos, tales 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, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo), oxazolilo (por ejemplo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), isoxazolilo (por ejemplo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazol-2-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); grupos heterocíclicos aromáticos condensados tales 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), benzofuranilo (por ejemplo, 2-benzofuranilo, 3-benzofuranilo), benzotienilo (por ejemplo, 2-benzotienilo, 3-benzotienilo), benzoxazolilo

40

45

(por ejemplo, 2-benzoxazolilo), bencisoxazolilo (por ejemplo, 7-bencisoxazolilo), benzotiazolilo (por ejemplo, 2-benzotiazolilo), bencimidazolilo (por ejemplo, bencimidazol-1-ilo, bencimidazol-2-ilo, bencimidazol-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-pirrol[2,3-b]pirazin-2-ilo, 1H-pirrol[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), tienopiridinilo (por ejemplo, tieno[2,3-b]piridin-3-ilo), imidazopirazinilo (por ejemplo, 1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ilo), pirazolopiridinilo (por ejemplo, 1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ilo), pirazolotienilo (por ejemplo, 2H-pirazolo[3,4-b]tiofen-2-ilo), pirazolotriazinilo (por ejemplo, pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazin-3-ilo), piridopiridinilo (por ejemplo, pirido[2,3-b]piridin-3-ilo), tienopiridilo (por ejemplo, tieno[2,3-b]piridin-3-il).

Los ejemplos del grupo heterocíclico no aromático incluyen un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros (preferiblemente 5 o 6 miembros) que contiene, como átomo constituyente del anillo además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, y un grupo heterocíclico aromático condensado. Los ejemplos del grupo heterocíclico aromático condensado incluyen un grupo obtenido a partir de un anillo condensado en el que un anillo correspondiente al grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros y 1 o 2 anillos seleccionados entre un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos 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 benceno se condensan, un grupo en el que el grupo que se ha mencionado anteriormente está parcialmente saturado.

Los ejemplos preferibles del grupo heterocíclico no aromático incluyen grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos, tales como azetidino (por ejemplo, 1-azetidino, 2-azetidino, 3-azetidino), pirrolidino (por ejemplo, 1-pirrolidino, 2-pirrolidino), piperidino (por ejemplo, piperidino, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo), morfolino (por ejemplo, morfolino), tiomorfolino (por ejemplo, tiomorfolino), piperazino (por ejemplo, 1-piperazino, 2-piperazino, 3-piperazino), hexametilenoiminilo (por ejemplo, hexametilenoimin-1-ilo), oxazolidino (por ejemplo, oxazolidin-2-ilo), tiazolidino (por ejemplo, tiazolidin-2-ilo), imidazolidino (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), piranilo (por ejemplo, 4-piranilo), tetrahidropiranilo (por ejemplo, 2-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidropiranilo), tiopiranilo (por ejemplo, 4-tiopiranilo), tetrahidrotiopiranilo (por ejemplo, 2-tetrahidrotiopiranilo, 3-tetrahidrotiopiranilo, 4-tetrahidrotiopiranilo), tetrahidrofurilo (por ejemplo, tetrahidrofurano-3-ilo, tetrahidrofurano-2-ilo), pirazolidino (por ejemplo, pirazolidin-1-ilo, pirazolidin-3-ilo), pirazolinilo (por ejemplo, pirazolin-1-ilo), tetrahidropirimidinilo (por ejemplo, tetrahidropirimidin-1-ilo), dihidrotriazolilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-1,2,3-triazol-1-ilo), tetrahidrotriazolilo (por ejemplo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,2,3-triazol-1-ilo); grupos heterocíclicos no aromáticos condensados, tales como dihidroindolilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-indol-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), dihidrocromenilo (por ejemplo, 3,4-dihidro-2H-cromen-2-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-il).

El "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen aquellos similares a los sustituyentes que tiene opcionalmente el grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ ilustrados como el "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" que se ha mencionado anteriormente. Cuando el grupo heterocíclico es un "grupo heterocíclico no aromático", el sustituyente incluye adicionalmente un grupo oxo. Cuando el número de sustituyentes no es inferior a 2, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

Los ejemplos del "grupo hidroxilo opcionalmente sustituido" que se ha mencionado anteriormente incluyen un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo alquilo C₁₋₁₀, un grupo alqueno C₂₋₁₀, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo cicloalqueno C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo aralquilo C₇₋₁₃, un grupo arilalqueno C₈₋₁₃, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo heterocíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

Los ejemplos del grupo alquilo C₁₋₁₀, grupo alqueno C₂₋₁₀, grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, grupo cicloalqueno C₃₋₁₀, grupo arilo C₆₋₁₄, grupo aralquilo C₇₋₁₃ y grupo arilalqueno C₈₋₁₃ incluyen los ilustrados como el "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" que se ha mencionado anteriormente.

Los ejemplos del grupo heterocíclico incluyen aquellos similares al "grupo heterocíclico aromático" y el "grupo heterocíclico no aromático" ilustrados como el "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" que se ha mencionado anteriormente.

El grupo alquilo C₁₋₁₀, grupo alqueno C₂₋₁₀, grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, grupo cicloalqueno C₃₋₁₀, grupo arilo C₆₋₁₄, grupo

aralquilo C₇₋₁₃, grupo arilalquenilo C₈₋₁₃, grupo alquil C₁₋₆-carbonilo y grupo heterocíclico que se han mencionado anteriormente tienen opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes en posiciones sustituibles. Cuando el número de sustituyentes no es inferior a 2, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

5 Los ejemplos del sustituyente para el grupo alquilo C₁₋₁₀, grupo alquenilo C₂₋₁₀ y grupo alquil C₁₋₆-carbonilo incluyen aquellos similares al sustituyente que tiene opcionalmente el grupo alquilo C₁₋₁₀ ilustrados como el "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" que se ha mencionado anteriormente.

10 Los ejemplos del sustituyente para el grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, grupo cicloalquenilo C₃₋₁₀, grupo arilo C₆₋₁₄, grupo aralquilo C₇₋₁₃ y grupo arilalquenilo C₈₋₁₃ incluyen aquellos similares al sustituyente que tiene opcionalmente el grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ ilustrados como el "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" que se ha mencionado anteriormente. Los ejemplos del sustituyente para el grupo heterocíclico incluyen aquellos similares al sustituyente que el "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" que se ha mencionado anteriormente tiene opcionalmente.

15 Los ejemplos del "grupo mercapto opcionalmente sustituido" que se ha mencionado anteriormente incluyen un grupo mercapto opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo alquilo C₁₋₁₀, un grupo alquenilo C₂₋₁₀, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo cicloalquenilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo aralquilo C₇₋₁₃, un grupo arilalquenilo C₈₋₁₃, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo heterocíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

Los ejemplos del sustituyente incluyen aquellos ilustrados como los sustituyentes del "grupo hidroxilo opcionalmente sustituido" que se ha mencionado anteriormente.

20 Los ejemplos del "grupo amino opcionalmente sustituido" que se ha mencionado anteriormente incluyen un grupo amino opcionalmente mono o disustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁₋₁₀, un grupo alquenilo C₂₋₁₀, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo cicloalquenilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo aralquilo C₇₋₁₃, un grupo arilalquenilo C₈₋₁₃ y un grupo heterocíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; un grupo acilo.

25 Los ejemplos del grupo alquilo C₁₋₁₀, grupo alquenilo C₂₋₁₀, grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, grupo cicloalquenilo C₃₋₁₀, grupo arilo C₆₋₁₄, grupo aralquilo C₇₋₁₃ y grupo arilalquenilo C₈₋₁₃ incluyen los ilustrados como el "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" que se ha mencionado anteriormente.

30 Los ejemplos del grupo heterocíclico incluyen aquellos similares al "grupo heterocíclico aromático" y el "grupo heterocíclico no aromático" ilustrados como el "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" que se ha mencionado anteriormente. De estos, se prefiere un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros.

35 El grupo alquilo C₁₋₁₀, grupo alquenilo C₂₋₁₀, grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, grupo cicloalquenilo C₃₋₁₀, grupo arilo C₆₋₁₄, grupo aralquilo C₇₋₁₃, grupo arilalquenilo C₈₋₁₃ y grupo heterocíclico tienen opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes en posiciones sustituibles. Cuando el número de sustituyentes no es inferior a 2, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

Los ejemplos del sustituyente para el grupo alquilo C₁₋₁₀ y el grupo alquenilo C₂₋₁₀ incluyen aquellos similares al sustituyente que tiene opcionalmente el grupo alquilo C₁₋₁₀ ilustrados como el "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" que se ha mencionado anteriormente.

40 Los ejemplos del sustituyente para el grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, grupo cicloalquenilo C₃₋₁₀, grupo arilo C₆₋₁₄, grupo aralquilo C₇₋₁₃ y grupo arilalquenilo C₈₋₁₃ incluyen aquellos similares al sustituyente que el grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ ilustrado como el "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" que se ha mencionado anteriormente tiene opcionalmente. Los ejemplos del sustituyente para el grupo heterocíclico incluyen aquellos similares al sustituyente que el "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" que se ha mencionado anteriormente tiene opcionalmente.

45 Los ejemplos del "grupo acilo" ilustrados como el sustituyente para el "grupo amino opcionalmente sustituido" incluyen aquellos similares al "grupo acilo" a continuación, que se ilustra como el "sustituyente" para R^{4a} y R^{4b}.

50 Los ejemplos del "grupo acilo" ilustrados como el "sustituyente" para R^{4a} y R^{4b} incluyen un grupo representado por la fórmula: -COR^A, -CO-OR^A, -SO₃R^A, -S(O)₂R^A, -SOR^A, -CO-NR^AR^B, -CS-NR^AR^B o -S(O)₂NR^AR^B, en la que R^A es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, R^A y R^B son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o R^A y R^B forman, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un heterociclo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido.

55 Los ejemplos del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" y el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" para R^A, R^A o R^B incluyen aquellos similares al "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" y el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido", que se ilustran como el "sustituyente" para R^{4a} y R^{4b}.

Los ejemplos del "heterociclo que contiene nitrógeno" del "heterociclo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido" formado por R^A y R^B junto con el átomo de nitrógeno adyacente incluyen un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros que contiene, como átomo constituyente del anillo además de átomos de carbono, al menos un átomo de nitrógeno y opcionalmente que contiene adicionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno. Los ejemplos preferibles del heterociclo que contiene nitrógeno incluyen pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina.

El heterociclo que contiene nitrógeno tiene opcionalmente de 1 a 5 (preferiblemente 1 o 2) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen aquellos similares al sustituyente que tiene opcionalmente el "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido", que se ilustra como el "sustituyente" para R^{4a} y R^{4b} . Cuando el número de sustituyentes no es inferior a 2, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

Los ejemplos preferibles del "grupo acilo" incluyen

(1) un grupo formilo;

(2) un grupo carboxi;

(3) un grupo alquil C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, acetilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

(4) un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

(5) un grupo cicloalquil C_{3-10} -carbonilo (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo);

(6) un grupo aril C_{6-14} -carbonilo (por ejemplo, benzoílo, 1-naftoílo, 2-naftoílo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

(7) un grupo carbamoílo opcionalmente mono o disustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre

(a) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C_{1-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo y un grupo carboxi, y

(b) un grupo amino opcionalmente mono o disustituido con uno o más grupos alcoxi C_{1-6} -carbonilo;

(8) un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, isopropilsulfonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

(9) un grupo arilsulfonilo C_{6-14} (por ejemplo, bencenosulfonilo);

(10) un grupo sulfamoílo;

(11) un grupo tiocarbamoílo;

(12) un grupo heterociclicarbonilo aromático (por ejemplo, furilcarbonilo, tienilcarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

(13) un grupo heterociclicarbonilo no aromático (por ejemplo, tetrahidrofurilcarbonilo, pirrolidinocarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno.

R^2 es

(a) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, isopentilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

(b) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, terc-butoxi);

(c) un grupo amino opcionalmente mono o disustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo).

R^2 es particularmente preferiblemente

(a) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, isopentilo);

(b) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, terc-butoxi);

(c) un grupo amino opcionalmente mono o disustituido con un grupo o grupos alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo).

Para el anillo P y el anillo Q,

(1) el anillo P es un anillo aromático adicionalmente opcionalmente sustituido de 5 miembros, el anillo Q es un anillo adicionalmente opcionalmente sustituido de 6 miembros, y el anillo P y el anillo Q se fusionan para formar un anillo aromático bicíclico adicionalmente opcionalmente sustituido, o

- 5 (2) el anillo P es un anillo no aromático adicionalmente opcionalmente sustituido de 5 miembros, el anillo Q es un anillo aromático adicionalmente opcionalmente sustituido de 6 miembros, y el anillo P y el anillo Q se fusionan para formar un anillo no aromático bicíclico adicionalmente opcionalmente sustituido.

Se da el caso en el que

- 10 "(1) el anillo P es un anillo aromático adicionalmente opcionalmente sustituido de 5 miembros, el anillo Q es un anillo adicionalmente opcionalmente sustituido de 6 miembros, y el anillo P y el anillo Q se fusionan para formar un anillo aromático bicíclico adicionalmente opcionalmente sustituido".

- 15 Los ejemplos del "anillo aromático de 5 miembros" del "anillo aromático adicionalmente opcionalmente sustituido de 5 miembros" para el anillo P incluyen pirrol, pirazol, imidazol, triazol (1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,3,4-triazol), tetrazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, oxadiazol, tiadiazol, furano, tiofeno. De estos, se prefiere oxazol, tiazol, pirazol y 1,2,3-triazol, y se prefieren particularmente pirazol, oxazol y tiazol.

- 20 El "anillo aromático de 5 miembros" del "anillo aromático adicionalmente opcionalmente sustituido de 5 miembros" para el anillo P tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes, además del anillo A, en posición sustituible. Los ejemplos del sustituyente incluyen aquellos similares a los sustituyentes que tiene opcionalmente el grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ ilustrados como el "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido", que se ilustra como el "sustituyente" para R^{4a} y R^{4b}.

Los ejemplos preferidos de sustituyente adicionalmente para el "anillo aromático de 5 miembros" del "anillo aromático adicionalmente opcionalmente sustituido de 5 miembros" para el anillo P incluyen

- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo),
 25 (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 (3) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 (4) un grupo ciano.

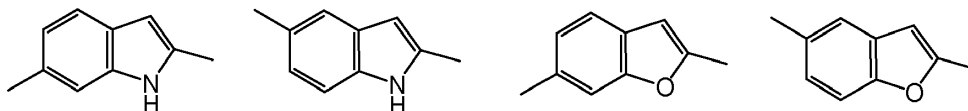
- 30 Los ejemplos del "anillo de 6 miembros" del "anillo adicionalmente opcionalmente sustituido de 6 miembros" para el anillo Q incluyen benceno, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina, ciclohexa-1,3-dieno, dihidropiridina. De estos, se prefiere particularmente benceno, 1,2-dihidropiridina y ciclohexa-1,3-dieno.

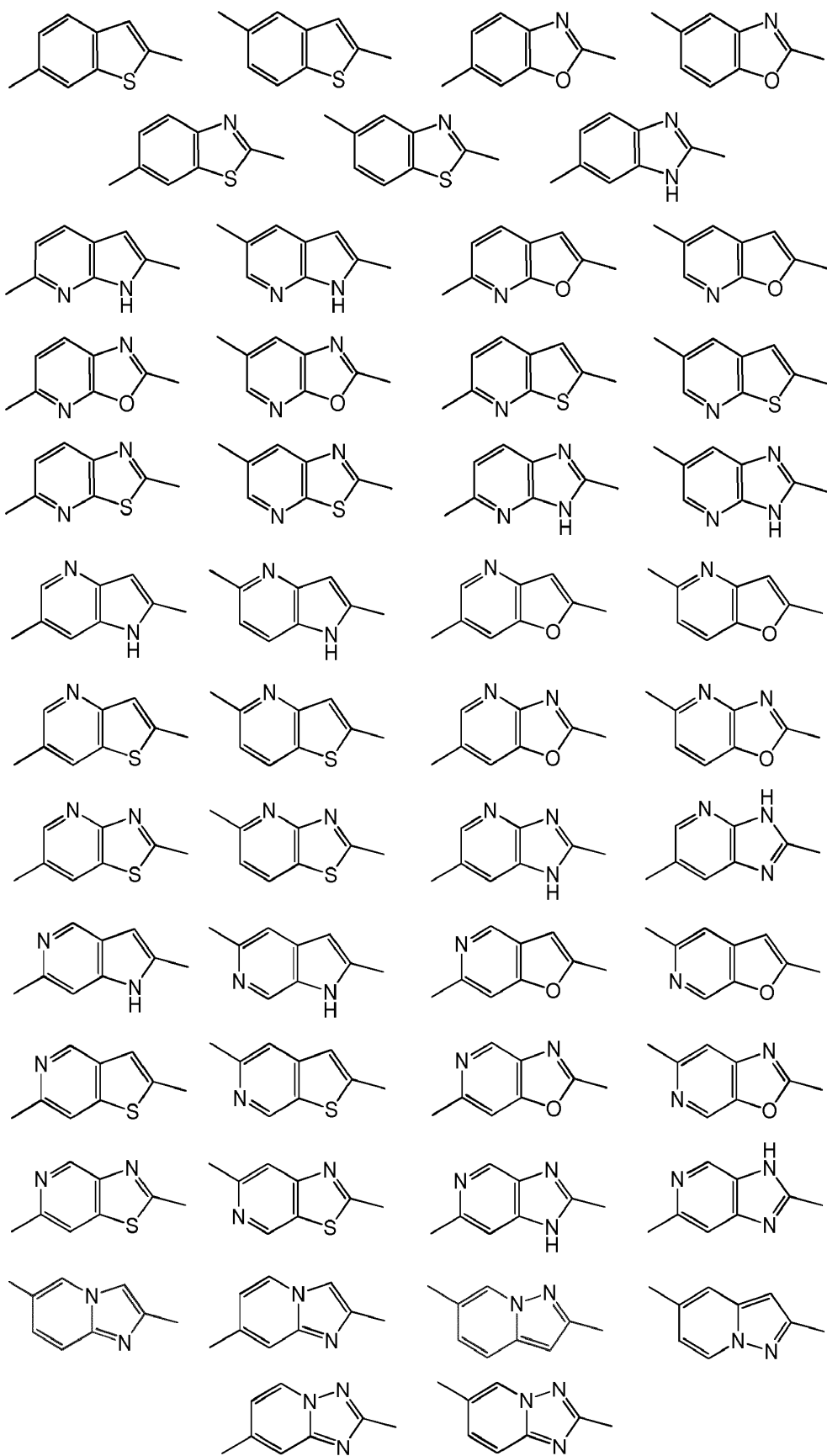
- 35 El "anillo de 6 miembros" del "anillo adicionalmente opcionalmente sustituido de 6 miembros" para el anillo Q tiene opcionalmente, además del grupo -O-R⁶, de 1 a 3 sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen aquellos similares a los sustituyentes que tiene opcionalmente el grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ ilustrados como el "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido", que se ilustra como el "sustituyente" para R^{4a} y R^{4b}.

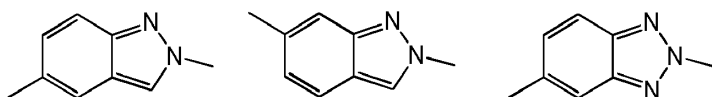
Los ejemplos preferidos de sustituyente adicionalmente para el "anillo de 6 miembros" del "anillo adicionalmente opcionalmente sustituido de 6 miembros" para el anillo Q incluyen

- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo),
 40 (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 (3) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 (4) un grupo ciano.

- 45 Los ejemplos específicos del "anillo aromático bicíclico" del "anillo aromático bicíclico adicionalmente opcionalmente sustituido" formado por la fusión del anillo P y el anillo Q incluyen





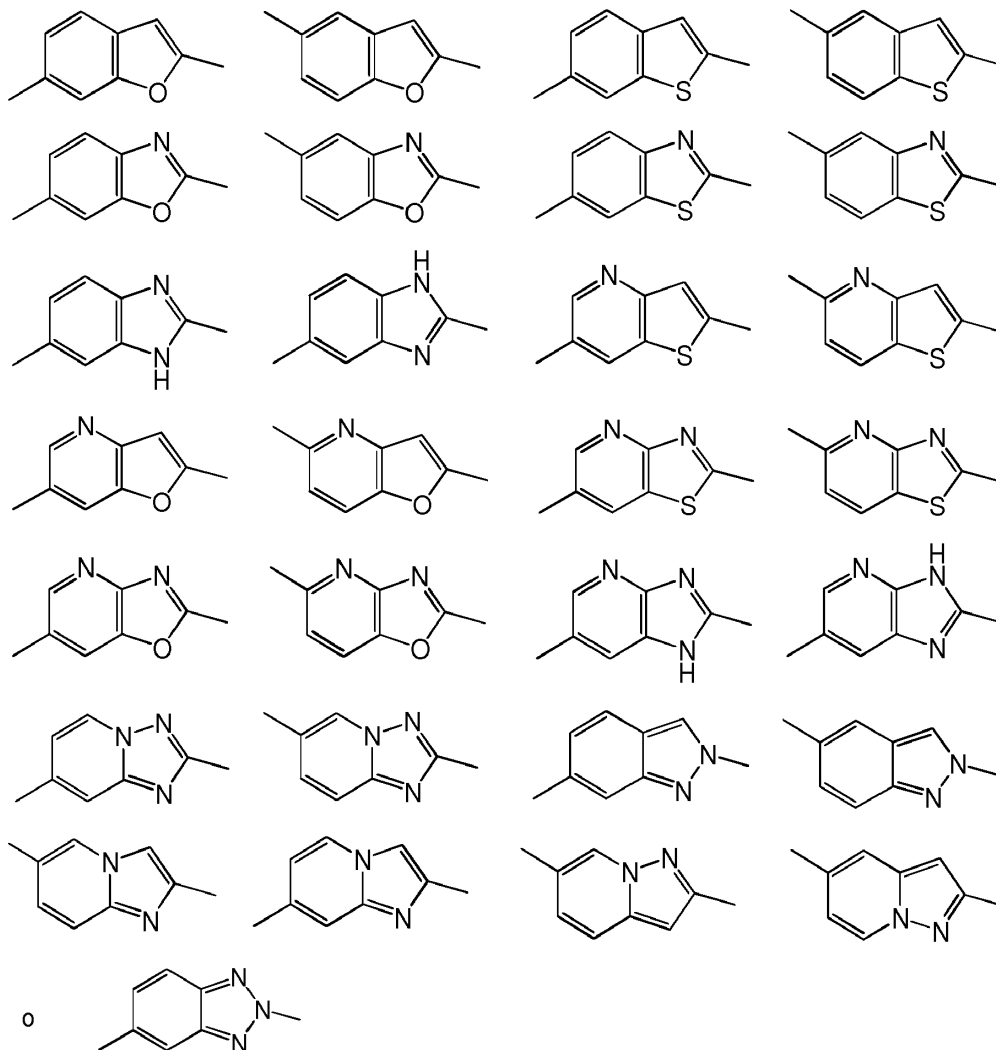


5 El "anillo aromático bicíclico" del "anillo aromático bicíclico adicionalmente opcionalmente sustituido" formado por la fusión del anillo P y el anillo Q tiene opcionalmente, además del grupo de R^0-O- , de 1 a 3 sustituyentes en posiciones sustituibles en el anillo Q, y tiene opcionalmente, además del anillo A, 1 o 2 sustituyentes en posiciones sustituibles en el anillo P. Los ejemplos del sustituyente incluyen aquellos similares a los sustituyentes que tiene opcionalmente el grupo cicloalquilo C_{3-10} ilustrados como el "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido", que se ilustra como el "sustituyente" para R^{4a} y R^{4b} .

Los ejemplos preferidos de sustituyente adicionalmente para el "anillo aromático bicíclico" del "anillo aromático bicíclico adicionalmente opcionalmente sustituido" formado por la fusión del anillo P y el anillo Q incluyen

- 10 (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo),
- (2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (3) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- 15 (4) un grupo ciano.

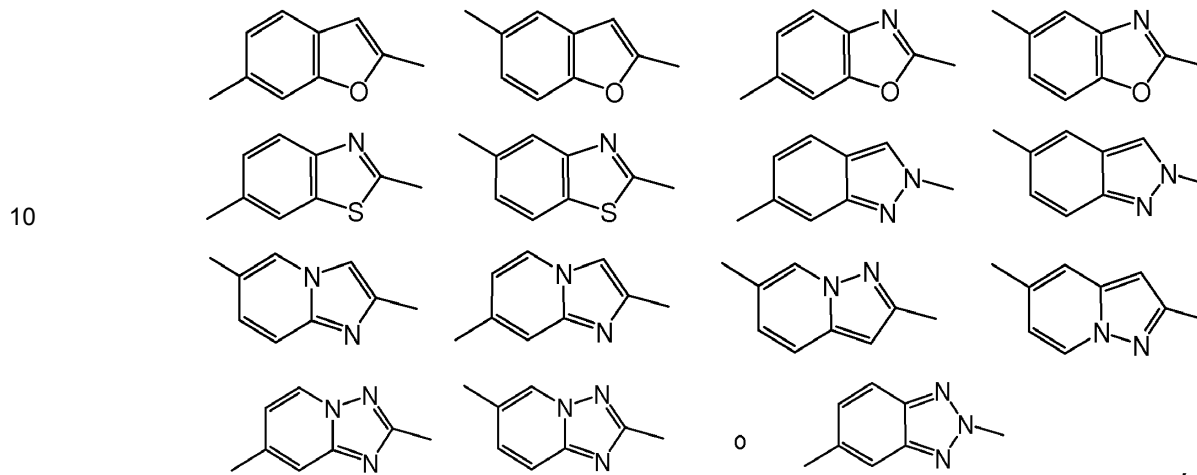
El "anillo aromático bicíclico adicionalmente opcionalmente sustituido" formado por la fusión del anillo P y el anillo Q es preferiblemente



25 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre

- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo),
- (2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (3) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y
- (4) un grupo ciano.

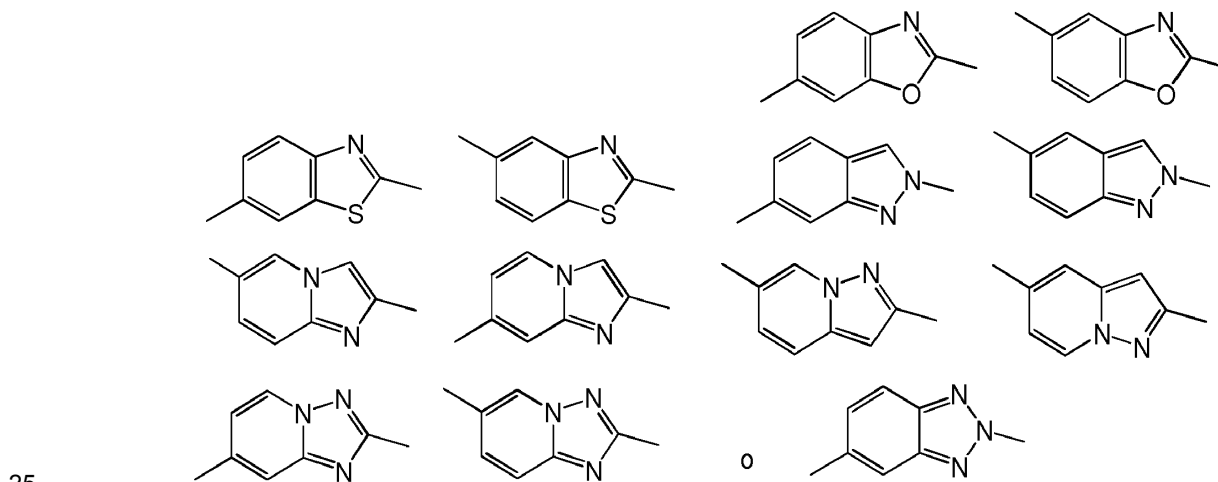
El "heterociclo aromático bicíclico adicionalmente opcionalmente sustituido" formado por la fusión del anillo P y el anillo Q es más preferiblemente



cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre

- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo),
- (2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (3) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y
- (4) un grupo ciano.

El "heterociclo aromático bicíclico adicionalmente opcionalmente sustituido" formado por la fusión del anillo P y el anillo Q es aún más preferiblemente



cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre

- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo),

(2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(3) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

5 (4) un grupo ciano.

Se da el caso en el que

"(2) el anillo P es un anillo no aromático adicionalmente opcionalmente sustituido de 5 miembros, el anillo Q es un anillo aromático adicionalmente opcionalmente sustituido de 6 miembros, y el anillo P y el anillo Q se fusionan para formar un anillo no aromático bicíclico adicionalmente opcionalmente sustituido".

10 Los ejemplos del "anillo no aromático de 5 miembros" del "anillo no aromático adicionalmente opcionalmente sustituido de 5 miembros" para el anillo P incluyen ciclopenteno, dihidrofurano, dihidrotiofeno, dihidropirrol, dihidroimidazol, dihidropirazol, dihidrotriazol, dihidrooxazol, dihidrotiazol, dihidroisoxazol, dihidroisotiazol.

15 El "anillo no aromático de 5 miembros" del "anillo no aromático adicionalmente opcionalmente sustituido de 5 miembros" para el anillo P tiene opcionalmente, además del anillo A, de 1 a 5 sustituyentes en posición sustituible. Los ejemplos del sustituyente incluyen aquellos similares a los sustituyentes que tiene opcionalmente el grupo cicloalquilo C_{3-10} ilustrados como el "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido", que se ilustra como el "sustituyente" para R^{4a} y R^{4b} .

Los ejemplos preferidos de sustituyente adicionalmente para el "anillo no aromático de 5 miembros" del "anillo no aromático adicionalmente opcionalmente sustituido de 5 miembros" para el anillo P incluyen

20 (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo),

(2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(3) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

25 (4) un grupo ciano.

Los ejemplos del "anillo aromático de 6 miembros" del "anillo aromático adicionalmente opcionalmente sustituido de 6 miembros" para el anillo Q incluyen benceno, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina.

30 El "anillo aromático de 6 miembros" del "anillo aromático adicionalmente opcionalmente sustituido de 6 miembros" para el anillo Q tiene opcionalmente, además del grupo R^6-O- , de 1 a 3 sustituyentes en posición sustituible. Los ejemplos del sustituyente incluyen aquellos similares a los sustituyentes que tiene opcionalmente el grupo cicloalquilo C_{3-10} ilustrados como el "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido", que se ilustra como el "sustituyente" para R^{4a} y R^{4b} .

Los ejemplos preferidos de sustituyente adicionalmente para el "anillo aromático de 6 miembros" del "anillo aromático adicionalmente opcionalmente sustituido de 6 miembros" para el anillo Q incluyen

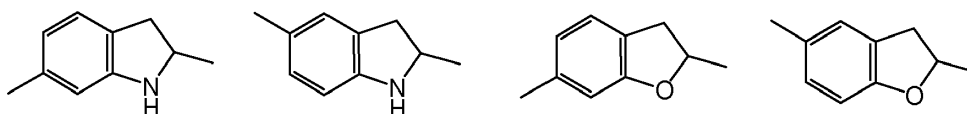
35 (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo),

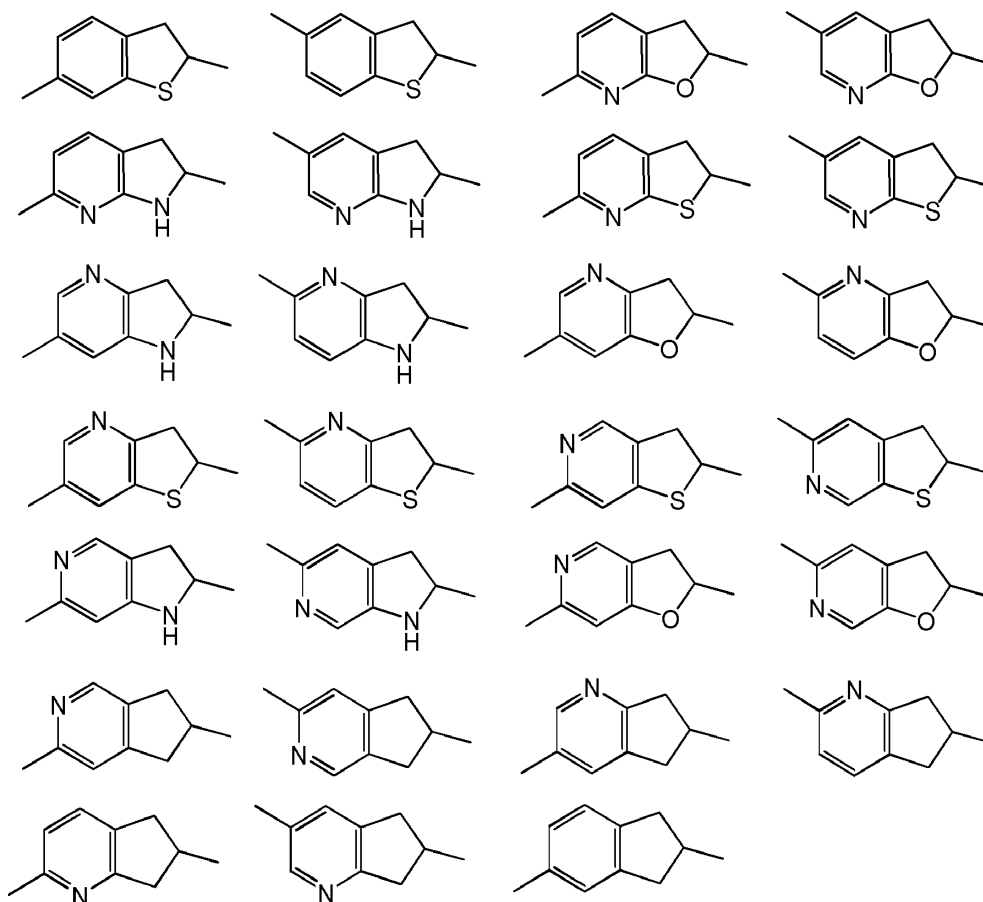
(2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(3) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

40 (4) un grupo ciano.

Los ejemplos específicos del "anillo no aromático bicíclico" del "anillo no aromático bicíclico adicionalmente opcionalmente sustituido" formado por la fusión del anillo P y el anillo Q incluyen





5

10

El "anillo no aromático bicíclico" del "anillo no aromático bicíclico adicionalmente opcionalmente sustituido" formado por la fusión del anillo P y el anillo Q, tiene opcionalmente, además del anillo A, de 1 a 5 sustituyentes en posiciones sustituibles en el anillo P, y tiene opcionalmente, además del grupo $-O-R^6$, de 1 a 3 sustituyentes en posiciones sustituibles en el anillo Q. Los ejemplos del sustituyente incluyen aquellos similares a los sustituyentes que tiene opcionalmente el grupo cicloalquilo C_{3-10} ilustrados como el "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido", que se ilustra como el "sustituyente" para R^{4a} y R^{4b} .

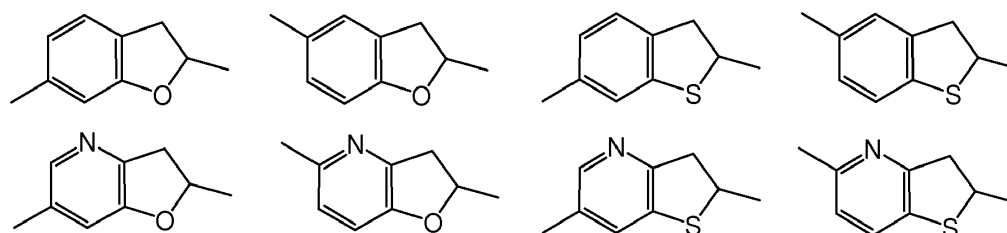
15

Los ejemplos preferidos de sustituyente adicionalmente para el "anillo no aromático bicíclico" del "anillo no aromático bicíclico adicionalmente opcionalmente sustituido" formado por la fusión del anillo P y el anillo Q incluyen

20

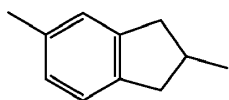
- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo),
- (2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (3) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (4) un grupo ciano.

El "anillo no aromático bicíclico adicionalmente opcionalmente sustituido" formado por la fusión del anillo P y el anillo Q es preferiblemente



25

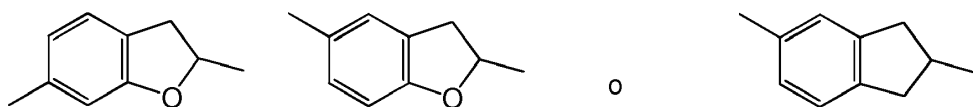
o



cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre

- 5
- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo),
 - (2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 - (3) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y
 - (4) un grupo ciano.

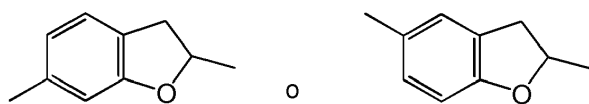
10 El "anillo no aromático bicíclico adicionalmente opcionalmente sustituido" formado por la fusión del anillo P y el anillo Q es más preferiblemente



cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre

- 15
- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo),
 - (2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 - (3) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y
 - (4) un grupo ciano.

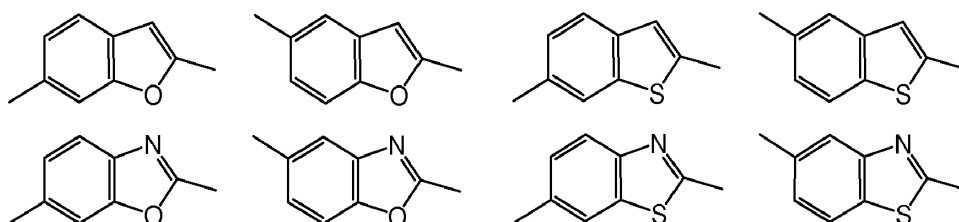
20 El "anillo no aromático bicíclico adicionalmente opcionalmente sustituido" formado por la fusión del anillo P y el anillo Q es aún más preferiblemente

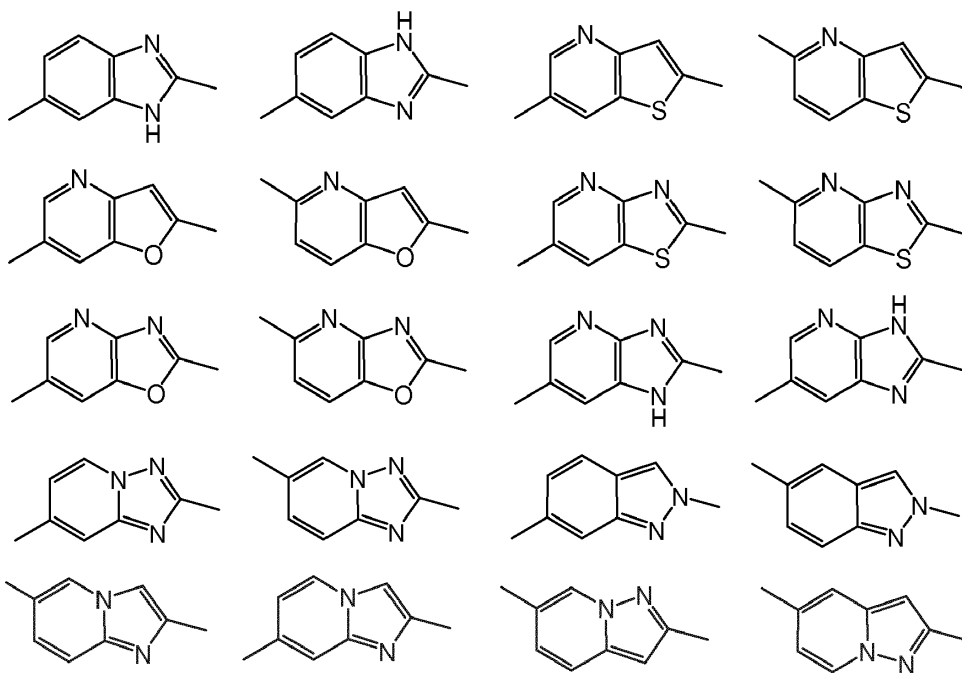


cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre

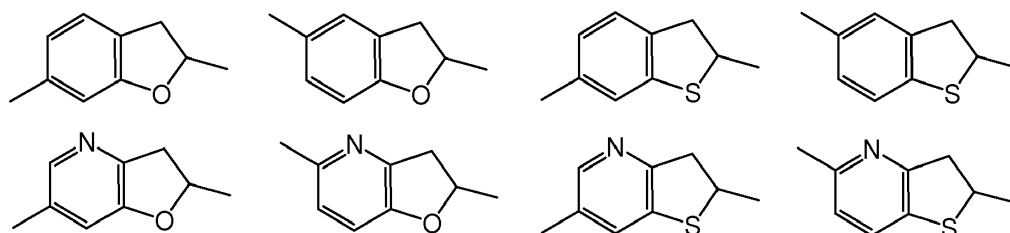
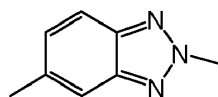
- 25
- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo),
 - (2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 - (3) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y
 - (4) un grupo ciano.

30 El "heterociclo aromático bicíclico adicionalmente opcionalmente sustituido" o el "anillo no aromático bicíclico adicionalmente opcionalmente sustituido" formado por la fusión del anillo P y el anillo Q es preferiblemente

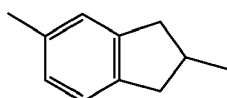




5



o



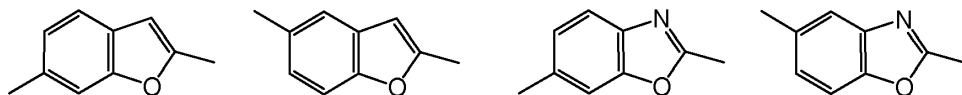
10

cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre

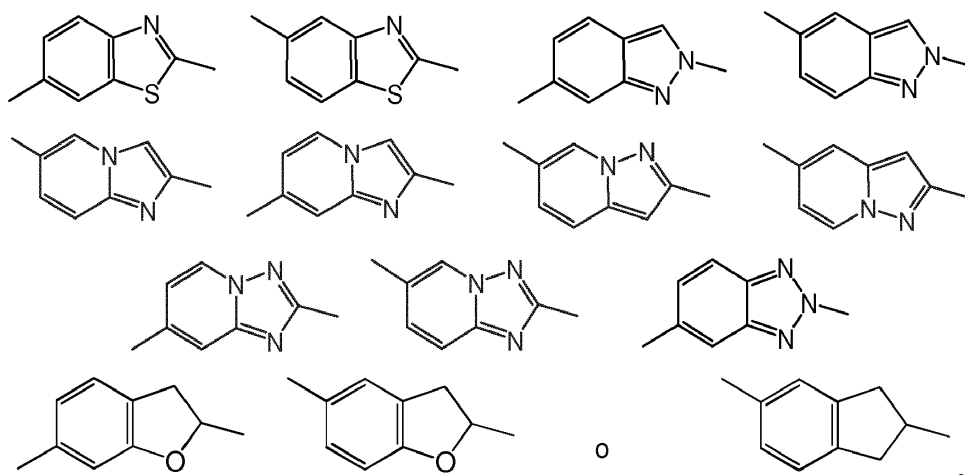
- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo),
- (2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (3) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y
- (4) un grupo ciano.

15

El "heterociclo aromático bicíclico adicionalmente opcionalmente sustituido" o el "anillo no aromático bicíclico adicionalmente opcionalmente sustituido" formado por la fusión del anillo P y el anillo Q es más preferiblemente



20



5 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre

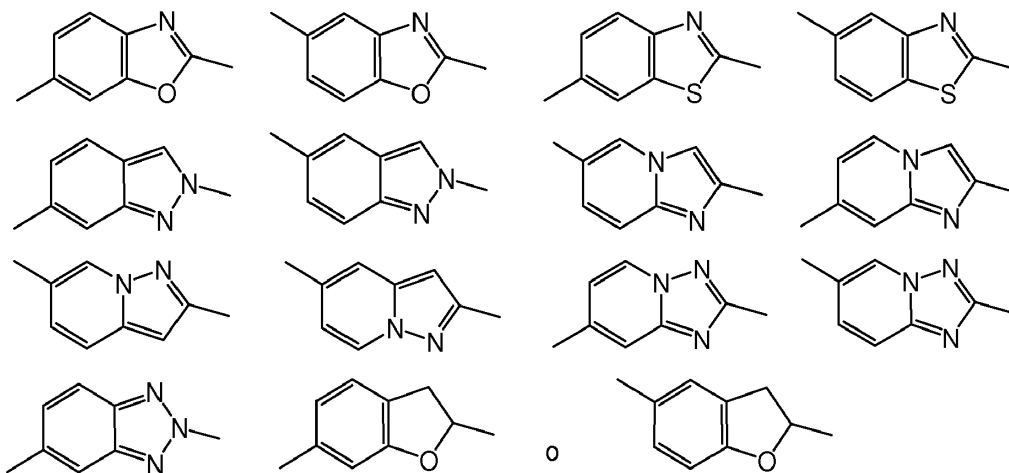
(1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo),

(2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

10 (3) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(4) un grupo ciano.

El "heterociclo aromático bicíclico adicionalmente opcionalmente sustituido" o el "anillo no aromático bicíclico adicionalmente opcionalmente sustituido" formado por la fusión del anillo P y el anillo Q es aún más preferiblemente



15

cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre

(1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo),

20 (2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(3) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(4) un grupo ciano.

25 R^{4a} es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, particularmente preferiblemente un átomo de hidrógeno.

R^{4b} es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, particularmente preferiblemente un átomo de hidrógeno.

X es O, CO, CR^{5a}R^{5b}, en la que R^{5a} y R^{5b} son independientemente un átomo de hidrógeno o un sustituyente, NR^{5c}, en la que R^{5c} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, S, SO o S(O)₂.

Los ejemplos del "sustituyente" para R^{5a} o R^{5b} incluyen aquellos similares al "sustituyente" para R^{4a} y R^{4b}.

- 5 El "grupo alquilo C₁₋₆" del "grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido" para R^{5c} opcionalmente tiene de 1 a 3 sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen aquellos similares a los sustituyentes que tiene opcionalmente el grupo alquilo C₁₋₁₀ ilustrados como el "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido", que se ilustra como el "sustituyente" para R^{4a} y R^{4b}.

X es preferiblemente O, CO o CR^{5a}R^{5b}, en la que R^{5a} y R^{5b} son iguales que anteriormente, más preferiblemente O, CO o CH₂, particularmente preferiblemente O.

- 10 R⁶ es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un grupo cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido.

El "grupo alquilo C₁₋₆" del "grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido" para R⁶ tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen aquellos similares a los sustituyentes que tiene opcionalmente el grupo alquilo C₁₋₁₀ ilustrados como el "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido", que se ilustra como el "sustituyente" para R^{4a} y R^{4b}.

- 15 Los ejemplos del "grupo cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido" para R⁶ incluyen aquellos similares al "grupo cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido" para R³.

R⁶ es preferiblemente

(1) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

- 20 (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y
(b) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor); o

(2) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo).

- 25 R⁶ es más preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y
(b) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

- 30 R⁶ es aún más preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno.

En otra realización, R⁶ es preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno.

El anillo A es un anillo aromático adicionalmente opcionalmente sustituido de 5 o 6 miembros.

- 35 Los ejemplos del "anillo aromático de 5 o 6 miembros" del "anillo aromático adicionalmente opcionalmente sustituido de 5 o 6 miembros" para el anillo A incluyen benceno, pirrol, pirazol, imidazol, triazol (1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,3,4-triazol), tetrazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, oxadiazol (1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol), tiadiazol (1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol), furano, tiofeno, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina.

- 40 El "anillo aromático de 5 o 6 miembros" del "anillo aromático adicionalmente opcionalmente sustituido de 5 o 6 miembros" para el anillo A es preferiblemente benceno, piridina opcionalmente oxidada, pirimidina, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, oxadiazol, tiadiazol, más preferiblemente benceno, piridina opcionalmente oxidada, pirimidina, pirazol, isoxazol u oxadiazol, aún más preferiblemente benceno, piridina opcionalmente oxidada, pirimidina, pirazol o isoxazol.

- 45 El "anillo aromático de 5 o 6 miembros" del "anillo aromático adicionalmente opcionalmente sustituido de 5 o 6 miembros" para el anillo A tiene opcionalmente, además del grupo -X-CH(R^{4a})(R^{4b})-CH(R³)-NH-R¹ y el anillo P, de 1 a 4 sustituyentes (preferiblemente de 1 a 3 sustituyentes) en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen aquellos similares a los sustituyentes que tiene opcionalmente "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido", que se ilustra como el "sustituyente" para R^{4a} y R^{4b}.

El anillo A es preferiblemente benceno, piridina opcionalmente oxidada, pirimidina, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, oxadiazol o tiadiazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes

seleccionados entre

- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), y
- (4) un grupo aralquilo C₇₋₁₃ (por ejemplo, bencilo).

El anillo A es más preferiblemente benceno, piridina opcionalmente oxidada, pirimidina, pirazol, isoxazol u oxadiazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), y
- (4) un grupo aralquilo C₇₋₁₃ (por ejemplo, bencilo).

El anillo A es aún más preferiblemente benceno, piridina opcionalmente oxidada, pirimidina, pirazol o isoxazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), y
- (4) un grupo aralquilo C₇₋₁₃ (por ejemplo, bencilo).

Los ejemplos preferidos del compuesto (I) incluyen los siguientes compuestos.

[Compuesto C-3]

El compuesto (I) en el que

R¹ es

(1) un grupo representado por la fórmula: -COR²

en la que

R² es

- (a) grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, isopentilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);
- (b) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, terc-butoxi);
- (c) un grupo amino opcionalmente mono o disustituido con un grupo o grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo);

R³ es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 7 átomos de halógeno;

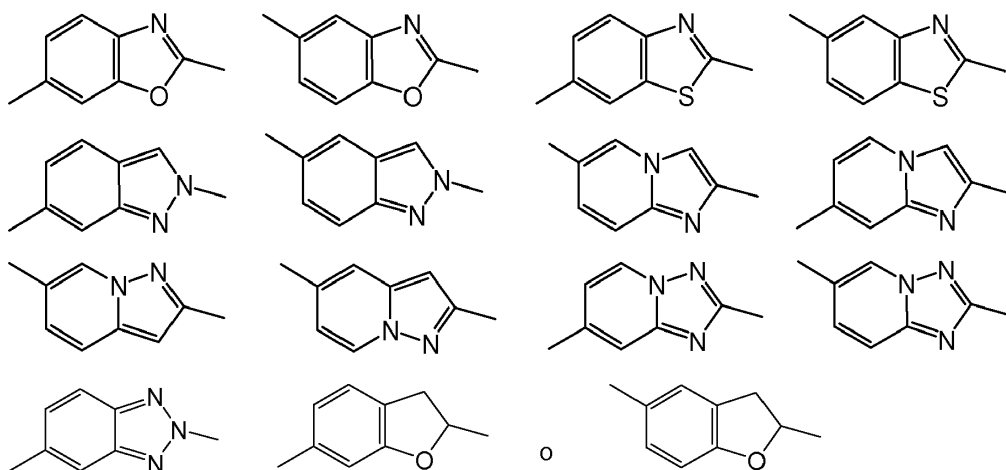
R^{4a} y R^{4b} son independientemente un átomo de hidrógeno;

X es O, CO o CH₂;

el anillo A es benceno, piridina opcionalmente oxidada, pirimidina, pirazol o isoxazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), y
- (4) un grupo aralquilo C₇₋₁₃ (por ejemplo, bencilo);

el anillo P y el anillo Q se fusionan para formar



5 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre

(1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo),

(2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

10 (3) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(4) un grupo ciano; y

R^6 es un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

15 (b) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

[Compuesto D-3]

N-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida o una sal de la misma.

20 N-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-5-fluoropiridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida o una sal de la misma.

N-[(1S)-2-([6-(6-etoxi-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il]oxi)-1-metiletil]acetamida o una sal de la misma.

Una sal del compuesto representado por la fórmula (I) es una sal farmacológicamente aceptable. Los ejemplos de dicha sal incluyen sales con base inorgánicas, sales con base orgánica, sales con ácido inorgánico, sales con ácido orgánico, sales de aminoácido básico o ácido.

25 Los ejemplos preferidos de la sal con base inorgánica incluyen sales de metales alcalinos, tales como sal sódica, sal potásica; sales de metales alcalinotérreos, tales como sal cálcica, sal de magnesio; sal de aluminio; sal de amonio.

Los ejemplos preferidos de la sal con base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina[tris(hidroximetil)metilamina], terc-butilamina, ciclohexilamina, bencilamina, dicitlohexilamina, N,N-dibenciletilendiamina.

30 Los ejemplos preferidos de la sal con ácido inorgánico incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico.

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

35 Los ejemplos preferidos de la sal con aminoácido básico incluyen sales con arginina, lisina, ornitina.

Los ejemplos preferidos de la sal con aminoácido ácido incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico.

El compuesto (I) puede marcarse con un isótopo (por ejemplo, ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{125}I).

El compuesto (I) puede ser un hidrato o distinto de hidrato, y un solvato o distinto de solvato.

El compuesto (I) también incluye una forma de conversión en deuterio en la que ^1H se convierte en $^2\text{H}(\text{D})$.

5 El compuesto (I) puede ser un cocrystal o sal cocrystalina farmacéuticamente aceptable. Aquí, el cocrystal o sal cocrystalina se refiere a una sustancia cristalina que consiste en dos o más sustancias particulares que son sólidas a temperatura ambiente, teniendo cada una diferentes propiedades físicas (por ejemplo, estructura, punto de fusión, temperatura de fusión, higroscopicidad, solubilidad, estabilidad, etc.). El cocrystal y sal cocrystalina pueden producirse por cocrystalización conocida *per se*.

10 El compuesto (I) (a partir de ahora en esta memoria a veces puede abreviarse simplemente como el compuesto de la presente invención) tiene baja toxicidad, y puede usarse como un agente para la profilaxis o tratamiento de diversas enfermedades mencionadas a continuación en un mamífero (por ejemplo, ser humano, ratón, rata, conejo, perro, gato, bovino, caballo, porcino, mono) directamente o en forma de una composición farmacéutica mezclándolo con un vehículo farmacológicamente aceptable.

15 En el presente documento, como ejemplos del vehículo farmacológicamente aceptable se incluyen diversas sustancias de vehículo orgánicas o inorgánicas convencionalmente usadas como materiales de preparación, que se añaden como excipiente, lubricante, aglutinante o disgregante para preparaciones sólidas; como disolvente, agente solubilizante, agente de suspensión, agente de isotonicidad, tampón o agente calmante para preparación líquida. Cuando sea necesario, también pueden usarse aditivos de preparación tales como conservantes, antioxidantes, colorantes, edulcorantes.

20 Ejemplos preferibles del excipiente incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, D-sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, dextrina, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución, carboximetilcelulosa sódica, goma arábica, pululano, ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio sintético y aluminometasilicato de magnesio.

Ejemplos preferibles del lubricante incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y sílice coloidal.

25 Ejemplos preferibles del aglutinante incluyen almidón pregelatinizado, sacarosa, gelatina, goma arábica, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, trehalosa, dextrina, pululano, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona.

Ejemplos preferibles del disgregante incluyen lactosa, sacarosa, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa sódica, carboximetilalmidón sódico, ácido silícico anhidro ligero y hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución.

30 Ejemplos preferibles del disolvente incluyen agua para inyección, solución salina fisiológica, solución de Ringer, alcohol, propilenglicol, polietilenglicol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva y aceite de semilla de algodón.

Ejemplos preferibles del agente solubilizante incluyen polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, trehalosa, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato sódico, citrato sódico, salicilato sódico y acetato sódico.

35 Ejemplos preferibles del agente de suspensión incluyen tensioactivos tales como esteariltrietaanolamina, lauril sulfato sódico, ácido lauril aminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerilo; polímeros hidrófilos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa; polisorbatos y aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado.

40 Ejemplos preferibles del agente de isotonicidad incluyen cloruro sódico, glicerol, D-manitol, D-sorbitol y glucosa.

Ejemplos preferibles del tampón incluyen tampones tales como fosfato, acetato, carbonato, citrato.

Ejemplos preferibles del agente calmante incluyen alcohol bencílico.

Ejemplos preferibles del conservante incluyen paraoxibenzoatos, clorobutanol, alcohol bencílico, fenetil alcohol, ácido deshidroacético y ácido sórbico.

45 Ejemplos preferibles del antioxidante incluyen sulfito, ascorbato.

Ejemplos preferibles del colorante incluyen colores alimentarios de alquitrán acuosos (por ejemplo, colores alimentarios tales como Food Red N° 2 y N° 3, Food Yellow N° 4 y N° 5, Food Blue N° 1 y N° 2, etc.), colorante agua insoluble colorante de laca (por ejemplo, sal de aluminio del color alimentario de alquitrán acuoso mencionado anteriormente) y colorante natural (por ejemplo, β -caroteno, clorofila, rojo de óxido férrico).

50 Ejemplos preferibles del agente edulcorante incluyen sacarina sódica, glicirricinato de dipotasio, aspartamo y stevia.

- El medicamento que contiene el compuesto de la presente invención puede administrarse de forma segura en solitario o mezclándolo con un vehículo farmacológicamente aceptable de acuerdo con un método conocido per se (por ejemplo, el método descrito en la Japanese Pharmacopoeia etc.) como método de producción de una preparación farmacéutica, y en forma de, por ejemplo, comprimido (incluyendo comprimido recubierto de azúcar, comprimido recubierto de película, comprimido sublingual, comprimido de disgregación oral, bucal), píldora, polvo, gránulo, cápsula (incluyendo cápsula blanda, microcápsula), trocisco, jarabe, líquido, emulsión, suspensión, preparación de control de la liberación (por ejemplo, preparación de liberación inmediata, preparación de liberación sostenida, microcápsula de liberación sostenida), aerosol, película (por ejemplo, película de disgregación oral, película adhesiva a la mucosa oral), inyección (por ejemplo, inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal), infusión por goteo, preparación de tipo absorción transdérmica, pomada, loción, preparación adhesiva, supositorio (por ejemplo, supositorio rectal, supositorio vaginal), gránulo, preparación nasal, preparación pulmonar (inhalante), colirio, por vía oral o parenteral (por ejemplo, administraciones intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraorgánica, intranasal, intradérmica, instilación, intracerebral, intrarrectal, intravaginal, intraperitoneal e intratumoral, administración a las cercanías del tumor, y administración directa a la lesión).
- Una composición farmacéutica puede producirse por un método convencionalmente usado en el campo técnico de preparación farmacéutica, por ejemplo, el método descrito en la Japanese Pharmacopoeia.
- Aunque 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 es, por ejemplo, de aproximadamente el 0,1 al 100% en peso.
- Durante la producción de una preparación oral, puede aplicarse un recubrimiento según lo necesario con fines de enmascaramiento del sabor, propiedad entérica o durabilidad.
- Ejemplos de la base de recubrimiento a usar para recubrimiento incluyen base de recubrimiento de azúcar, base de recubrimiento de película acuosa, base de recubrimiento de película entérica y base de recubrimiento de película de liberación sostenida.
- Como base de recubrimiento de azúcar, se usa sacarosa. Además, puede usarse uno o más tipos seleccionados entre talco, carbonato de calcio precipitado, gelatina, goma arábiga, pululano, cera de carnauba en combinación.
- Ejemplos de la base de recubrimiento de película acuosa incluyen polímeros de celulosa tales como hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxietil celulosa, metilhidroxietil celulosa etc.; polímeros sintéticos tales como polivinilacetato dietilaminoacetato, copolímero de aminoalquil metacrilato E [Eudragit E (marca registrada)], polivinilpirrolidona etc.; y polisacáridos tales como pululano etc.
- Ejemplos de la base de recubrimiento de película entérica incluyen polímeros de celulosa tales como ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetil celulosa, carboximetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa etc.; polímeros acrílicos tales como copolímero de ácido metacrílico L [Eudragit L (marca registrada)], copolímero de ácido metacrílico LD [Eudragit L-30D55 (marca registrada)], copolímero de ácido metacrílico S [Eudragit S (marca registrada)] etc.; y sustancias de origen natural tales como goma laca etc.
- Ejemplos de la base de recubrimiento de película de liberación sostenida incluyen polímeros de celulosa tales como etil celulosa etc.; y polímeros acrílicos tales como copolímero de aminoalquil metacrilato RS [Eudragit RS (marca registrada)], suspensión de copolímero de etil acrilato-metil metacrilato [Eudragit NE (marca registrada)] etc.
- Las bases de recubrimiento mencionadas anteriormente pueden usarse después de mezclarse con dos o más tipos de las mismas a proporciones apropiadas. Para el recubrimiento, por ejemplo, puede usarse un agente protector ligero tal como óxido de titanio, rojo de óxido férrico.
- El compuesto de la presente invención muestra baja toxicidad (por ejemplo, toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductora, neumotoxicidad, carcinogenicidad) y pocos efectos secundarios. Por lo tanto, puede usarse como agentes para la profilaxis o tratamiento o diagnóstico de diversas enfermedades en un mamífero (por ejemplo, ser humano, bovino, caballo, perro, gato, mono, ratón, rata).
- El compuesto de la presente invención tiene una acción inhibidora de ACC (acetil-CoA carboxilasa) superior. Ejemplos de ACC incluyen isozima (ACC1) específica de hígado, tejido adiposo, páncreas; e isozima específica de músculo (ACC2).
- El compuesto de la presente invención tiene selectividad ACC2. Particularmente, los compuestos de los ejemplos de la presente invención tienen alta selectividad ACC2.
- El compuesto de la presente invención es superior en la estabilidad en metabolismo y tiene ventajas tales como larga semi-vida del compuesto, dificultad de metabolismo in vivo.
- Además, el compuesto de la presente invención es superior en la cinética in vivo (por ejemplo, capacidad de absorción oral, biodisponibilidad).

El compuesto de la presente invención puede usarse como un agente para la profilaxis o tratamiento de obesidad, diabetes (por ejemplo, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes gestacional, diabetes obesa), hiperlipidemia (por ejemplo, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, colesterolemia de alto nivel de LDL, hipoHDL-emia, hiperlipemia postprandial), hipertensión, fallo cardíaco, complicaciones diabéticas [por ejemplo, neuropatía, nefropatía, retinopatía, cardiomiopatía diabética, cataratas, macroangiopatía, osteopenia, coma diabético hiperosmolar, infecciones (por ejemplo, infección respiratoria, infección del tracto urinario, infección gastrointestinal, infecciones de tejido blando dérmico, infección de extremidades inferiores), gangrena diabética, xerostomía, hipoacusia, trastorno cerebrovascular, trastorno de la circulación sanguínea periférica], síndrome metabólico (patología que tiene tres o más seleccionados entre hipertrigliceridemia (TG), bajo nivel de colesterol HDL (HDL-C), hipertensión, obesidad abdominal y tolerancia alterada a la glucosa), sarcopenia, cáncer.

Para criterios de diagnóstico de diabetes, criterios de diagnóstico presentados por la Japan Diabetes Society en 1999.

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

Además, la ADA (American Diabetes Association) en 1997 y la OMS en 1998 informaron de nuevos criterios de diagnóstico de diabetes.

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

De acuerdo con los informes mencionados anteriormente, la tolerancia alterada a la glucosa es una afección que muestra un nivel de azúcar en sangre en ayunas (concentración de glucosa de plasma intravenoso) de menos de 126 mg/dl y un nivel en ensayo de tolerancia a 75 g de glucosa oral de 2 h (concentración de glucosa de plasma intravenoso) de no menos de 140 mg/dl y de menos de 200 mg/dl. De acuerdo con el informe de la ADA, una afección que muestre un nivel de glucosa en sangre en ayunas (concentración de glucosa de plasma intravenoso) de no menos de 110 mg/dl y de menos de 126 mg/dl se llama IFG (glucosa alterada en ayunas). De acuerdo con el informe de la OMS, entre la IFG (glucosa alterada en ayunas), una afección que muestre un nivel en ensayo de tolerancia a 75 g de glucosa oral de 2 h (concentración de glucosa de plasma intravenoso) de menos de 140 mg/dl se llama IFG (glucemia alterada en ayunas).

El compuesto de la presente invención también puede usarse como un agente para la profilaxis o tratamiento de diabetes, tipo límite, tolerancia alterada a la glucosa, IFG (glucosa alterada en ayunas) e IFG (glucemia alterada en ayunas), determinada de acuerdo con los criterios de diagnóstico mencionados anteriormente. Además, el compuesto de la presente invención puede evitar el progreso de tipo límite, tolerancia alterada a la glucosa, IFG (glucosa alterada en ayunas) o IFG (glucemia alterada en ayunas) a diabetes.

Como el compuesto de la presente invención tiene una actividad inhibidora de la ganancia de peso corporal, puede usarse como inhibidor de la ganancia de peso corporal en mamíferos. Los mamíferos diana pueden ser cualquier mamífero en que tenga que evitarse la ganancia de peso corporal. Los mamíferos pueden tener riesgo de ganancia de peso corporal de forma genética o pueden estar padeciendo enfermedades relacionadas con el estilo de vida tales como diabetes, hipertensión y/o hiperlipidemia. La ganancia de peso corporal puede estar causada por una alimentación excesiva o una dieta sin equilibrio de nutrientes, o puede derivarse de fármacos concomitantes (por ejemplo, agentes para potenciar la sensibilidad a insulina que tengan actividad agonista de PPAR γ tales como troglitazona, rosiglitazona, englitazona, ciglitazona, pioglitazona). Además, la ganancia de peso corporal puede ser preliminar a la obesidad, o puede ser ganancia de peso corporal de pacientes con obesidad. En este caso, la obesidad se define como el IMC (índice de masa corporal; peso corporal (kg)/[estatura (m)]²) que no es de menos de 25 para japoneses (criterio de la Japan Society for the Study of Obesity), o de no menos de 30 para occidentales (criterio de la OMS).

El compuesto (I) también es útil como un agente para la profilaxis o tratamiento de síndrome metabólico. Como los pacientes con síndrome metabólico tienen una incidencia extremadamente alta de enfermedades cardiovasculares en comparación con pacientes con una única enfermedad relacionada con el estilo de vida, la profilaxis o tratamiento del síndrome metabólico es bastante importante para prevenir enfermedades cardiovasculares.

Los criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico se anunciaron por la OMS en 1999, y por el NCEP en 2001. De acuerdo con el criterio de la OMS, los pacientes con al menos dos de obesidad abdominal, dislipidemia (alto nivel de TG o bajo nivel de HDL) e hipertensión además de hiperinsulinemia o tolerancia alterada a la glucosa se diagnostican como síndrome metabólico (Organización Mundial de la Salud: Definición, Diagnóstico y Clasificación de

Diabetes Mellitus y Sus Complicaciones. Parte I: Diagnóstico y Clasificación de Diabetes Mellitus, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 1999). De acuerdo con el criterio del Adult Treatment Panel III of National Cholesterol Education Program, que es un indicador para el tratamiento de insuficiencias cardíacas isquémicas en América, los pacientes con al menos tres de obesidad abdominal, alto nivel de triglicéridos, bajo nivel de colesterol HDL, hipertensión y tolerancia alterada a la glucosa se diagnostican como síndrome metabólico (National Cholesterol Education Program: Executive Summary of the Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). The Journal of the American Medical Association, Vol. 285, 2486-2497, 2001).

El compuesto de la presente invención también puede usarse, por ejemplo, como un agente para la profilaxis o tratamiento de osteoporosis, caquexia (por ejemplo, caquexia carcinomatosa, caquexia tuberculosa, caquexia diabética, caquexia hemopática, caquexia endocrinopática, caquexia infecciosa o caquexia inducida por síndrome de inmunodeficiencia adquirida), hígado graso, síndrome del ovario poliquístico, enfermedad renal (por ejemplo, nefropatía diabética, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, síndrome de nefrosis, nefroesclerosis hipertensiva, trastorno renal terminal), distrofia muscular, infarto de miocardio, angina de pecho, trastorno cerebrovascular (por ejemplo, infarto cerebral, apoplejía cerebral), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ansiedad, demencia, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome X, hiperinsulinemia, anomalía sensorial en hiperinsulinemia, síndrome del intestino irritable, diarrea aguda o crónica, enfermedad inflamatoria (por ejemplo, artritis reumatoide, espondilitis deformante, osteoartritis, lumbago, gota, inflamación postoperatoria o post-traumática, hinchazón, neuralgia, faringolaringitis, cistitis, hepatitis (incluyendo esteatohepatitis no alcohólica), neumonía, pancreatitis, enteritis, enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo colitis inflamatoria), colitis ulcerosa, lesión de la mucosa del estómago (incluyendo lesión de la mucosa del estómago causada por aspirina), lesión de la mucosa del intestino delgado, malabsorción, disfunción testicular, síndrome de obesidad visceral o sarcopenia.

Además, el compuesto de la presente invención también puede usarse como un agente para la profilaxis o tratamiento de diversos carcinomas (particularmente cáncer de mama (por ejemplo, carcinoma ductal invasivo, carcinoma ductal in situ, cáncer de mama inflamatorio), cáncer de próstata (por ejemplo, cáncer de próstata dependiente de hormonas, cáncer de próstata no dependiente de hormonas), cáncer pancreático (por ejemplo, cáncer del conducto pancreático), cáncer gástrico (por ejemplo, adenocarcinoma papilar, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma adenoescamoso), cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, mesotelioma maligno), cáncer colorrectal (por ejemplo, tumor estromático gastrointestinal), cáncer rectal (por ejemplo, tumor estromático gastrointestinal), cáncer colorrectal (por ejemplo, cáncer colorrectal familiar, cáncer colorrectal hereditario sin poliposis, tumor estromático gastrointestinal), cáncer del intestino delgado (por ejemplo, linfoma no Hodgkin, tumor estromático gastrointestinal), cáncer de esófago, cáncer duodenal, cáncer de la lengua, cáncer faríngeo (por ejemplo, cáncer nasofaríngeo, cáncer mesofaríngeo, cáncer hipofaríngeo), cáncer de glándulas salivares, tumor cerebral (por ejemplo, astrocitoma pineal, astrocitoma pilocítico, astrocitoma difuso, astrocitoma anaplásico), schwannoma, cáncer de hígado (por ejemplo, cáncer hepático primario, cáncer del conducto biliar extrahepático), cáncer de riñón (por ejemplo, carcinoma de células renales, carcinoma transicional de pelvis renal y conducto urinario), cáncer del tracto biliar, carcinoma endometrial, cáncer cervical, cáncer de ovario (por ejemplo, carcinoma epitelial de ovario, tumor de células germinales extragonadal, tumor de células germinales de ovario, tumor potencial maligno inferior de ovario), cáncer de la vejiga urinaria, cáncer del tracto urinario, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma intraocular (ocular), carcinoma de células de Merkel), hemangioma, linfoma maligno, melanoma maligno, cáncer de toroides (por ejemplo, carcinoma de tiroides medular), cáncer de paratiroides, cáncer de la cavidad nasal, cáncer del seno paranasal, tumor de hueso (por ejemplo, osteosarcoma, tumor de Ewing, sarcoma uterino, sarcoma de tejido blando), fibroma vascular, retinoblastoma, cáncer de pene, tumor de testículo, cáncer sólido en niños (por ejemplo, tumor de Wilms, tumor renal en niños), sarcoma de Kaposi, sarcoma de Kaposi derivado de SIDA, tumor maxilar, histiocitoma fibroso, leiomiomasarcoma, rabdomiosarcoma, leucemia (por ejemplo, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda) etc.).

El compuesto de la presente invención también puede usarse para la prevención secundaria o supresión del progreso de las diversas enfermedades mencionadas anteriormente (por ejemplo, eventos cardiovasculares tales como infarto de miocardio).

Aunque la dosis del compuesto de la presente invención varía dependiendo del sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad diana, los síntomas, por ejemplo, para administración oral a un paciente obeso adulto, generalmente es de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 0,05 a 30 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de 0,5 a 10 mg/kg de peso corporal para una dosis, que se administra de forma deseable de una vez a 3 veces al día.

Con el objetivo de potenciar la acción del compuesto de la presente invención o disminuir la dosis del compuesto, el compuesto puede usarse en combinación con medicamentos tales como agentes terapéuticos para diabetes, agentes terapéuticos para complicaciones diabéticas, agentes terapéuticos para hiperlipidemia, agentes antihipertensivos, agentes antiobesidad, diuréticos, agentes antitrombóticos (a partir de ahora en esta memoria abreviados como fármaco concomitante). El tiempo de administración del compuesto de la presente invención y el del fármaco concomitante no están limitados, y estos fármacos concomitantes pueden ser compuestos de bajo peso molecular o proteínas de alto peso molecular, polipéptidos, anticuerpos, vacunas. Pueden administrarse simultáneamente o de un modo escalonado al sujeto de administración. Además, el compuesto de la presente invención y el fármaco

concomitante pueden administrarse como dos tipos de preparaciones que contienen ingredientes activos respectivos o una única preparación que contiene ambos ingredientes activos.

La dosis del fármaco concomitante puede determinarse apropiadamente en base a la dosis empleada clínicamente. Además, la proporción de mezcla del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante puede determinarse apropiadamente de acuerdo con el sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad diana, el estado, la combinación. Por ejemplo, cuando el sujeto de administración es un ser humano, el fármaco concomitante puede usarse en una cantidad de 0,01 a 100 partes por peso por 1 parte por peso del compuesto de la presente invención.

Ejemplos de los agentes terapéuticos para diabetes incluyen preparaciones de insulina (por ejemplo, preparaciones de insulina animal extraída del páncreas de bovinos o porcinos; preparaciones de insulina humana sintetizadas genéticamente usando *Escherichia coli* o levaduras; insulina zinc; insulina protamina zinc; fragmento o derivado de insulina (por ejemplo, INS-1, preparación de insulina oral), sensibilizantes a insulina (por ejemplo, pioglitazona o una sal de la misma (preferiblemente clorhidrato), rosiglitazona o una sal de la misma (preferiblemente maleato), Metaglidase, AMG-131, Balaglitazona, MBX-2044, Rivoglitazona, Aleglitazar, Chiglitazar, Lobeglitazona, PLX-204, PN-2034, GFT-505, THR-0921, compuesto descrito en el documento WO 2007/013694, documento WO 2007/018314, documento WO 2008/093639 o documento WO 2008/099794), inhibidores de α -glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitato), biguanidas (por ejemplo, metformina, buformina o una sal de las mismas (por ejemplo, clorhidrato, fumarato, succinato)), secretagogos de insulina [sulfonilureas (por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glicopiramida, glimepirida, glipizida, glibuzol), repaglinida, nateglinida, mitiglinida o un hidrato de sal de calcio de las mismas], inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (por ejemplo, Alogliptina, Vildagliptina, Sitagliptina, Saxagliptina, BI1356, GRC8200, MP-513, PF-00734200, PHX1149, SK-0403, ALS2-0426, TA-6666, TS-021, KRP-104, 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-4-fluorobenzonitrilo o una sal del mismo), agonistas de β 3 (por ejemplo, N-5984), agonistas de GPR40 (por ejemplo, compuesto descrito en el documento WO 2004/041266, documento WO 2004/106276, documento WO 2005/063729, documento WO 2005/063725, documento WO 2005/087710, documento WO 2005/095338, documento WO 2007/013689 o documento WO 2008/001931), agonistas de GPR119 (por ejemplo, MBX-2982, PSN821, GSK1292263A, APD597), agonistas del receptor GLP-1 [por ejemplo, GLP-1, preparación de GLP-1MR, Liraglutida, Exenatida, AVE-0010, BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂, CJC-1131, Albiglutida], agonistas de amilina (por ejemplo, pramlintida), inhibidores de fosfotirosina fosfatasa (por ejemplo, vanadato de sodio), inhibidores de la gluconeogénesis (por ejemplo, inhibidores de la glucógeno fosforilasa, inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa, antagonistas del glucagón, inhibidores de la FBPasa), inhibidores de SGLT2 (contrantransportador 2 de sodio-glucosa) (por ejemplo, Depagliflozina, AVE2268, TS-033, YM543, TA-7284, Remogliflozina, ASP1941), inhibidores de SGLT1, inhibidores de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (por ejemplo, BVT-3498), adiponectina o un agonista de la misma, inhibidores de IKK (por ejemplo, AS-2868), fármacos que mejoran la resistencia a leptina, agonistas del receptor de somatostatina, activadores de glucoquinasa (por ejemplo, N-(5-(2-metoxietoxi)-2-{5-[(1-oxidetiomorfolino)metil]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il}-1H-indol-7-il)-N-metilpiridina-2-sulfonamida, AZD1656, AZD6370, AZD6714, TPP355, PSN010, MK-0599, ARRY-403/AMG-151, PF-04937319, compuesto descrito en el documento WO 2006/112549, documento WO 2007/028135, documento WO 2008/047821, documento WO 2008/050821, documento WO 2008/136428 o documento WO2008/156757), GIP (péptido insulínico dependiente de glucosa).

Ejemplos de los agentes terapéuticos para complicaciones diabéticas incluyen inhibidores de la aldosa reductasa (por ejemplo, tolrestat, epalrestat, zopolrestat, fidarestat, CT-112, ranirestat (AS-3201), lidorestat), factor neurotrófico y fármacos de aumento del mismo (por ejemplo, NGF, NT-3, BDNF, factores neurotróficos y fármacos de aumento de los mismos (por ejemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenoxi)propil]oxazol) descrito en el documento WO 01/14372, un compuesto descrito en el documento WO 2004/039365), promotores de la regeneración de nervios (por ejemplo, Y-128), inhibidores de PKC (por ejemplo, mesilato de ruboxistaurina), inhibidores de AGE (por ejemplo, ALT946, piratoxantina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT766), ALT-711, EXO-226, Piridorina, piridoxamina), agonistas del receptor GABA (por ejemplo, gabapentina, Pregabalina), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (por ejemplo, duloxetina), inhibidores del canal de sodio (por ejemplo, lacosamida), aceptores de oxígeno activo (por ejemplo, ácido tiocítico), vasodilatadores cerebrales (por ejemplo, tiapurida, mexiletina), agonistas del receptor de somatostatina (por ejemplo, BIM23190), inhibidores de la quinasa-1 de regulación de la señal de apoptosis (ASK-1).

Ejemplos de los agentes terapéuticos para hiperlipidemia incluyen compuestos de estatina (por ejemplo, pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina, pitavastatina o una sal de los mismos (por ejemplo, sal de sodio, sal de calcio)), inhibidores de la escualeno sintasa (por ejemplo, un compuesto descrito en el documento WO 97/10224, por ejemplo, ácido N-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]piperidina-4-acético), compuestos de fibrato (por ejemplo, bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato), resinas de intercambio aniónico (por ejemplo, colestiramina), probucol, fármacos de ácido nicotínico (por ejemplo, nicomol, niceritol, niaspan), icosapentato de etilo, fitosteroles (por ejemplo, soisterol, γ -orizanol), inhibidores de la absorción de colesterol (por ejemplo, Zetia), inhibidores de CETP (por ejemplo, dalcetrapib, anacetrapib), preparaciones de ácidos

grasos ω -3 (por ejemplo, ésteres etílicos-90 de ácidos ω -3).

Ejemplos del agente antihipertensivo incluyen inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, captopril, enalapril, delapril etc.), antagonistas de angiotensina II (por ejemplo, candesartán cilexetilo, candesartán, losartán, losartán potasio, eprosartán, valsartán, telmisartán, irbesartán, tasosartán, olmesartán, olmesartán medoxomilo, azilsartán, azilsartán medoxomilo), antagonistas de calcio (por ejemplo, manidipina, nifedipina, efonidipina, nicardipina, amlodipina, cilnidipina), bloqueantes β (por ejemplo, metoprolol, atenolol, propranolol, carvedilol, pindolol, clonidina).

Ejemplos del agente antiobesidad incluyen inhibidores de la captación de monoamina (por ejemplo, fentermina, sibutramina, mazindol, fluoxetina, tesofensina), agonistas del receptor de serotonina 2C (por ejemplo, lorcaserina), antagonistas del receptor de serotonina 6, moduladores GABA del receptor de histamina H3 (por ejemplo, topiramato), antagonistas del receptor MCH (por ejemplo, SB-568849; SNAP-7941; compuesto descrito en el documento WO 01/82925 o documento WO 01/87834), antagonistas del neuropéptido Y (por ejemplo, velneperit), antagonistas del receptor cannabinoide (por ejemplo, rimonabant, taranabant), antagonistas de grelina, antagonistas del receptor de grelina, inhibidores de la enzima de acilación de grelina, antagonistas del receptor de opioides (por ejemplo, GSK-1521498), antagonistas del receptor de orexina, agonistas del receptor de melanocortina 4 (por ejemplo, Palatin, AP-1030), inhibidores de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (por ejemplo, AZD-4017), inhibidores de la lipasa pancreática (por ejemplo, orlistat, cetilistat), agonistas de β 3 (por ejemplo, N-5984), inhibidores de la diacilglicerol aciltransferasa 1 (DGAT1), inhibidores de la acetilCoA carboxilasa (ACC), inhibidores de la enzima estearoil-CoA desaturada, inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos (por ejemplo, R-256918), inhibidores del cotransportador de Na-glucosa (por ejemplo, JNJ-28431754, remogliflozina), inhibidores de NF κ (por ejemplo, HE-3286), agonistas de PPAR (por ejemplo, GFT-505, DRF-11605), inhibidores de la fosfotirosina fosfatasa (por ejemplo, vanadato de sodio, Trodusquemina), activadores de glucoquinasa (por ejemplo, AZD-1656), leptina, derivados de leptina (por ejemplo, metreleptina), CNTF (factor neurotrófico ciliar), BDNF (factor neurotrófico derivado de cerebro), agonistas de colecistoquinina, preparaciones de péptido-1 tipo glucagón (GLP-1) (por ejemplo, preparaciones de GLP-1 extraído del páncreas de bovinos y porcinos; preparaciones de GLP-1 humano sintetizado genéticamente usando *Escherichia coli* o levaduras; fragmentos o derivados de GLP-1 (por ejemplo, exenatida, liraglutida)), preparaciones de amilina (por ejemplo, pramlintida, AC-2307), agonistas del neuropéptido Y (por ejemplo, PYY3-36, derivados de PYY3-36, obineptida, TM-30339, TM-30335), preparaciones de oxintomodulina: preparaciones de FGF21 (por ejemplo, preparaciones de FGF21 animal extraído del páncreas de bovinos y porcinos; preparaciones de FGF21 humano sintetizado genéticamente usando *Escherichia coli* o levaduras; fragmentos o derivados de FGF21)), agentes anorexigénicos (por ejemplo, P-57).

Ejemplos de los diuréticos incluyen derivados de xantina (por ejemplo, salicilato de teobromina y sodio, salicilato de teobromina y calcio), preparaciones de tiazida (por ejemplo, etiazida, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, penflutizida, politiazida, meticlotiazida), preparaciones antialdosterona (por ejemplo, espironolactona, triamtereno), inhibidores de la anhidrasa carbónica (por ejemplo, acetazolamida), agentes de clorobenzenosulfonamida (por ejemplo, clortalidona, mefrusida, indapamida), azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida.

Ejemplos del agente antitrombótico incluyen heparinas (por ejemplo, heparina sódica, heparina cálcica, enoxaparina sódica, dalteparina sódica), warfarinas (por ejemplo, warfarina potásica), fármacos anti-trombina (por ejemplo, argatrobán, dabigatrán), agentes trombolíticos (por ejemplo, uroquinasa, tisoquinasa, alteplasa, nateplasa, monteplasa, pamiteplasa), inhibidores de la agregación plaquetaria (por ejemplo, clorhidrato de ticlopidina, clopidogrel, E5555, SHC530348, cilostazol, icosapentato de etil, beraprost sodio, clorhidrato de sarpogrelato, prasugrel, E5555, SHC530348), inhibidores de FXa (por ejemplo, rivaroxabán, apixabán, edoxabán, YM150, compuesto descrito en el documento WO 02/06234, documento WO 2004/048363, documento WO 2005/030740, documento WO 2005/058823 o documento WO 2005/113504).

El tiempo de administración del fármaco concomitante mencionado anteriormente no está limitado, y el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante pueden administrarse a un sujeto de administración simultáneamente, o pueden administrarse en diferentes momentos. La dosificación del fármaco concomitante puede determinarse de acuerdo con la dosificación clínicamente usada, y puede seleccionarse apropiadamente dependiendo del sujeto de administración, la vía de administración, las enfermedades, la combinación de los mismos.

El modo de administración del fármaco concomitante no está particularmente limitado, y el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante solamente tienen que combinarse en la administración. Ejemplos de dichos modos de administración incluyen los siguientes:

(1) administración de una única preparación obtenida por procesamiento simultáneo del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante,

(2) administración simultánea de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que se ha producido por separado, por la misma vía de administración,

(3) administración de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante,

que se ha producido por separado, por la misma vía de administración de un modo escalonado,

(4) administración simultánea de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que se han producido por separado, por diferentes vías de administración,

- 5 (5) administración de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que se ha producido por separado, por diferentes vías de administración de un modo escalonado (por ejemplo, administración en el orden del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, o en el orden inverso).

La proporción de composición del compuesto de la presente invención al fármaco concomitante puede seleccionarse apropiadamente dependiendo del sujeto de administración, la vía de administración, las enfermedades.

El método de producción del compuesto de la presente invención se explica a continuación.

- 10 En los siguientes esquemas de reacción, los compuestos de partida pueden estar cada uno en forma de una sal siempre que inhiba la reacción. Ejemplos de la sal incluyen aquellos ejemplificados como la sal mencionada anteriormente del compuesto representado por la fórmula (I).

- 15 Cuando no se describe un método específico de producción, el compuesto de partida puede estar fácilmente disponible en el mercado, o también puede producirse de acuerdo con un método conocido per se, o un método análogo al mismo.

En cada reacción de los siguientes esquemas de reacción, el producto puede usarse para la siguiente reacción como mezcla de reacción o como producto en bruto, o también puede aislarse de acuerdo con un método convencional de la mezcla de reacción, y también puede purificarse fácilmente de acuerdo con un medio convencional de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía).

- 20 Cuando tienen que realizarse reacciones de alquilación, hidrólisis, reacciones de aminación, reacciones de esterificación, reacciones de amidación, reacciones de esterificación, reacciones de eterificación, reacciones de oxidación, reacciones de reducción en los siguientes esquemas de reacción, estas reacciones se realizan de acuerdo con un método conocido per se. Ejemplos de dicho método incluyen los métodos descritos en ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS, 2ª ed., ACADEMIC PRESS, INC., 1989; Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc., 1989.

Las siguientes son explicaciones de los disolventes en términos genéricos, que se usan para las siguientes reacciones.

Los ejemplos de los "disolventes nitrilo" incluyen acetonitrilo, propionitrilo.

- 30 Los ejemplos de los "disolventes amida" incluyen N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona.

Los ejemplos de los "disolventes hidrocarburo halogenados" incluyen diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono.

Los ejemplos de los "disolventes éter" incluyen éter dietílico, éter diisopropílico, terc-butil metil éter, tetrahydrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano.

- 35 Los ejemplos de los "disolventes aromáticos" incluyen benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, (trifluorometil)benceno, piridina.

Los ejemplos de los "disolventes hidrocarburo alifáticos" incluyen hexano, pentano, ciclohexano.

Los ejemplos de los "disolventes sulfóxido" incluyen dimetilsulfóxido (DMSO).

- 40 Los ejemplos de los "disolventes alcohol" incluyen metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol, isobutanol, terc-butanol.

Los ejemplos de los "disolventes éster" incluyen acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de n-butilo, acetato de terc-butilo.

Los ejemplos de los "disolventes cetona" incluyen acetona, metil etil cetona.

- 45 Los ejemplos de los "disolventes de ácido orgánico" incluyen ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico.

Las siguientes son explicaciones de las bases en términos genéricos, que se usan para las siguientes reacciones.

Los ejemplos de las "bases inorgánicas" incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, hidróxido de bario.

Los ejemplos de la "sal básica" incluyen carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico, fosfato tripotásico.

Los ejemplos de las "aminas aromáticas" incluyen piridina, imidazol, 2,6-lutidina.

- 5 Los ejemplos de las "aminas terciarias" incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno), DBN (1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno).

Los ejemplos de los "hidruros de un metal alcalino o metal alcalinotérreo" incluyen hidruro de litio, hidruro sódico, hidruro potásico, hidruro cálcico.

Los ejemplos de las "amidas de metal" incluyen amida de litio, amida sódica, diisopropilamida de litio, dicitclohexilamida de litio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida sódica, hexametildisilazida potásica.

- 10 Los ejemplos de los "metales alquilo" incluyen n-butil litio, sec-butil litio, terc-butil litio, bromuro de metilmagnesio.

Los ejemplos de los "arilos metálicos" incluyen fenil litio, bromuro de fenilmagnesio.

Los ejemplos de los "alcóxidos de metal" incluyen metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico, terc-butóxido sódico.

- 15 En los siguientes métodos de producción, cuando el compuesto de partida tiene un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo carbonilo o un grupo sulfanilo como un sustituyente, puede introducirse un grupo protector usado generalmente en la química peptídica en estos grupos. Eliminando el grupo protector según sea necesario después de la reacción, puede obtenerse el compuesto objeto.

- 20 Los ejemplos del grupo protector amino incluyen un grupo formilo, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo benzoilo, un grupo aralquil C₇₋₁₀-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo), un grupo aralquiloxi C₇₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo), un grupo 9-fluorenilmetoxycarbonilo, 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), un grupo aralquilo C₇₋₁₀ sustituido (por ejemplo, 2,4-dimetoxibencilo). Estos grupos están opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁₋₆ y un grupo nitro.

- 25 Los ejemplos del grupo protector carboxilo incluyen un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo aralquilo C₇₋₁₀ (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). Estos grupos están opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁₋₆ y un grupo nitro.

- 30 Los ejemplos del grupo protector hidroxilo incluyen un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo fenilo, un grupo tritilo, un grupo aralquilo C₇₋₁₀ (por ejemplo, bencilo), un grupo formilo, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo benzoilo, un grupo aralquil C₇₋₁₀-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo), un grupo 2-tetrahidropirano, un grupo 2-tetrahidrofuranilo, un grupo sililo sustituido (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildietilsililo), un grupo alqueno C₂₋₆ (por ejemplo, 1-alilo). Estos grupos están opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ o un grupo nitro.

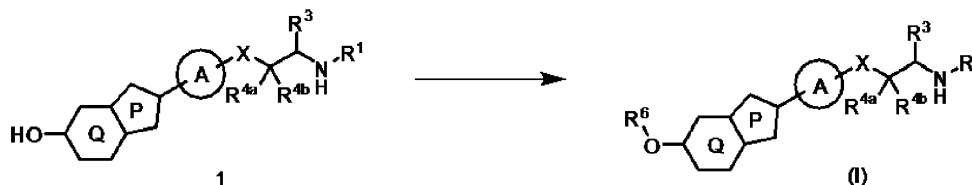
Los ejemplos del grupo carbonilo protegido incluyen un acetal cíclico (por ejemplo, 1,3-dioxano), un acetal no cíclico (por ejemplo, un di-alquilacetal C₁₋₆).

- 40 Los ejemplos del grupo protector sulfanilo incluyen un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo fenilo, 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 arilo C₆₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, feniloxycarbonilo), un grupo aralquilo C₇₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo), un grupo 9-fluorenilmetoxycarbonilo, un grupo 2-tetrahidropirano, un grupo alquilamino C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo). Estos grupos están opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ y un grupo nitro.

- 45 El método de eliminación del grupo protector puede realizarse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980). Específicamente, puede emplearse un método que usa ácido, base, rayos ultravioleta, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato sódico, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio, haluro de trialkilsililo (por ejemplo, yoduro de trimetilsililo, bromuro de trimetilsililo), un método de reducción.

50

<Esquema de Reacción 1>



en el que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

El compuesto (I) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (1) a una reacción de alquilación.

- 5 Los ejemplos de la reacción de alquilación incluyen el siguiente "método que usa una base y un haluro de alquilo o sulfonato que corresponde a R^6 ", "método que emplea la reacción de Mitsunobu".

El "método que usa una base y un haluro de alquilo o sulfonato que corresponde a R^6 " puede realizarse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Journal of the Chemical Society, páginas 1530-1534, 1937, o un método análogo al mismo.

- 10 Esta reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto (1) con un haluro de alquilo o sulfonato correspondiente a R^6 en presencia de una base, en un disolvente inerte.

Los ejemplos del "haluro de alquilo correspondiente a R^6 " que se ha mencionado anteriormente incluyen haluros de alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituidos y haluros cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituidos. La cantidad del "haluro de alquilo que corresponde a R^6 " que se va a usar es generalmente de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (1).

- 15 Los ejemplos del "sulfonato correspondiente a R^6 " que se ha mencionado anteriormente incluyen ésteres de alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituidos de ácido sulfónico, y ésteres de cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido de ácido sulfónico. Los ejemplos del "ácido sulfónico" incluyen ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico. La cantidad del "sulfonato correspondiente a R^6 " que se va a usar es generalmente de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (1).

Los ejemplos de la "base" que se ha mencionado anteriormente incluyen "bases inorgánicas", "sales básicas", "aminas aromáticas", "aminas terciarias", "hidruros de un metal alcalino o metal alcalinotérreo", "metales alquilo", "arilos metálicos", "alcóxidos de metal". La cantidad de la "base" que se va a usar es generalmente de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (1).

- 25 Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes nitrilo, disolventes amida, disolventes hidrocarburo halogenados, disolventes éter. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada. Entre ellos, son preferibles THF, DMF.

La temperatura de reacción es generalmente de $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$.

El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 48 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

- 30 El "método que emplea la reacción de Mitsunobu" puede realizarse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Tetrahedron Letters, páginas 769-770, 1980, o un método análogo al mismo.

Esta reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto (1) con el compuesto $R^6\text{OH}$ en presencia de un activador del grupo hidroxilo, en un disolvente inerte.

- 35 La cantidad del "compuesto $R^6\text{OH}$ " que se ha mencionado anteriormente que se va a usar es generalmente de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (1).

Los ejemplos del "activador del grupo hidroxilo" que se ha mencionado anteriormente incluyen cianometilenotri-n-butilfosforano, una combinación de azodicarboxilato de diisopropilo y trifenilfosfina. La cantidad del "activador del grupo hidroxilo" que se va a usar es generalmente de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (1).

- 40 Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes aromáticos, disolventes hidrocarburo alifáticos, disolventes éter, disolventes éster, disolventes amida. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada.

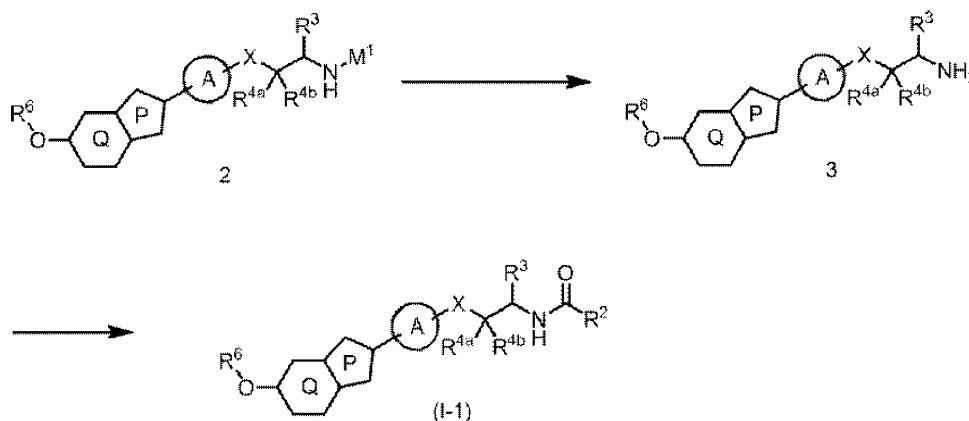
La temperatura de reacción es generalmente de $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$.

El tiempo de reacción es generalmente de 0,1 h a 100 h, preferiblemente de 0,1 h a 48 h.

El compuesto (I), en el que X es un átomo de azufre oxidado, que es un derivado de sulfona o un derivado sulfóxido, puede producirse sometiendo el compuesto (I), en el que X es un átomo de azufre, a una reacción de oxidación.

Esta reacción puede realizarse de acuerdo con el método descrito en Jikken Kagaku Kouza, 4ª Edición, vol. 20 (The Chemical Society of Japan ed.), páginas 276-278, 503, o un método análogo al mismo.

5 <Esquema de Reacción 2>



en el que M¹ es un grupo protector amino, y los demás símbolos son como se han definido anteriormente.

El compuesto (3) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (2) a una reacción de desprotección.

10 La reacción de desprotección puede realizarse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980).

El compuesto (I-1) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (3) a una reacción de acilación.

La "reacción de acilación" que se ha mencionado anteriormente incluye, por ejemplo, reacciones para la producción de derivados de amida, derivados de carbamato y derivados de urea.

15 La producción del "derivado de amida" se realiza de acuerdo con el siguiente "método que usa un ácido carboxílico que corresponde a R²CO y un agente de condensación deshidratante" o un "método que usa un derivado activo de un ácido carboxílico correspondiente a R²CO".

i) el método que usa un agente de condensación deshidratante

20 El método se realiza haciendo reaccionar el compuesto (3) con un ácido carboxílico que corresponde a R²CO en presencia de un agente de condensación deshidratante, en un disolvente inerte. Cuando sea necesario, la reacción puede realizarse en presencia de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) en una cantidad catalítica para dar 5 equivalentes con respecto al ácido carboxílico correspondiente a R²CO, una base en una cantidad catalítica para dar 5 equivalentes con respecto al ácido carboxílico correspondiente a R²CO.

La cantidad del "ácido carboxílico correspondiente a R²CO" que se ha mencionado anteriormente que se va a usar es generalmente de 0,5 a 5 equivalentes, preferiblemente de 0,8 a 1,5 equivalentes, con respecto al compuesto (3).

25 Los ejemplos del "agente de condensación deshidratante" que se ha mencionado anteriormente incluyen dicitohexilcarbodiimida (DCC), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC). Entre ellos, es preferible WSC. La cantidad del "agente de condensación deshidratante" que se va a usar es generalmente de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (3).

30 Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes nitrilo, disolventes amida, disolventes hidrocarburo halogenados, disolventes éter. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada. Entre ellos, son preferibles los disolventes amida.

Los ejemplos de la "base" que se ha mencionado anteriormente incluyen "aminas aromáticas", "aminas terciarias".

La temperatura de reacción es generalmente de -70 °C a 150 °C, preferiblemente de -20 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 0,1 h a 100 h, preferiblemente de 1 h a 48 h.

35 ii) el método que usa un derivado reactivo de un ácido carboxílico que corresponde a R²CO

El método se realiza haciendo reaccionar el compuesto (3) con 0,5 a 5 equivalentes (preferiblemente de 0,8 a 3

equivalentes) de un derivado reactivo de un ácido carboxílico que corresponde a R^2CO en un disolvente inerte. Cuando sea necesario, la reacción puede realizarse en presencia de una base en 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 3 equivalentes, con respecto al ácido carboxílico correspondiente a R^2CO .

5 Los ejemplos del "derivado reactivo del ácido carboxílico correspondiente a R^2CO " que se ha mencionado anteriormente incluyen haluros de ácido (por ejemplo, cloruros de ácido, bromuros de ácido), anhídridos de ácido mixtos (por ejemplo, anhídridos de ácido con un ácido alquil C_{1-6} -carboxílico, un ácido aril C_{6-10} -carboxílico, un alquilcarbonato C_{1-6} , etc.), ésteres activos (por ejemplo, ésteres con un fenol que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, HOBt, N-hidroxisuccinimida etc.), amidas activas (por ejemplo, amidas con imidazol, triazol, etc.).

10 Los ejemplos del "fenol que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes" que se ha mencionado anteriormente incluyen fenoles, tales como fenol, pentaclorofenol, pentafluorofenol, p-nitrofenol.

El "derivado reactivo del ácido carboxílico correspondiente a R^2CO " que se ha mencionado anteriormente es preferiblemente un anhídrido de ácido.

15 Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes éter, disolventes hidrocarburo halogenados, disolventes aromáticos, disolventes hidrocarburo alifáticos, disolventes nitrilo, disolventes amida, disolventes sulfóxidos. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada. Entre ellos, son preferibles piridina, acetonitrilo, THF, diclorometano, cloroformo.

Los ejemplos de la "base" que se ha mencionado anteriormente incluyen "aminas aromáticas", "aminas terciarias".

La temperatura de reacción es generalmente de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 40 h, preferiblemente de 30 min a 18 h.

20 La producción del "derivado de carbamato" que se ha mencionado anteriormente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (3) con 0,5 a 5 equivalentes (preferiblemente de 0,8 a 3 equivalentes) de un dicarbonato o cloroformiato correspondiente a R^2CO en un disolvente inerte. Cuando sea necesario, la reacción puede realizarse en presencia de una base en una cantidad catalítica para dar 5 equivalentes con respecto al dicarbonato o cloroformiato correspondiente a R^2CO .

25 Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes éter, disolventes hidrocarburo halogenados, disolventes aromáticos, disolventes hidrocarburo alifáticos, disolventes nitrilo, disolventes amida. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada. Entre ellos, son preferibles piridina, acetonitrilo, THF, DMF, diclorometano, cloroformo.

Los ejemplos de la "base" que se ha mencionado anteriormente incluyen "aminas aromáticas", "aminas terciarias".

30 La temperatura de reacción es generalmente de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 40 h, preferiblemente de 30 min a 18 h.

35 La producción del "derivado de urea" que se ha mencionado anteriormente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (3) con 0,5 a 5 equivalentes (preferiblemente de 0,8 a 3 equivalentes) de un isocianato o cloruro de carbamoilo correspondiente a R^2CO en un disolvente inerte. Cuando sea necesario, la reacción puede realizarse en presencia de una base en una cantidad catalítica para dar 5 equivalentes con respecto al isocianato o cloruro de carbamoilo correspondiente a R^2CO .

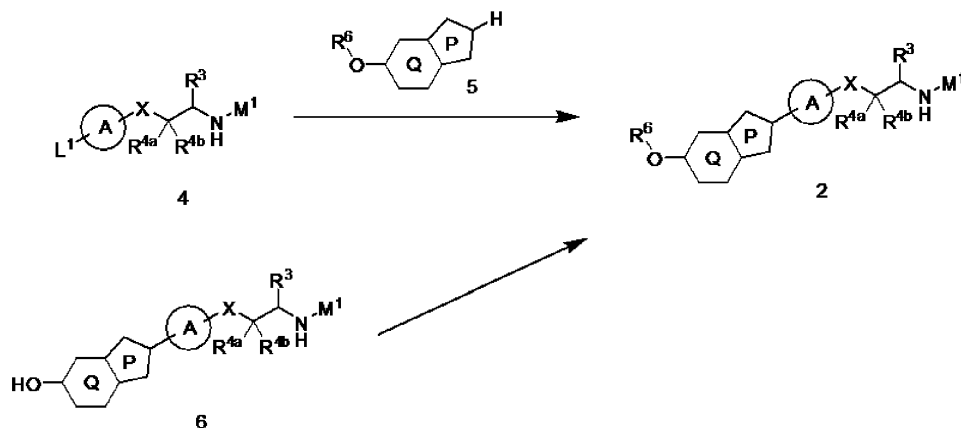
40 Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes éter, disolventes hidrocarburo halogenados, disolventes aromáticos, disolventes hidrocarburo alifáticos, disolventes nitrilo, disolventes amida. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada. Entre ellos, son preferibles piridina, acetonitrilo, THF, DMF, diclorometano, cloroformo.

Los ejemplos de la "base" que se ha mencionado anteriormente incluyen "aminas aromáticas", "aminas terciarias".

La temperatura de reacción es generalmente de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 40 h, preferiblemente de 30 min a 18 h.

<Esquema de Reacción 3>



en el que L¹ es un átomo de halógeno, y los demás símbolos son como se han definido anteriormente.

5 El compuesto (2) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (4) a una reacción de acoplamiento con el compuesto (5).

La "reacción de acoplamiento" que se ha mencionado anteriormente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (4) con el compuesto (5) en presencia de un catalizador metálico, un ligando y una base, en un disolvente inerte. Esta reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte.

10 La cantidad del compuesto (4) que se va a usar es generalmente de 0,5 a 5 equivalentes, preferiblemente de 0,8 a 1,5 equivalentes, con respecto al compuesto (5).

Los ejemplos del "catalizador de metal" que se ha mencionado anteriormente incluyen acetato de paladio (II), yoduro de cobre (I). La cantidad del "catalizador de metal" que se va a usar es generalmente de 0,001 a 100 equivalentes, preferiblemente de 0,01 a 10 equivalentes, con respecto al compuesto (5).

15 Los ejemplos del "ligando" que se ha mencionado anteriormente incluyen butildi-(1-adamantil)fosfina, (1R,2R)-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina. La cantidad del "ligando" que se va a usar es generalmente de 0,001 a 100 equivalentes, preferiblemente de 0,01 a 10 equivalentes, con respecto al compuesto (5).

Los ejemplos de la "base" que se ha mencionado anteriormente incluyen "sales básicas". Entre ellas, se prefieren fosfato tripotásico, carbonato de cesio. La cantidad de la "base" que se va a usar es generalmente de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (5).

20 Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes amida, disolventes aromáticos, disolventes hidrocarburo halogenados.

Los ejemplos del "gas inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen gas argón, gas nitrógeno.

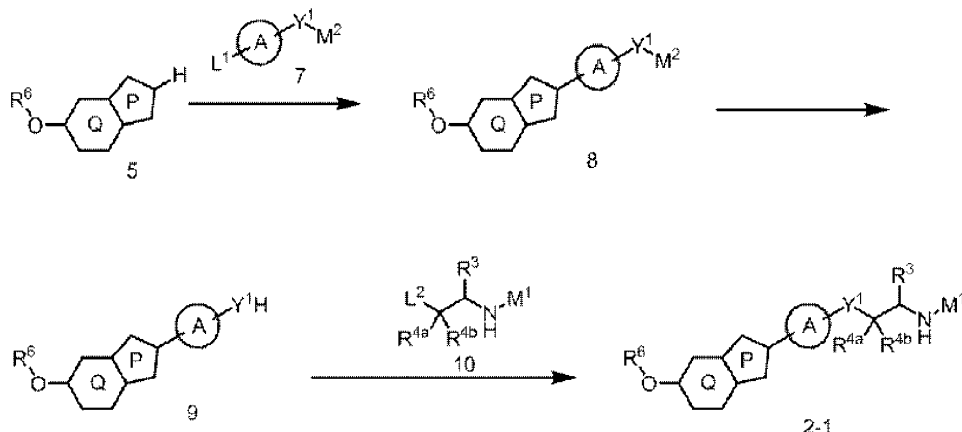
La temperatura de reacción es generalmente de -20 °C a 200 °C, preferiblemente de 0 °C a 150 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 40 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

25 El compuesto (2) también puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (6) a una reacción de alquilación.

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (I) en el Esquema de Reacción 1.

<Esquema de Reacción 4>



en el que L^2 es un grupo hidroxilo, un grupo sulfoniloxi o un átomo de halógeno, M^2 es un grupo protector hidroxilo, un grupo protector amino o un grupo protector sulfanilo, Y^1 es un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno sustituido con R^{5c} o un átomo de azufre, y los demás símbolos son como se han definido anteriormente.

El compuesto (8) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (5) a una reacción de acoplamiento con el compuesto (7).

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (2) a partir del compuesto (4) y el compuesto (5) en el Esquema de Reacción 3.

El compuesto (9) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (8) a una reacción de desprotección.

La reacción de desprotección puede realizarse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980).

El compuesto (2-1) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (9) a una reacción de acoplamiento con el compuesto (10).

Los ejemplos de la "reacción de acoplamiento" que se ha mencionado anteriormente incluyen un "método que emplea la reacción de Mitsunobu" en caso de que L^2 del compuesto (10) sea un grupo hidroxilo, un "método que usa una base" en caso de que L^2 del compuesto (10) sea un grupo sulfoniloxi o un átomo de halógeno.

El "método que emplea la reacción de Mitsunobu" puede realizarse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Tetrahedron Letters, páginas 769-770, 1980, o un método análogo al mismo.

Esta reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto (9) con el compuesto (10) en el que L^2 es un grupo hidroxilo en presencia de un activador del grupo hidroxilo, en un disolvente inerte.

La cantidad del compuesto (10) en el que L^2 es un grupo hidroxilo que se va a usar es generalmente de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (9).

Los ejemplos del "activador del grupo hidroxilo" que se ha mencionado anteriormente incluyen cianometilenotri-*n*-butilfosforano, una combinación de azodicarboxilato de diisopropilo y trifenilfosfina. La cantidad del "activador del grupo hidroxilo" que se va a usar es generalmente de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (9).

Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes aromáticos, disolventes hidrocarburo alifáticos, disolventes éter, disolventes éster, disolventes amida. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es generalmente de -70 °C a 150 °C, preferiblemente de -20 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 0,1 h a 100 h, preferiblemente de 0,1 h a 48 h.

El "método que usa una base" puede realizarse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Journal of the Chemical Society, páginas 1530-1534, 1937, o un método análogo al mismo.

Esta reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto (9) con el compuesto (10) en el que L^2 es un grupo sulfoniloxi o un átomo de halógeno en presencia de una base, en un disolvente inerte.

Los ejemplos de la "base" que se ha mencionado anteriormente incluyen "bases inorgánicas", "sales básicas", "aminas

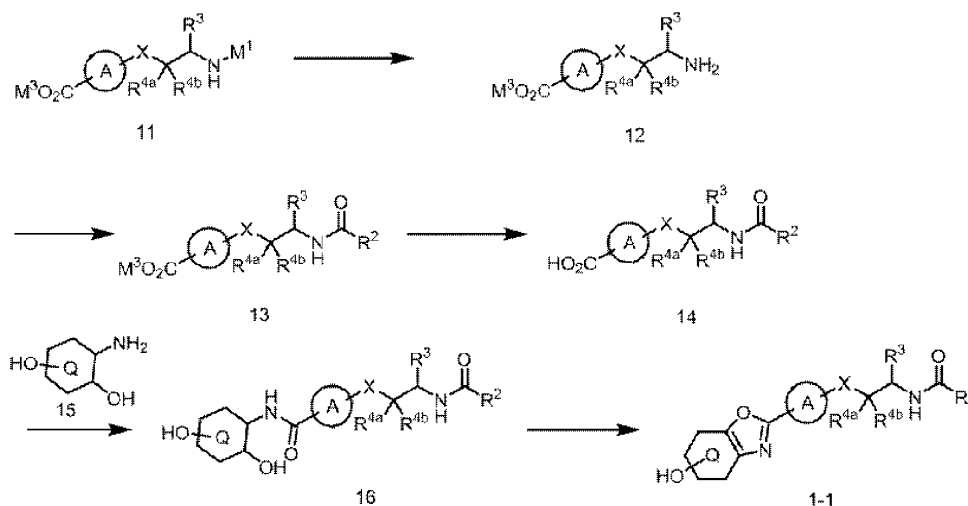
aromáticas", "aminas terciarias", "hidruros de un metal alcalino o metal alcalinotérreo", "metales alquilo", "arilos metálicos", "alcóxidos de metal". La cantidad de la "base" que se va a usar es generalmente de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (9).

Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes nitrilo, disolventes amida, disolventes hidrocarburo halogenados, disolventes éter. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada. Entre ellos, son preferibles THF, DMF.

La temperatura de reacción es generalmente de -100 °C a 150 °C, preferiblemente de 0 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 48 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

<Esquema de Reacción 5>



en el que M^3 es un grupo protector carboxi, y los demás símbolos son como se han definido anteriormente.

El compuesto (12) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (11) a una reacción de desprotección.

La reacción de desprotección puede realizarse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980).

El compuesto (13) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (12) a una reacción de acilación.

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (I-1) en el Esquema de Reacción 2.

El compuesto (14) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (13) a hidrólisis.

Esta reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto (13) con una base en un disolvente inerte.

Los ejemplos de la "base" que se ha mencionado anteriormente incluyen "bases inorgánicas". La cantidad de la "base" que se va a usar es generalmente de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (13).

Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes alcohol, disolventes éter, disolventes amida, disolventes hidrocarburo halogenados. Estos disolventes se usan preferiblemente en una mezcla con agua en una proporción apropiada. Entre ellos, se prefieren disolventes alcohol que contienen agua.

La temperatura de reacción es generalmente de -78 °C a 150 °C, preferiblemente de -20 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 100 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

El método de producción del compuesto (14) por la eliminación del grupo protector carboxi del compuesto (13) puede realizarse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980).

El compuesto (16) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (14) a una reacción de amidación con el compuesto (15).

La "reacción de amidación" que se ha mencionado anteriormente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (14)

con el compuesto (15) en presencia de un agente de condensación deshidratante, en un disolvente inerte. Cuando sea necesario, la reacción puede realizarse en presencia de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) en una cantidad catalítica para dar 5 equivalentes con respecto al compuesto (14), una base en una cantidad catalítica para dar 5 equivalentes con respecto al compuesto (14).

- 5 La cantidad del compuesto (15) que se va a usar es generalmente de 0,5 a 5 equivalentes, preferiblemente de 0,8 a 1,5 equivalentes, con respecto al compuesto (14).

- 10 Los ejemplos del "agente de condensación deshidratante" que se ha mencionado anteriormente incluyen diciclohexilcarbodiimida (DCC), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC), hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ilo)metilideno]-N-metilmetanaminio (HATU). Entre ellos, se prefiere HATU. La cantidad del "agente de condensación deshidratante" que se va a usar es generalmente de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (14).

Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes nitrilo, disolventes amida, disolventes hidrocarburo halogenados, disolventes éter. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada. Entre ellos, son preferibles los disolventes amida.

- 15 Los ejemplos de la "base" que se ha mencionado anteriormente incluyen "aminas aromáticas", "aminas terciarias".

La temperatura de reacción es generalmente de -70 °C a 150 °C, preferiblemente de -20 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 0,1 h a 100 h, preferiblemente de 1 h a 48 h.

El compuesto (1-1) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (16) a una reacción de ciclación.

- 20 La "reacción de ciclación" que se ha mencionado anteriormente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (16) en presencia de un activador, en un disolvente inerte.

Los ejemplos del "activador" que se ha mencionado anteriormente incluyen ácido p-toluenosulfónico, una combinación de azodicarboxilato de dietilo y trifenilfosfina, una combinación de hexacloroetano, trifenilfosfina y una base. La cantidad del "activador" que se va a usar es generalmente de 0,001 a 10 equivalentes, preferiblemente de 0,01 a 8 equivalentes, con respecto al compuesto (16).

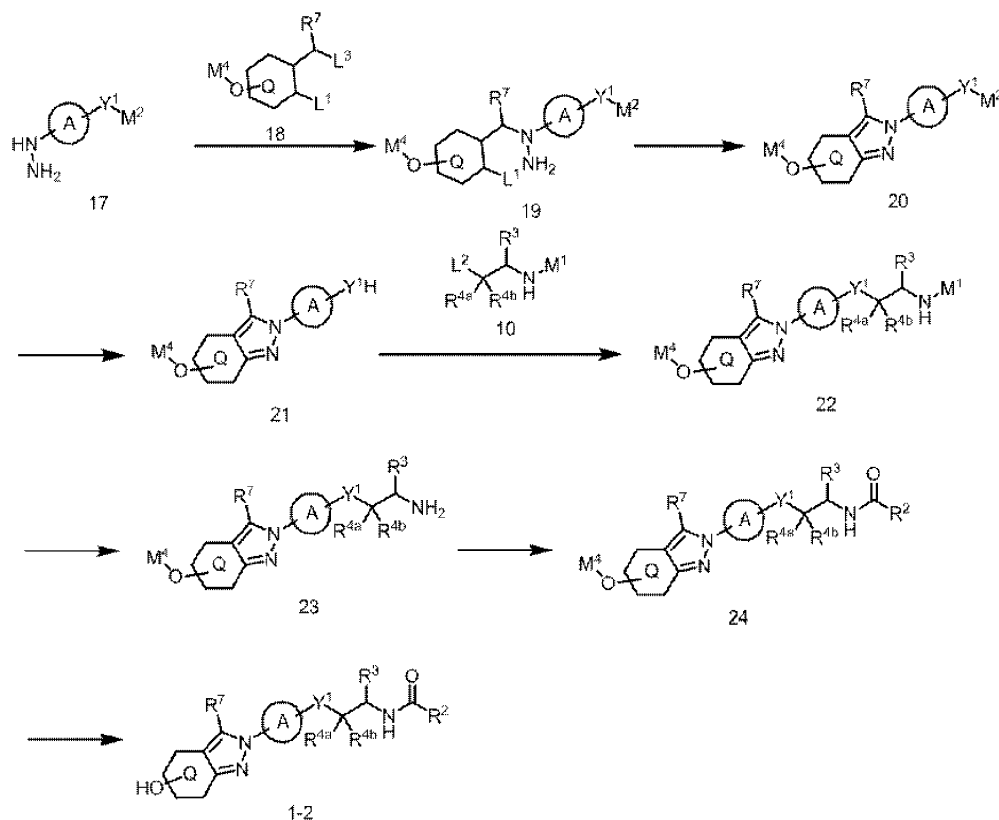
- 25 Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes aromáticos, disolventes hidrocarburo alifáticos, disolventes éter, disolventes éster, disolventes amida, disolventes nitrilo, disolventes hidrocarburo halogenados. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada.

Los ejemplos de la "base" que se ha mencionado anteriormente incluyen "aminas aromáticas", "aminas terciarias".

- 30 La temperatura de reacción es generalmente de -70 °C a 200 °C, preferiblemente de -20 °C a 150 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 0,1 h a 100 h, preferiblemente de 0,1 h a 40 h.

<Esquema de Reacción 6>



en el que L^3 es un átomo de halógeno o un grupo sulfoxilo, M^4 es un grupo protector hidroxilo, R^7 es un sustituyente, y los demás símbolos son como se han definido anteriormente.

- 5 El compuesto (19) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (17) a una reacción de acoplamiento con el compuesto (18).

La "reacción de acoplamiento" que se ha mencionado anteriormente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (17) con una base en un disolvente inerte para convertir el átomo de hidrógeno en un átomo de metal, y después haciendo reaccionar el compuesto resultante con el compuesto (18).

- 10 La cantidad del compuesto (18) que se va a usar es generalmente de 0,5 a 5 equivalentes, preferiblemente de 0,8 a 1,5 equivalentes, con respecto al compuesto (17).

Los ejemplos de la "base" que se ha mencionado anteriormente incluyen "alquilo metálicos", "amidas metálicas", "bases inorgánicas", "sales básicas", "arilos metálicos", "alcóxidos de metal". La cantidad de la "base" que se va a usar es generalmente de 1 a 10 equivalentes con respecto al compuesto (17).

- 15 Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes hidrocarburo aromáticos, disolventes aromáticos, disolventes éter. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es generalmente de $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $200\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente de $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$.

El tiempo de reacción es generalmente de 1 min a 48 h, preferiblemente de 5 min a 24 h.

- 20 El compuesto (20) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (19) a una reacción de ciclación.

La "reacción de ciclación" que se ha mencionado anteriormente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (19) en presencia de un catalizador metálico, un ligando y una base, en un disolvente inerte. Esta reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte.

- 25 Los ejemplos del "catalizador de metal" que se ha mencionado anteriormente incluyen acetato de paladio (II). La cantidad del "catalizador de metal" que se va a usar es generalmente de 0,001 a 100 equivalentes, preferiblemente de 0,01 a 10 equivalentes, con respecto al compuesto (19).

Los ejemplos del "ligando" que se ha mencionado anteriormente incluyen 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno. La cantidad

del "ligando" que se va a usar es generalmente de 0,001 a 100 equivalentes, preferiblemente de 0,01 a 10 equivalentes, con respecto al compuesto (19).

- 5 Los ejemplos de la "base" que se ha mencionado anteriormente incluyen "alcóxidos metálicos". Entre ellos, se prefiere terc-butóxido sódico. La cantidad de la "base" que se va a usar es generalmente de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (19).

Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes aromáticos, disolventes hidrocarburo halogenados. Entre ellos, se prefieren los disolventes aromáticos.

Los ejemplos del "gas inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen gas argón, gas nitrógeno.

La temperatura de reacción es generalmente de -20 °C a 200 °C, preferiblemente de 0 °C a 150 °C.

- 10 El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 40 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

El compuesto (21) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (20) a una reacción de desprotección.

La reacción de desprotección puede realizarse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980).

- 15 El compuesto (22) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (21) a una reacción de acoplamiento con el compuesto (10).

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (2-1) en el Esquema de Reacción 4.

El compuesto (23) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (22) a una reacción de desprotección.

- 20 La reacción de desprotección puede realizarse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980).

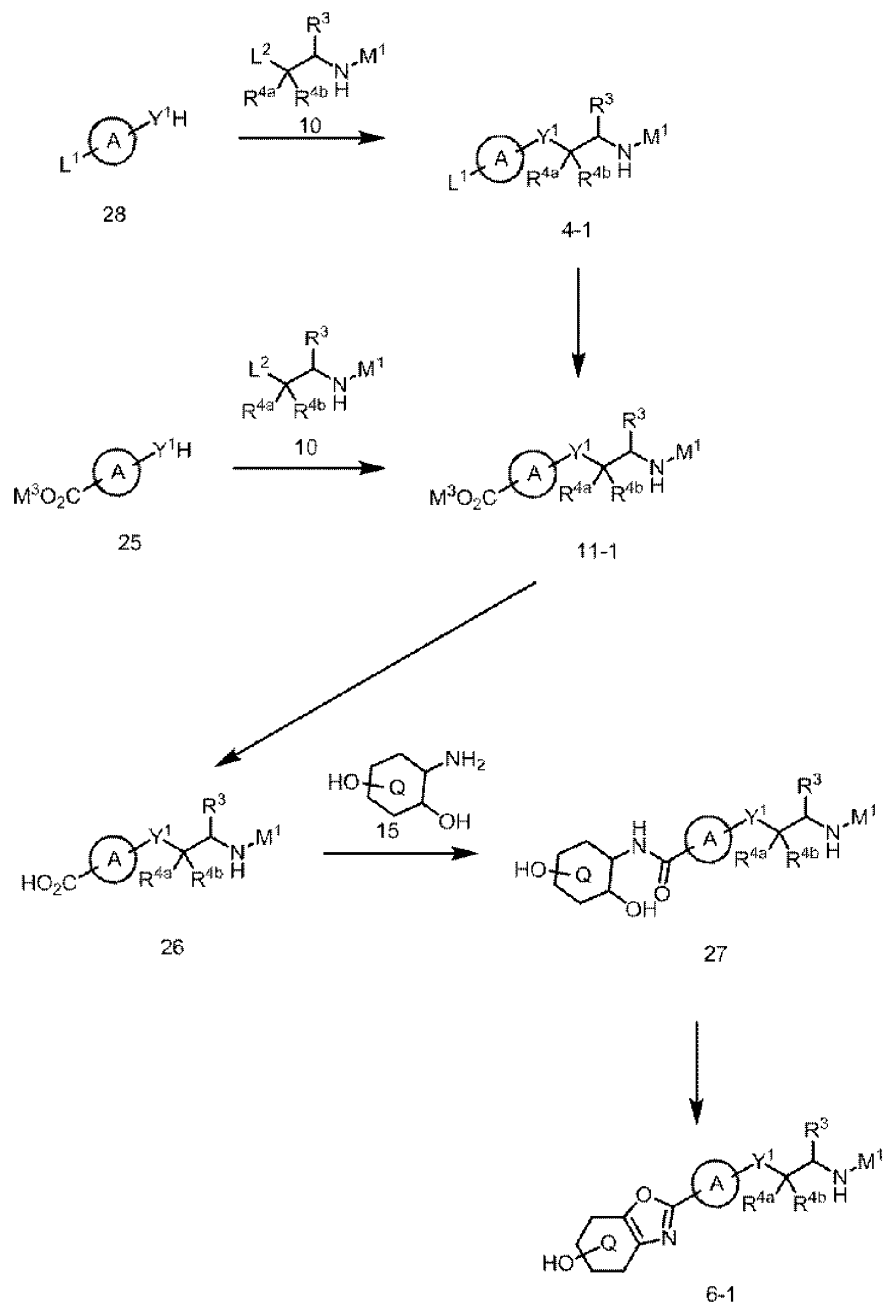
El compuesto (24) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (23) a una reacción de acilación.

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (I-1) en el Esquema de Reacción 2.

El compuesto (1-2) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (24) a una reacción de desprotección.

- 25 La reacción de desprotección puede realizarse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980).

<Esquema de Reacción 7>



en el que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

5 El compuesto (4-1) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (28) a una reacción de acoplamiento con el compuesto (10).

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (2-1) en el Esquema de Reacción 4.

El compuesto (11-1) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (25) a una reacción de acoplamiento con el compuesto (10).

10 Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (2-1) en el Esquema de Reacción 4.

El compuesto (11-1) también puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (4-1) a una reacción de inserción de monóxido de carbono.

La "reacción de inserción de monóxido de carbono" que se ha mencionado anteriormente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (4-1) con un hidróxido correspondiente a M^3 en presencia de un catalizador metálico y una fuente de monóxido de carbono, en un disolvente inerte. Cuando sea necesario, puede usarse un ligando y una base.

- 5 Los ejemplos del "hidróxido correspondiente a M^3 " que se ha mencionado anteriormente incluyen alcoholes alquilo opcionalmente sustituidos y alcoholes cicloalquilo opcionalmente sustituidos. La cantidad del "hidróxido correspondiente a M^3 " que se va a usar es generalmente 1 equivalente con respecto al compuesto (4-1) para una cantidad de disolvente.

- 10 Los ejemplos del "catalizador de metal" que se ha mencionado anteriormente incluyen complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) y diclorometano. La cantidad del "catalizador de metal" que se va a usar es generalmente de 0,001 a 100 equivalentes, preferiblemente de 0,01 a 10 equivalentes, con respecto al compuesto (4-1).

Los ejemplos del "ligando" que se ha mencionado anteriormente incluyen 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno. La cantidad del "ligando" que se va a usar es generalmente de 0,001 a 100 equivalentes, preferiblemente de 0,01 a 10 equivalentes, con respecto al compuesto (4-1).

- 15 Los ejemplos de la "fuente de monóxido de carbono" que se ha mencionado anteriormente incluyen gas monóxido de carbono.

Los ejemplos de la "base" que se ha mencionado anteriormente incluyen "aminas aromáticas", "aminas terciarias". La cantidad de la "base" que se va a usar es generalmente de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (4-1).

- 20 Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes de alcohol, disolventes amida, disolventes aromáticos, disolventes hidrocarburo halogenados, disolventes éter. Entre ellos, son preferibles los disolventes de alcohol correspondientes a M^3 . Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es generalmente de -20 °C a 200 °C, preferiblemente de 0 °C a 150 °C.

- 25 El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 40 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

El compuesto (26) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (11-1) a hidrólisis.

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (14) en el Esquema de Reacción 5.

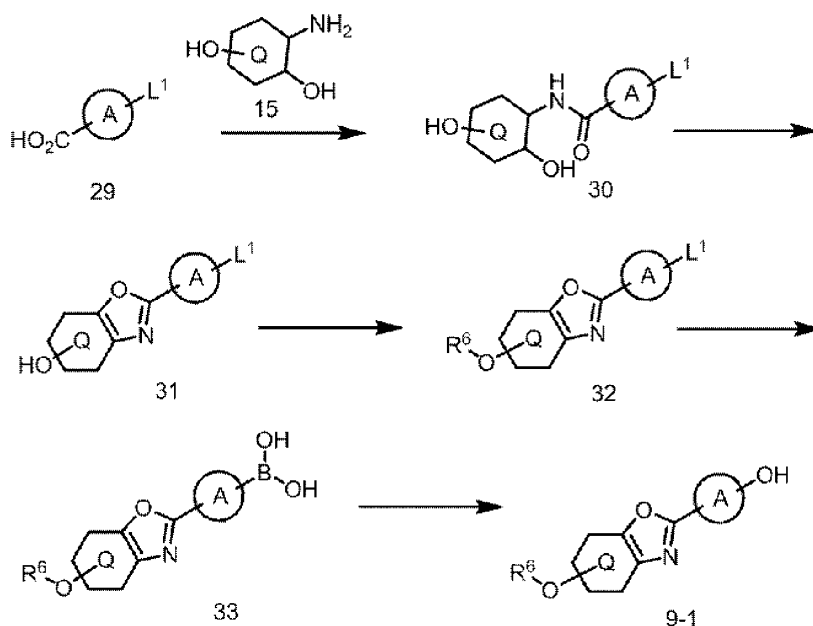
- 30 El compuesto (27) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (26) a una reacción de amidación con el compuesto (15).

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (16) en el Esquema de Reacción 5.

El compuesto (6-1) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (27) a una reacción de ciclación.

- 35 Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (1-1) en el Esquema de Reacción 5.

<Esquema de Reacción 8>



en el que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

5 El compuesto (30) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (29) a una reacción de amidación con el compuesto (15).

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (16) en el Esquema de Reacción 5.

El compuesto (31) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (30) a una reacción de ciclación.

10 Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (1-1) en el Esquema de Reacción 5.

El compuesto (32) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (31) a una reacción de alquilación.

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (I) en el Esquema de Reacción 1.

El compuesto (33) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (32) a una reacción de boración.

15 La "reacción de boración" que se ha mencionado anteriormente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (32) con un alquilo metálico en un disolvente inerte para convertir el átomo de halógeno en un átomo de metal, y después haciendo reaccionar el compuesto resultante con un compuesto de boro orgánico.

20 Los ejemplos del "alquilo metálico" que se ha mencionado anteriormente incluyen alquil-litios, haluros de alquilmagnesio. La cantidad del "alquilo metálico" que se va a usar es generalmente de 1 a 10 equivalentes con respecto al compuesto (32).

Los ejemplos del "compuesto de boro orgánico" que se ha mencionado anteriormente incluyen trialcoxiborano. La cantidad del "compuesto de boro orgánico" que se va a usar es generalmente de 1 a 10 equivalentes con respecto al compuesto (32).

25 Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes hidrocarburo aromáticos, disolventes aromáticos, disolventes éter. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es generalmente de -100 °C a 200 °C, preferiblemente de -100 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 1 min a 48 h, preferiblemente de 5 min a 24 h.

El compuesto (9-1) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (33) a una reacción de oxidación.

30 La "reacción de oxidación" que se ha mencionado anteriormente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (33) con un oxidante en un disolvente inerte. Cuando sea necesario, puede usarse una base.

Los ejemplos del "oxidante" que se ha mencionado anteriormente incluyen oxígeno, peróxido de hidrógeno, peróxidos orgánicos (por ejemplo, ácido m-cloroperbenzoico), peróxidos inorgánicos (por ejemplo, perborato sódico). La cantidad del "oxidante" que se va a usar es generalmente de 1 a 10 equivalentes con respecto al compuesto (33).

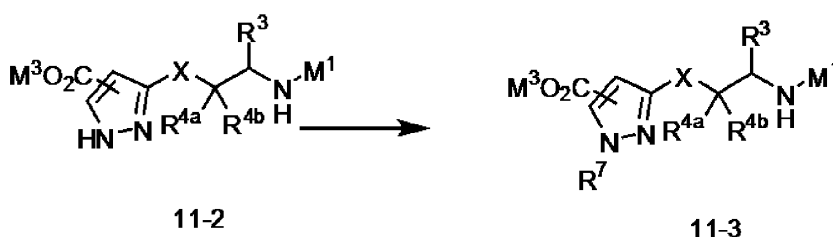
- 5 Los ejemplos de la "base" que se ha mencionado anteriormente incluyen "bases inorgánicas". La cantidad de la "base" que se va a usar es generalmente de 1 a 100 equivalentes, preferiblemente de 1 a 50 equivalentes, con respecto al compuesto (33).

Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen agua, disolventes hidrocarburo aromáticos, disolventes aromáticos, disolventes éter. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada.

- 10 La temperatura de reacción es generalmente de -100 °C a 200 °C, preferiblemente de -100 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 1 min a 48 h, preferiblemente de 5 min a 24 h.

<Esquema de Reacción 9>



en el que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

- 15 El compuesto (11-3) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (11-2) a una reacción de sustitución.

Esta reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto (11-2) con un haluro correspondiente a R⁷ en presencia de una base, en un disolvente inerte.

- 20 Los ejemplos del "haluro correspondiente a R⁷" que se ha mencionado anteriormente incluyen haluros de alquilo opcionalmente sustituidos, haluros de cicloalquilo opcionalmente sustituidos, haluros de cicloalquilalquilo opcionalmente sustituidos y haluros de aralquilo opcionalmente sustituidos. La cantidad del "haluro correspondiente a R⁷" que se va a usar es generalmente de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (11-2).

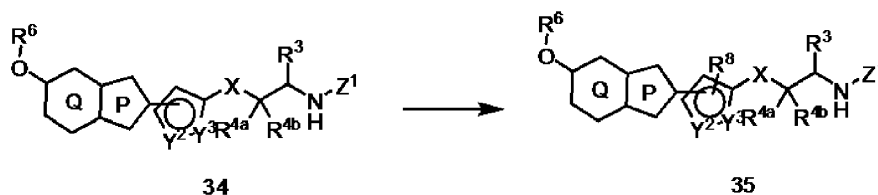
- 25 Los ejemplos de la "base" que se ha mencionado anteriormente incluyen "bases inorgánicas", "sales básicas", "aminas aromáticas", "aminas terciarias", "hidruros de un metal alcalino o metal alcalinotérreo", "metales alquilo", "arilos metálicos", "alcóxidos de metal". La cantidad de la "base" que se va a usar es generalmente de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (11-2).

Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes nitrilo, disolventes amida, disolventes hidrocarburo halogenados, disolventes éter. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada. Entre ellos, son preferibles THF, DMF.

- 30 La temperatura de reacción es generalmente de -100 °C a 150 °C, preferiblemente de 0 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 48 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

<Esquema de Reacción 10>



- 35 en el que R⁸ es un sustituyente, Y² es un átomo de nitrógeno cuando Y³ es un átomo de oxígeno, Y² es un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno cuando Y³ es un átomo de nitrógeno, el nitrógeno está opcionalmente sustituido con R⁷, Z¹ es M¹ o R¹, y los demás símbolos son como se han definido anteriormente.

El compuesto (35) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (34) a una reacción de sustitución.

La "reacción de sustitución" que se ha mencionado anteriormente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (34) con un alquilo metálico en un disolvente inerte para convertir el átomo de hidrógeno en un átomo de metal, y después haciendo reaccionar el compuesto resultante con, por ejemplo, un agente de halogenación o haluro.

Los ejemplos del "alquilo metálico" que se ha mencionado anteriormente incluyen alquil-litios, haluros de alquil magnesio. La cantidad del "alquilo metálico" que se va a usar es generalmente de 1 a 10 equivalentes con respecto al compuesto (34).

Los ejemplos del "agente de halogenación" que se ha mencionado anteriormente incluyen N-fluoro-N-(fenilsulfonyl)bencenosulfonamida, bromo, yodo. La cantidad del "agente de halogenación" que se va a usar es generalmente de 2 a 10 equivalentes con respecto al compuesto (34).

Los ejemplos del "haluro" que se ha mencionado anteriormente incluyen haluros de alquilo opcionalmente sustituidos, haluros de cicloalquilo opcionalmente sustituidos, haluros de cicloalquilalquilo opcionalmente sustituidos y haluros de aralquilo opcionalmente sustituidos. La cantidad del "haluro" que se va a usar es generalmente de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (34).

Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes hidrocarburo aromáticos, disolventes aromáticos, disolventes éter. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es generalmente de -100 °C a 200 °C, preferiblemente de -100 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 1 min a 48 h, preferiblemente de 5 min a 24 h.

La "reacción de sustitución" que se ha mencionado anteriormente también se realiza haciendo reaccionar el compuesto (34) con un agente de halogenación en un disolvente inerte.

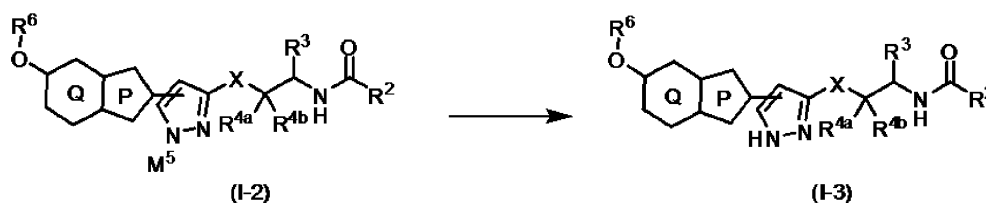
Los ejemplos del "agente de halogenación" que se ha mencionado anteriormente incluyen 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano ditetrafluoroborato, bromo, yodo. La cantidad del "agente de halogenación" que se va a usar es generalmente de 2 a 20 equivalentes con respecto al compuesto (34).

Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes nitrilo, disolventes hidrocarburo aromáticos, disolventes aromáticos, disolventes éter. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es generalmente de -100 °C a 200 °C, preferiblemente de -100 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 1 min a 48 h, preferiblemente de 5 min a 24 h.

<Esquema de Reacción 11>



en el que M^5 es un grupo protector tal como un grupo aralquilo, un grupo tetrahidropiraniolo, y los demás símbolos son como se han definido anteriormente.

El compuesto (I-3) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (I-2) a una reacción de desprotección.

La "reacción de desprotección" que se ha mencionado anteriormente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (I-2) en presencia de un catalizador de metal y una fuente de hidrógeno, en un disolvente inerte. Cuando sea necesario, la reacción puede realizarse en presencia de un ácido orgánico en una cantidad catalítica para dar una cantidad de disolvente, o cloruro de hidrógeno en 1 a 50 equivalentes con respecto al compuesto (I-2).

Los ejemplos del "catalizador de metal" que se ha mencionado anteriormente incluyen paladio-carbono, negro de paladio, cloruro de paladio, hidróxido de paladio, rodio-carbono, óxido de platino, negro de platino, platino-paladio, níquel Raney, cobalto Raney. La cantidad del "catalizador de metal" que se va a usar es generalmente de 0,001 a 1000 equivalentes, preferiblemente de 0,01 a 100 equivalentes, con respecto al compuesto (I-2).

Los ejemplos de la "fuente de hidrógeno" que se ha mencionado anteriormente incluyen gas hidrógeno.

Los ejemplos del "ácido orgánico" que se ha mencionado anteriormente incluyen ácido acético.

Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes alcohol, disolventes nitrilo, disolventes aromáticos, disolventes hidrocarburo alifáticos, disolventes éter, disolventes amida, disolventes hidrocarburo halogenados. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada.

- 5 La temperatura de reacción es generalmente de -70 °C a 150 °C, preferiblemente de -20 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 0,1 h a 100 h, preferiblemente de 0,1 h a 40 h.

La "reacción de desprotección" que se ha mencionado anteriormente también se realiza haciendo reaccionar el compuesto (I-2) en presencia de un ácido, en un disolvente inerte.

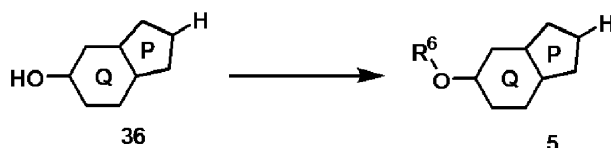
- 10 Los ejemplos del "ácido" que se ha mencionado anteriormente incluyen ácido clorhídrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético. La cantidad del "ácido" que se va a usar es una cantidad catalítica con respecto a una cantidad de disolvente.

Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes alcohol, disolventes éter, disolventes hidrocarburo halogenados, disolventes éster. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla con agua en una proporción apropiada.

- 15 La temperatura de reacción es generalmente de -70 °C a 150 °C, preferiblemente de -20 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 0,1 h a 100 h, preferiblemente de 0,1 h a 40 h.

<Esquema de Reacción 12>

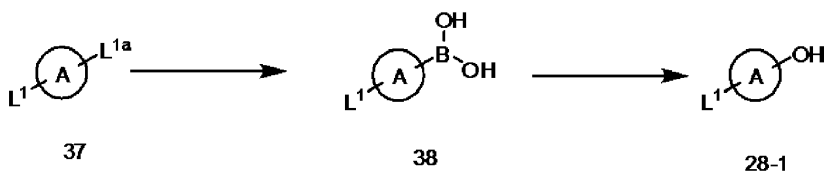


en el que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

- 20 El compuesto (5) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (36) a una reacción de alquilación.

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (I) en el Esquema de Reacción 1.

<Esquema de Reacción 13>



- 25 en el que L^{1a} es un átomo de halógeno, y los demás símbolos son como se han definido anteriormente.

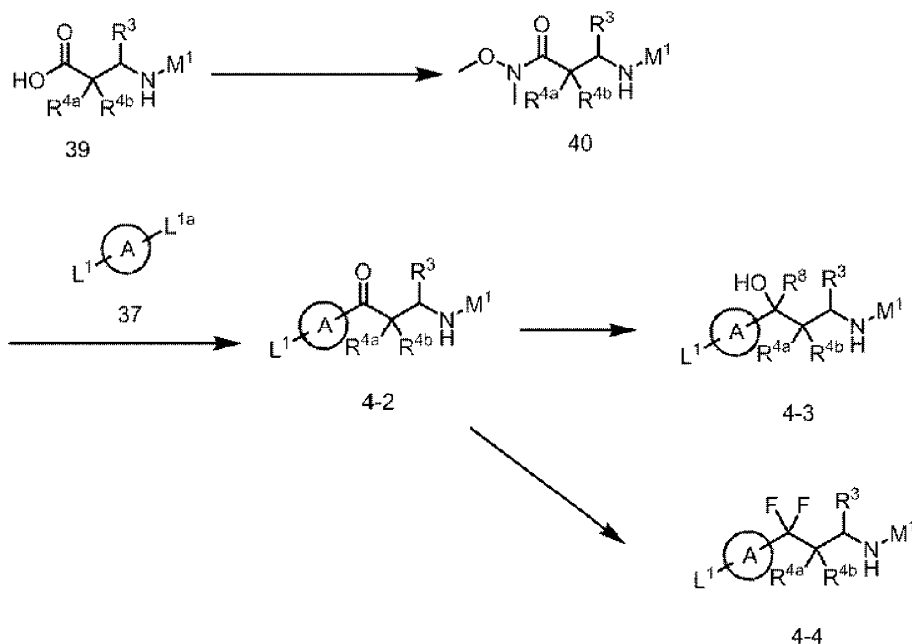
El compuesto (38) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (37) a una reacción de boración.

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (33) en el Esquema de Reacción 8.

El compuesto (28-1) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (38) a una reacción de oxidación.

- 30 Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (9-1) en el Esquema de Reacción 8.

<Esquema de Reacción 14>



en el que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

El compuesto (40) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (39) a una reacción de amidación con N,O-dimetilhidroxilamina.

La "reacción de amidación" que se ha mencionado anteriormente se realiza de la misma manera que en el método de producción del "derivado de amida" que se describe como uno de los métodos de producción del compuesto (I-1) en el Esquema de Reacción 2.

El compuesto (4-2) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (40) a una reacción de acoplamiento con el compuesto (37).

Esta reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto (37) con un alquilo metálico en un disolvente inerte para convertir el átomo de halógeno en un átomo de metal, y después haciendo reaccionar el compuesto resultante con el compuesto (40).

Los ejemplos del "alquilo metálico" que se ha mencionado anteriormente incluyen alquil-litios, haluros de alquilmagnesio. La cantidad del "alquilo metálico" que se va a usar es generalmente de 1 a 10 equivalentes con respecto al compuesto (37).

Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes hidrocarburo aromáticos, disolventes aromáticos, disolventes éter. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es generalmente de -100 °C a 200 °C, preferiblemente de -100 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 1 min a 48 h, preferiblemente de 5 min a 24 h.

El compuesto (4-3) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (4-2) con un reactivo de metal orgánico correspondiente a R⁸ en un disolvente inerte.

Los ejemplos del "reactivo de metal orgánico correspondiente a R⁸" que se ha mencionado anteriormente incluyen reactivos orgánicos de Grignard (por ejemplo, bromuro de metilmagnesio, cloruro de metilmagnesio), reactivos de organo-litio (por ejemplo, metil-litio). La cantidad del "reactivo de metal orgánico correspondiente a R⁸" que se va a usar es generalmente de 1 a 20 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (4-2).

Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes aromáticos, disolventes hidrocarburo alifáticos, disolventes éter, disolventes amida, disolventes hidrocarburo halogenados. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada. Entre ellos, se prefiere THF.

La temperatura de reacción es generalmente de -78 °C a 150 °C, preferiblemente de -20 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 48 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

El compuesto (4-4) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (4-2) a una reacción de fluoración.

Esta reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto (4-2) con un agente de fluoración en un disolvente inerte.

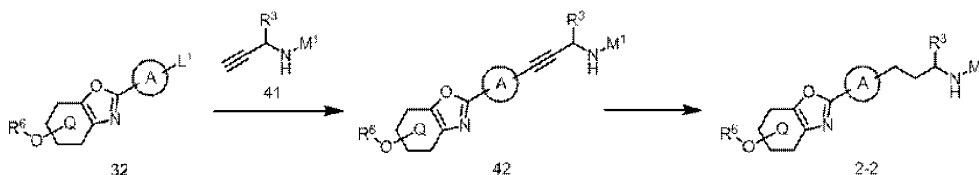
- 5 Los ejemplos del "agente de fluoración" que se ha mencionado anteriormente incluyen trifluoruro de (dietilamino)azufre. La cantidad del "agente de fluoración" que se va a usar es generalmente de 2 a 10 equivalentes con respecto al compuesto (4-2).

Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes hidrocarburo aromáticos, disolventes aromáticos, disolventes éter, disolventes nitrilo, disolventes hidrocarburo halogenados. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada.

- 10 La temperatura de reacción es generalmente de -100 °C a 200 °C, preferiblemente de -100 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 1 min a 48 h, preferiblemente de 5 min a 24 h.

<Esquema de Reacción 15>



en el que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

- 15 El compuesto (42) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (32) a la reacción de acoplamiento de Sonogashira con el compuesto (41).

La "reacción de acoplamiento de Sonogashira" que se ha mencionado anteriormente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (32) con el compuesto (41) en presencia de un catalizador metálico y una base, en un disolvente inerte. Esta reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte.

- 20 La cantidad del compuesto (41) que se va a usar es generalmente de 0,5 a 5 equivalentes, preferiblemente de 0,8 a 2 equivalentes, con respecto al compuesto (32).

- 25 Los ejemplos del "catalizador de metal" que se ha mencionado anteriormente incluyen una combinación de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) y yoduro de cobre (I). La cantidad del "catalizador de metal" que se va a usar es generalmente de 0,001 a 100 equivalentes, preferiblemente de 0,01 a 10 equivalentes, con respecto al compuesto (32).

Los ejemplos de la "base" que se ha mencionado anteriormente incluyen "aminas aromáticas", "aminas terciarias". La cantidad de la "base" que se va a usar es generalmente de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (32).

- 30 Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes amida, disolventes aromáticos, disolventes hidrocarburo halogenados.

Los ejemplos del "gas inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen gas argón, gas nitrógeno.

La temperatura de reacción es generalmente de -20 °C a 200 °C, preferiblemente de 0 °C a 150 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 40 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

El compuesto (2-2) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (42) a una reacción de reducción.

- 35 Esta reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto (42) en presencia de un catalizador de metal y una fuente de hidrógeno, en un disolvente inerte. Cuando sea necesario, la reacción puede realizarse en presencia de un ácido orgánico en una cantidad catalítica para dar una cantidad de disolvente, o cloruro de hidrógeno en 1 a 50 equivalentes con respecto al compuesto (42).

- 40 Los ejemplos del "catalizador de metal" que se ha mencionado anteriormente incluyen paladio-carbono, negro de paladio, cloruro de paladio, hidróxido de paladio, rodio-carbono, óxido de platino, negro de platino, platino-paladio, níquel Raney, cobalto Raney. La cantidad del "catalizador de metal" que se va a usar es generalmente de 0,001 a 1000 equivalentes, preferiblemente de 0,01 a 100 equivalentes, con respecto al compuesto (42).

Los ejemplos de la "fuente de hidrógeno" que se ha mencionado anteriormente incluyen gas hidrógeno.

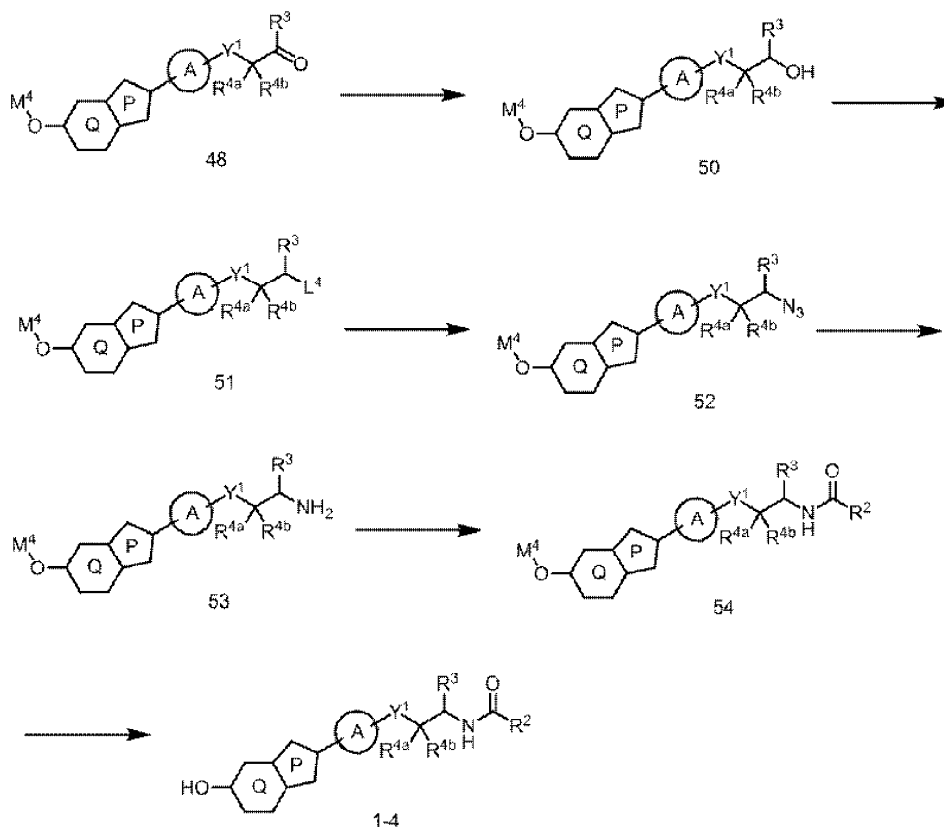
Los ejemplos del "ácido orgánico" que se ha mencionado anteriormente incluyen ácido acético.

Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes alcohol, disolventes nitrilo, disolventes aromáticos, disolventes hidrocarburo alifáticos, disolventes éter, disolventes amida, disolventes hidrocarburo halogenados. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es generalmente de -70 °C a 150 °C, preferiblemente de -20 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 0,1 h a 100 h, preferiblemente de 0,1 h a 40 h.

<Esquema de Reacción 17>



10 en el que L⁴ es un grupo sulfoniloxi, y los demás símbolos son como se han definido anteriormente.

El compuesto (50) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (48) a una reacción de reducción.

Esta reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto (48) con un agente reductor en un disolvente inerte.

15 Los ejemplos del "agente reductor" que se ha mencionado anteriormente incluyen compuestos hidrógeno de metal (por ejemplo, hidruro de diisobutilaluminio), compuestos de complejos de hidruro de metal (por ejemplo, borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, hidruro de litio y aluminio, hidruro sódico y aluminio, hidruro sódico y bis(2-metoxietoxi)aluminio). La cantidad del "agente reductor" que se va a usar es generalmente de 0,1 a 20 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (48).

20 Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes alcohol, disolventes aromáticos, disolventes hidrocarburo alifáticos, disolventes éter, disolventes amida, disolventes hidrocarburo halogenados. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada. Entre ellos, son preferibles THF, etanol, metanol.

La temperatura de reacción es generalmente de -78 °C a 150 °C, preferiblemente de -20 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 48 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

25 El compuesto (51) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el grupo hidroxilo del compuesto (50) a una reacción de sulfonilación.

Esta reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto (50) con un agente de sulfonilación en presencia de una

base, en un disolvente inerte.

Los ejemplos del "agente de sulfonilación" que se ha mencionado anteriormente incluyen cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo. La cantidad del "agente de sulfonilación" que se va a usar es generalmente de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 1,5 equivalentes, con respecto al compuesto (50).

- 5 Los ejemplos de la "base" que se ha mencionado anteriormente incluyen "aminas aromáticas", se prefieren "aminas terciarias". La cantidad de la "base" que se va a usar es generalmente de 1 a 20 equivalentes, preferiblemente de 1 a 10 equivalentes, con respecto al compuesto (50).

- 10 Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes aromáticos, disolventes hidrocarburo alifáticos, disolventes éter, disolventes éster, disolventes amida. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es generalmente de -70 °C a 150 °C, preferiblemente de -20 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 0,1 h a 100 h, preferiblemente de 0,1 h a 48 h.

El compuesto (52) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (51) a una reacción de azidación.

Esta reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto (51) con un agente de azidación en un disolvente inerte.

- 15 Los ejemplos del "agente de azidación" que se ha mencionado anteriormente incluyen azida sódica, azida de litio, trimetilsilil azida. La cantidad del "agente de azidación" que se va a usar es generalmente de 1 a 20 equivalentes, preferiblemente de 1 a 10 equivalentes, con respecto al compuesto (51).

- 20 Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes éter, disolventes amida, disolventes sulfóxido. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es generalmente de -70 °C a 200 °C, preferiblemente de 0 °C a 150 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 0,1 h a 100 h, preferiblemente de 0,1 h a 48 h.

El compuesto (53) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (52) a una reacción de reducción.

- 25 Esta reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto (52) en presencia de un catalizador de metal y una fuente de hidrógeno, en un disolvente inerte.

Los ejemplos del "catalizador de metal" que se ha mencionado anteriormente incluyen paladio-carbono, negro de paladio, cloruro de paladio, hidróxido de paladio, óxido de platino, negro de platino, níquel Raney, cobalto Raney. La cantidad del "catalizador de metal" que se va a usar es generalmente de 0,001 a 100 equivalentes, preferiblemente de 0,01 a 10 equivalentes, con respecto al compuesto (52).

- 30 Los ejemplos de la "fuente de hidrógeno" que se ha mencionado anteriormente incluyen gas hidrógeno, ácido fórmico, sal amina del ácido fórmico, fosfinatos, hidrazina.

Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes alcohol, disolventes éster, disolventes éter, disolventes amida, disolventes hidrocarburo halogenados. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla con agua en una proporción apropiada. Entre ellos, se prefiere un disolvente alcohol.

- 35 La temperatura de reacción es generalmente de -70 °C a 150 °C, preferiblemente de -20 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 0,1 a 100 h, preferiblemente de 0,1 a 48 h.

Esta reacción también puede realizarse haciendo reaccionar el compuesto (52) con trifenilfosfina y agua en un disolvente inerte.

- 40 Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes aromáticos, disolventes hidrocarburo alifáticos, disolventes éter, disolventes amida, disolventes sulfóxido, disolventes hidrocarburo halogenados. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla con agua en una proporción apropiada. Entre ellos, se prefieren los disolventes éter.

La temperatura de reacción es generalmente de -70 °C a 150 °C, preferiblemente de -20 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 0,1 a 100 h, preferiblemente de 0,1 a 40 h.

- 45 El compuesto (54) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (53) a una reacción de acilación.

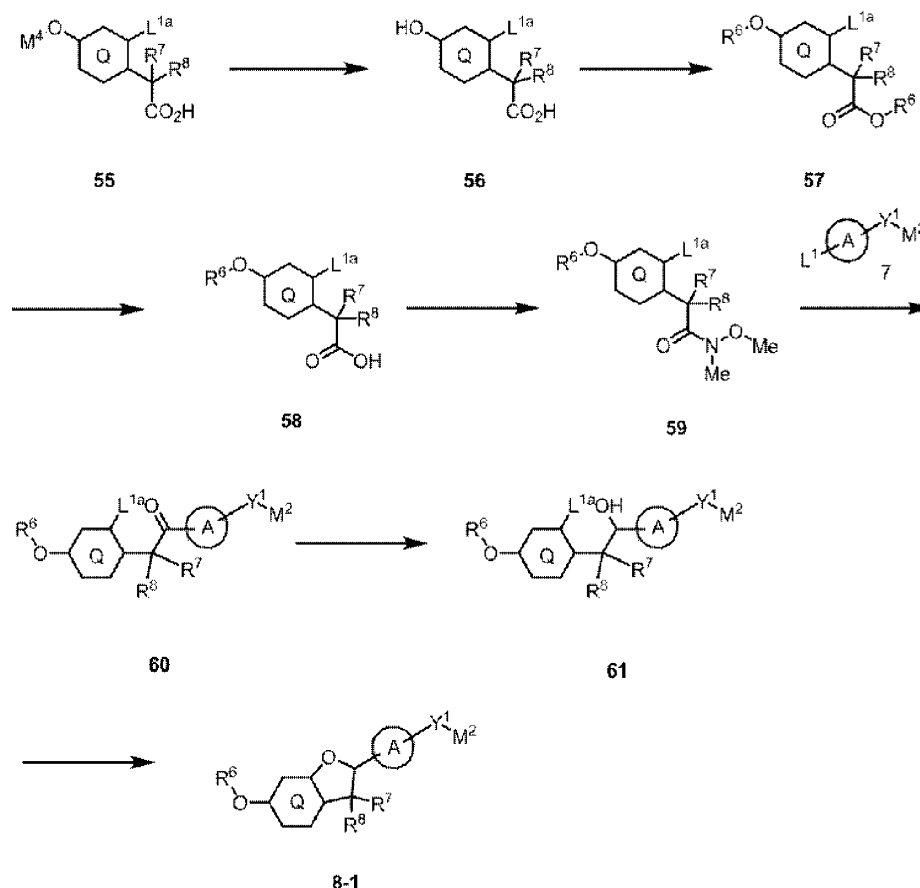
Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (I-1) en el Esquema de

Reacción 2.

El compuesto (1-4) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (54) a una reacción de desprotección.

La reacción de desprotección puede realizarse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980).

5 <Esquema de Reacción 18>



en el que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

El compuesto (56) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (55) a una reacción de desprotección.

La reacción de desprotección puede realizarse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980).

El compuesto (57) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (56) a una reacción de alquilación.

Los ejemplos de la reacción de alquilación incluyen el siguiente "método que usa una base y un haluro de alquilo o sulfonato que corresponde a R^6 ".

El "método que usa una base y un haluro de alquilo o sulfonato que corresponde a R^6 " puede realizarse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Journal of the Chemical Society, páginas 1530-1534, 1937, o un método análogo al mismo.

Esta reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto (56) con un haluro de alquilo o sulfonato correspondiente a R^6 en presencia de una base, en un disolvente inerte.

Los ejemplos del "haluro de alquilo correspondiente a R^6 " que se ha mencionado anteriormente incluyen haluros de alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituidos y haluros cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituidos. La cantidad del "haluro de alquilo que corresponde a R^6 " que se va a usar es generalmente de 2 a 10 equivalentes, preferiblemente de 2 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (56).

Los ejemplos del "sulfonato correspondiente a R^6 " que se ha mencionado anteriormente incluyen ésteres de alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituidos de ácido sulfónico, y ésteres de cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido de ácido

sulfónico. Los ejemplos del "ácido sulfónico" incluyen ácido metilsulfónico, ácido p-metilfenilsulfónico, ácido trifluorometilsulfónico. La cantidad del "sulfonato correspondiente a R⁶" que se va a usar es generalmente de 2 a 10 equivalentes, preferiblemente de 2 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (56).

- 5 Los ejemplos de la "base" que se ha mencionado anteriormente incluyen "bases inorgánicas", "sales básicas", "aminas aromáticas", "hidruros de un metal alcalino o metal alcalinotérreo", "metales alquilo", "arilos metálicos", "alcóxidos de metal". La cantidad de la "base" que se va a usar es generalmente de 2 a 10 equivalentes, preferiblemente de 2 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (56).

- 10 Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes nitrilo, disolventes amida, disolventes hidrocarburo halogenados, disolventes éter. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada. Entre ellos, son preferibles THF, DMF.

La temperatura de reacción es generalmente de -100 °C a 150 °C, preferiblemente de 0 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 48 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

El compuesto (58) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (57) a hidrólisis.

Esta reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto (57) con una base en un disolvente inerte.

- 15 Los ejemplos de la "base" que se ha mencionado anteriormente incluyen "bases inorgánicas". La cantidad de la "base" que se va a usar es generalmente de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 1,5 equivalentes, con respecto al compuesto (57).

- 20 Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes alcohol, disolventes éter, disolventes amida, disolventes hidrocarburo halogenados. Estos disolventes se usan preferiblemente en una mezcla con agua en una proporción apropiada. Entre ellos, se prefieren disolventes alcohol que contienen agua.

La temperatura de reacción es generalmente de -78 °C a 150 °C, preferiblemente de -20 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 100 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

El compuesto (59) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (58) a una reacción de amidación con N,O-dimetilhidroxilamina.

- 25 La "reacción de amidación" que se ha mencionado anteriormente se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (40) en el Esquema de Reacción 14.

El compuesto (60) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (7) con un alquilo metálico en un disolvente inerte para convertir el átomo de halógeno del compuesto (7) en un átomo de metal, y después haciendo reaccionar el compuesto resultante con el compuesto (59).

- 30 Los ejemplos del "alquilo metálico" que se ha mencionado anteriormente incluyen alquil-litios, haluros de alquilmagnesio. La cantidad del "alquilo metálico" que se va a usar es generalmente de 1 a 10 equivalentes con respecto al compuesto (7).

- 35 Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes hidrocarburo aromáticos, disolventes aromáticos, disolventes éter. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es generalmente de -100 °C a 200 °C, preferiblemente de -100 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 1 min a 48 h, preferiblemente de 5 min a 24 h.

El compuesto (61) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (60) a una reacción de reducción.

Esta reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto (60) con un agente reductor en un disolvente inerte.

- 40 Los ejemplos del "agente reductor" que se ha mencionado anteriormente incluyen compuestos hidrógeno de metal (por ejemplo, hidruro de diisobutilaluminio), compuestos de complejos de hidruro de metal (por ejemplo, borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, hidruro de litio y aluminio, hidruro sódico y aluminio, hidruro sódico y bis(2-metoxietoxi)aluminio). La cantidad del "agente reductor" que se va a usar es generalmente de 0,1 a 20 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (60).

- 45 Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes alcohol, disolventes aromáticos, disolventes hidrocarburo alifáticos, disolventes éter, disolventes amida, disolventes hidrocarburo halogenados. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada. Entre ellos, son preferibles THF, etanol, metanol.

La temperatura de reacción es generalmente de -78 °C a 150 °C, preferiblemente de -20 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 48 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

El compuesto (8-1) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (61) a una reacción de ciclación.

5 Esta reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto (61) en presencia de una base y un catalizador metálico en un disolvente inerte.

Los ejemplos de la "base" que se ha mencionado anteriormente incluyen "bases inorgánicas", "sales básicas", "aminas aromáticas", "aminas terciarias", "hidruros de un metal alcalino o metal alcalinotérreo", "metales alquilo", "arilos metálicos". La cantidad de la "base" que se va a usar es generalmente de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (61).

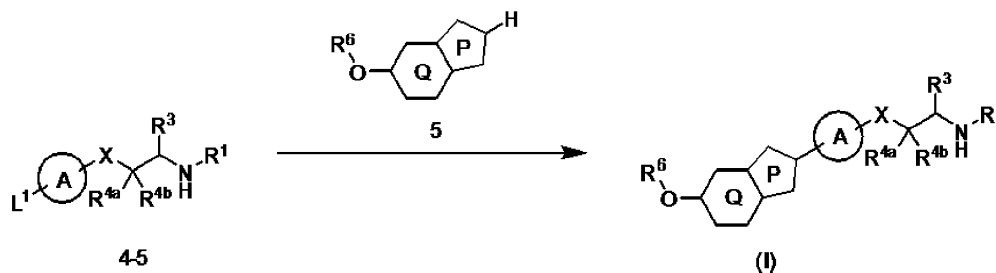
10 Los ejemplos del "catalizador de metal" que se ha mencionado anteriormente incluyen haluros de cobre, tales como cloruro de cobre (I), bromuro de cobre (I), cloruro de cobre (II). La cantidad del "catalizador de metal" que se va a usar es generalmente de 0,001 a 100 equivalentes, preferiblemente de 0,01 a 10 equivalentes, con respecto al compuesto (61).

15 Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes aromáticos, disolventes hidrocarburo alifáticos, disolventes éter, disolventes amida, disolventes hidrocarburo halogenados. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada. Entre ellos, se prefieren THF, tolueno.

La temperatura de reacción es generalmente de -78 °C a 200 °C, preferiblemente de -20 °C a 150 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 48 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

20 <Esquema de Reacción 19>

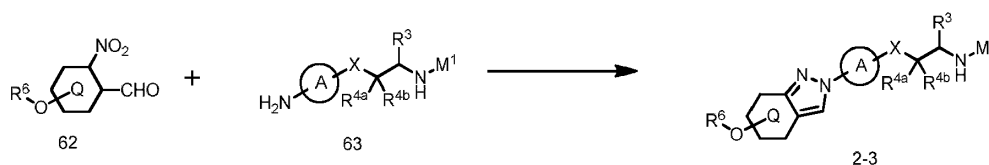


en el que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

El compuesto (I) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (4-5) a una reacción de acoplamiento con el compuesto (5).

25 Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (2) a partir del compuesto (4) y el compuesto (5) en el Esquema de Reacción 3.

<Esquema de Reacción 20>



en el que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

30 El compuesto (2-3) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (62) a una reacción de deshidratación-condensación con el compuesto (63), y después sometiendo el compuesto resultante a una reacción de ciclación.

La "reacción de deshidratación-condensación" que se ha mencionado anteriormente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (62) con el compuesto (63) en presencia de un agente deshidratante, en un disolvente inerte.

35 La cantidad del compuesto (63) que se va a usar es generalmente de 0,01 a 5 equivalentes con respecto al compuesto (62).

Los ejemplos del "agente deshidratante" que se ha mencionado anteriormente incluyen sulfato de magnesio. La cantidad del "agente deshidratante" que se va a usar es generalmente de 1 a 1000 equivalentes con respecto al compuesto (62).

- 5 Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes alcohol, disolventes aromáticos, disolventes hidrocarburo alifáticos, disolventes éter, disolventes amida, disolventes hidrocarburo halogenados. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada. Entre ellos, se prefiere disolvente alcohol.

La temperatura de reacción es generalmente de -78 °C a 200 °C, preferiblemente de 50 °C a 150 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 48 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

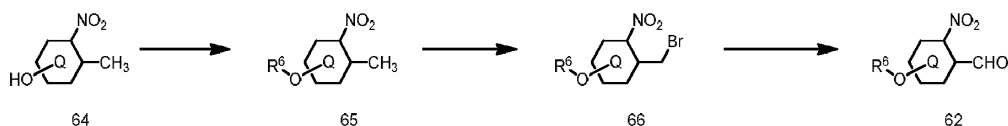
- 10 La "reacción de ciclación" que se ha mencionado anteriormente se realiza haciendo reaccionar el compuesto obtenido en la reacción de deshidratación-condensación que se ha mencionado anteriormente del compuesto (62) con el compuesto (63) en presencia de un activador.

- 15 Los ejemplos del "activador" que se ha mencionado anteriormente incluyen trimetilfosfito, trietilfosfito. La cantidad del "activador" que se va a usar es generalmente de 5 equivalentes a una cantidad en exceso con respecto al compuesto (62).

La temperatura de reacción es generalmente de -78 °C a 200 °C, preferiblemente de 50 °C a 150 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 48 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

<Esquema de Reacción 21>



- 20 en el que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

El compuesto (65) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (64) a una reacción de alquilación.

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (I) en el Esquema de Reacción 1.

El compuesto (66) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (65) a una reacción de bromación.

- 25 La "reacción de bromación" que se ha mencionado anteriormente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (65) en presencia de un agente de bromación y un iniciador de radicales, en un disolvente inerte.

Los ejemplos del "agente de bromación" que se ha mencionado anteriormente incluyen bromo, N-bromosuccinimida. La cantidad del "agente de bromación" que se va a usar es generalmente de 1 a 10 equivalentes con respecto al compuesto (65).

- 30 Los ejemplos del "iniciador de radicales" que se ha mencionado anteriormente incluyen 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo). La cantidad del "iniciador de radicales" que se va a usar es generalmente de 0,01 a 10 equivalentes con respecto al compuesto (65).

- 35 Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes nitrilo, disolventes aromáticos, disolventes hidrocarburo alifáticos, disolventes éter, disolventes amida, disolventes hidrocarburo halogenados. Entre ellos, se prefieren disolventes nitrilo, disolventes aromáticos y disolventes hidrocarburo halogenados.

La temperatura de reacción es generalmente de -78 °C a 200 °C, preferiblemente de 50 °C a 150 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 48 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

El compuesto (62) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (66) a una reacción de oxidación.

- 40 La "reacción de oxidación" que se ha mencionado anteriormente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (66) en presencia de un oxidante y un agente deshidratante, en un disolvente inerte. Esta reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte.

- 45 Los ejemplos del "oxidante" que se ha mencionado anteriormente incluyen N-óxido de 4-metilmorfolina. La cantidad del "oxidante" que se va a usar es generalmente de 1 a 100 equivalentes, preferiblemente de 1 a 10 equivalentes, con respecto al compuesto (66).

Los ejemplos del "agente deshidratante" que se ha mencionado anteriormente incluyen 4 Å de tamices moleculares. La cantidad del "agente deshidratante" que se va a usar es generalmente una cantidad de 0,1 a 100 veces, preferiblemente una cantidad de 0,5 a 10 veces, con respecto al peso del compuesto (66).

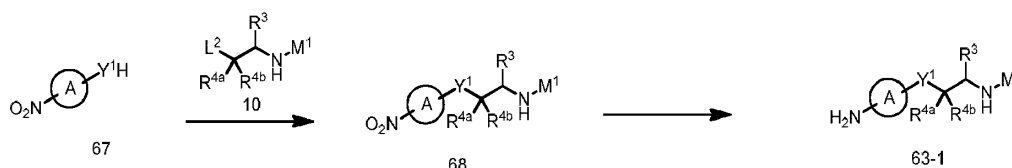
Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes nitrilo, disolventes aromáticos, disolventes hidrocarburo alifáticos, disolventes éter, disolventes amida, disolventes hidrocarburo halogenados. Entre ellos, se prefieren disolventes nitrilo y disolventes hidrocarburo halogenados.

Los ejemplos del "gas inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen gas argón, gas nitrógeno.

La temperatura de reacción es generalmente de -78 °C a 150 °C, preferiblemente de -20 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 48 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

10 <Esquema de Reacción 22>



en el que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

El compuesto (68) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (67) a una reacción de acoplamiento con el compuesto (10).

15 Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (2-1) en el Esquema de Reacción 4.

El compuesto (63-1) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (68) a una reacción de hidrogenación.

La "reacción de hidrogenación" que se ha mencionado anteriormente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (68) en presencia de un catalizador de metal y una fuente de hidrógeno, en un disolvente inerte. Cuando sea necesario, la reacción puede realizarse en presencia de un ácido orgánico en una cantidad catalítica para dar una cantidad en exceso con respecto al compuesto (68), o cloruro de hidrógeno en 1 a 50 equivalentes con respecto al compuesto (68).

Los ejemplos del "catalizador de metal" que se ha mencionado anteriormente incluyen paladio-carbono, negro de paladio, cloruro de paladio, hidróxido de paladio, rodio-carbono, óxido de platino, negro de platino, platino-paladio, níquel Raney, cobalto Raney. La cantidad del "catalizador de metal" que se va a usar es generalmente de 0,001 a 1000 equivalentes, preferiblemente de 0,01 a 100 equivalentes, con respecto al compuesto (68).

Los ejemplos de la "fuente de hidrógeno" que se ha mencionado anteriormente incluyen gas hidrógeno.

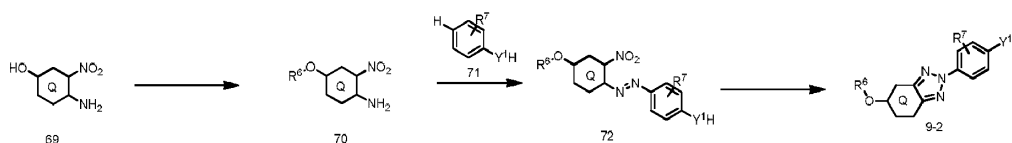
Los ejemplos del "ácido orgánico" que se ha mencionado anteriormente incluyen ácido acético.

Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes alcohol, disolventes nitrilo, disolventes aromáticos, disolventes hidrocarburo alifáticos, disolventes éter, disolventes amida, disolventes hidrocarburo halogenados. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es generalmente de -70 °C a 150 °C, preferiblemente de -20 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 0,1 h a 100 h, preferiblemente de 0,1 h a 40 h.

<Esquema de Reacción 23>



35 en el que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

El compuesto (70) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (69) a una reacción de alquilación.

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (I) en el Esquema de Reacción 1.

El compuesto (72) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (70) a una reacción de diazoacoplamiento con el compuesto (71).

La "reacción de diazoacoplamiento" que se ha mencionado anteriormente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (70) con un agente de diazotización en condiciones ácidas, y después haciendo reaccionar la sal diazonio resultante con el compuesto (71) en condiciones básicas.

La reacción de producción de la "sal diazonio" que se ha mencionado anteriormente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (70) con un agente de diazotización en una solución acuosa ácida, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico.

Los ejemplos del "agente de diazotización" que se ha mencionado anteriormente incluyen nitrito sódico. La cantidad del "agente de diazotización" que se va a usar es generalmente de 1 a 100 equivalentes, preferiblemente de 1 a 10 equivalentes, con respecto al compuesto (70).

La temperatura de reacción es generalmente de -70 °C a 150 °C, preferiblemente de -20 °C a 30 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 0,1 h a 100 h, preferiblemente de 0,1 h a 40 h.

La reacción de la "sal diazonio" que se ha mencionado anteriormente con el compuesto (71) se realiza haciendo reaccionar la "sal diazonio" con el compuesto (71) en una solución acuosa básica, tal como una solución acuosa de hidróxido sódico.

La cantidad del compuesto (71) que se va a usar es generalmente de 0,5 a 10 equivalentes, preferiblemente de 0,8 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (70).

La temperatura de reacción es generalmente de -70 °C a 150 °C, preferiblemente de -20 °C a 50 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 0,1 h a 100 h, preferiblemente de 0,1 h a 40 h.

El compuesto (9-2) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (72) a una reacción de ciclación.

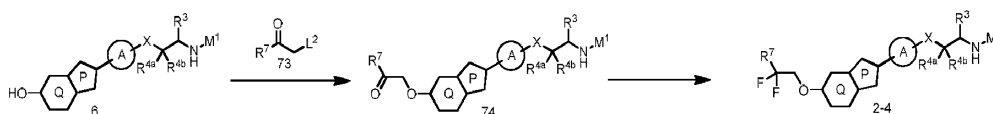
La "reacción de ciclación" que se ha mencionado anteriormente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (72) en presencia de un activador, en un disolvente inerte.

Los ejemplos del "activador" que se ha mencionado anteriormente incluyen trimetilfosfito, trietilfosfito. La cantidad del "activador" que se va a usar es de 1 a 100 equivalentes (una cantidad en exceso) con respecto al compuesto (72).

La temperatura de reacción es generalmente de -78 °C a 200 °C, preferiblemente de 50 °C a 150 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 48 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

<Esquema de Reacción 24>



en el que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

El compuesto (74) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (6) a una reacción de acoplamiento con el compuesto (73).

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (2-1) en el Esquema de Reacción 4.

El compuesto (2-4) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (74) a una reacción de fluoración.

La "reacción de fluoración" que se ha mencionado anteriormente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (74) en presencia de un agente de fluoración, en un disolvente inerte.

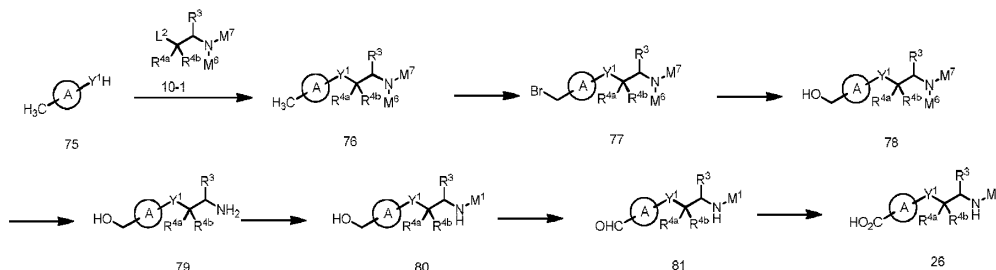
Los ejemplos del "agente de fluoración" que se ha mencionado anteriormente incluyen trifluoruro de dietilaminoazufre, trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre. La cantidad del "agente de fluoración" que se va a usar es generalmente de 3 a 100 equivalentes, preferiblemente de 3 a 10 equivalentes, con respecto al compuesto (74).

Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes nitrilo, disolventes aromáticos, disolventes hidrocarburo alifáticos, disolventes éter, disolventes hidrocarburo halogenados. Entre ellos, se prefieren disolventes aromáticos y disolventes hidrocarburo halogenados.

La temperatura de reacción es generalmente de -70 °C a 150 °C, preferiblemente de -20 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 0,1 h a 100 h, preferiblemente de 0,1 h a 40 h.

<Esquema de Reacción 25>



- 5 en el que cada uno de M^6 y M^7 es un átomo de grupo protector nitrógeno, o M^6 es un átomo de hidrógeno y M^7 es un átomo de grupo protector nitrógeno, y los demás símbolos son como se han definido anteriormente.

El compuesto (76) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (75) a una reacción de acoplamiento con el compuesto (10-1).

- 10 Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (2-1) en el Esquema de Reacción 4.

El compuesto (77) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (76) a una reacción de bromación.

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (66) en el Esquema de Reacción 21.

El compuesto (78) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (77) a una reacción de sustitución.

- 15 La "reacción de sustitución" que se ha mencionado anteriormente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (77) en un disolvente mixto de agua y un disolvente inerte.

Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes amida. Entre ellos, se prefiere N-metilpirrolidona.

La temperatura de reacción es generalmente de -70 °C a 150 °C, preferiblemente de -20 °C a 120 °C.

- 20 El tiempo de reacción es generalmente de 0,1 h a 100 h, preferiblemente de 0,1 h a 40 h.

El compuesto (79) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (78) a una reacción de desprotección.

La reacción de desprotección puede realizarse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980).

El compuesto (80) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (79) a una reacción de protección.

- 25 La reacción de protección puede realizarse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980).

El compuesto (81) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (80) a una reacción de oxidación.

La "reacción de oxidación" que se ha mencionado anteriormente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (80) con un oxidante en un disolvente inerte.

- 30 Los ejemplos del "oxidante" que se ha mencionado anteriormente incluyen dióxido de manganeso, perrutenato de tetrapropilamonio, trióxido de cromo, reactivo de Dess-Martin. La cantidad del "oxidante" que se va a usar es generalmente de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente de 1 a 2 equivalentes, con respecto al compuesto (80).

Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes alcohol, disolventes nitrilo, disolventes amida, disolventes hidrocarburo halogenados, disolventes éter, disolventes aromáticos. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada. Entre ellos, se prefieren disolventes nitrilo, disolventes hidrocarburo halogenados.

- 35

La temperatura de reacción es generalmente de -100 °C a 50 °C, preferiblemente de -78 °C a 30 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 48 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

La "reacción de oxidación" que se ha mencionado anteriormente también puede realizarse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Journal of the Medicinal Chemistry, 5282-5290 páginas 2006, o un método análogo al mismo.

El compuesto (26) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (81) a una reacción de oxidación.

- 5 La "reacción de oxidación" que se ha mencionado anteriormente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (81) con un oxidante en un disolvente inerte.

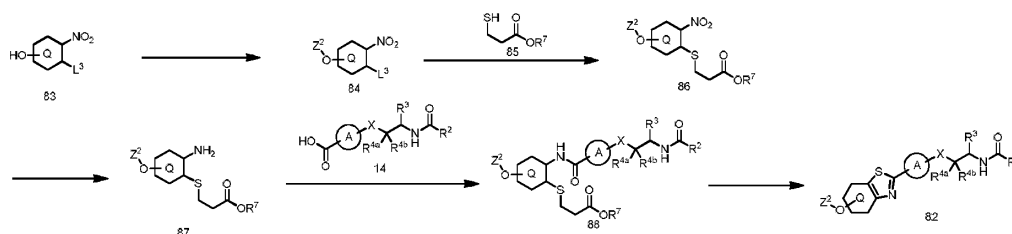
Los ejemplos del "oxidante" que se ha mencionado anteriormente incluyen dihidrogenofosfato sódico, trióxido de cromo. Cuando sea necesario, puede añadirse un aditivo, tal como 2-metilbut-2-eno. La cantidad del "oxidante" que se va a usar es generalmente de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente de 1 a 2 equivalentes, con respecto al compuesto (81).

Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes alcohol, disolventes cetona. Estos disolventes se usan preferiblemente en una mezcla con agua en una proporción apropiada.

La temperatura de reacción es generalmente de -100 °C a 100 °C, preferiblemente de -78 °C a 50 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 48 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

- 15 <Esquema de Reacción 26>



en el que Z^2 es R^6 o un grupo protector hidroxilo, y los demás símbolos son como se han definido anteriormente.

El compuesto (84) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (83) a una reacción de alquilación.

- 20 Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (I) en el Esquema de Reacción 1.

El compuesto (84) también puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (83) a una reacción de protección.

La reacción de protección puede realizarse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980).

- 25 El compuesto (86) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (84) a una reacción de sustitución con el compuesto (85).

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el "método que usa una base", de entre los métodos de producción del compuesto (2-1) en el Esquema de Reacción 4.

El compuesto (87) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (86) a una reacción de hidrogenación.

- 30 La "reacción de hidrogenación" que se ha mencionado anteriormente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (86) en presencia de un metal y una fuente de hidrógeno, en un disolvente inerte. Cuando sea necesario, la reacción puede realizarse en presencia de un ácido orgánico en una cantidad catalítica para dar una cantidad de disolvente, o cloruro de hidrógeno en 1 a 50 equivalentes con respecto al compuesto (86).

- 35 Los ejemplos del "metal" que se ha mencionado anteriormente incluyen paladio-carbono, negro de paladio, cloruro de paladio, hidróxido de paladio, rodio-carbono, óxido de platino, negro de platino, platino-paladio, níquel Raney, cobalto Raney. La cantidad del "metal" que se va a usar es generalmente de 0,001 a 1000 equivalentes, preferiblemente de 0,01 a 100 equivalentes, con respecto al compuesto (86).

Los ejemplos de la "fuente de hidrógeno" que se ha mencionado anteriormente incluyen gas hidrógeno, formiato amónico.

- 40 Los ejemplos del "ácido orgánico" que se ha mencionado anteriormente incluyen ácido acético.

Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes alcohol, disolventes

aromáticos, disolventes hidrocarburo alifáticos, disolventes éter, disolventes amida, disolventes hidrocarburo halogenados. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es generalmente de -70 °C a 150 °C, preferiblemente de -20 °C a 100 °C.

- 5 El tiempo de reacción es generalmente de 0,1 h a 100 h, preferiblemente de 0,1 h a 40 h.

La "reacción de hidrogenación" que se ha mencionado anteriormente también se realiza haciendo reaccionar el compuesto (86) en presencia de un metal y una fuente de ácido clorhídrico, en un disolvente inerte.

- 10 Los ejemplos del "metal" que se ha mencionado anteriormente incluyen hierro, cinc, estaño. La cantidad del "metal" que se va a usar es generalmente de 0,1 a 1000 equivalentes, preferiblemente de 1 a 100 equivalentes, con respecto al compuesto (86).

Los ejemplos de la "fuente de ácido clorhídrico" que se ha mencionado anteriormente incluyen ácido clorhídrico, gas cloruro de hidrógeno, cloruro de amonio. La cantidad de la "fuente de ácido clorhídrico" que se va a usar es generalmente de 1 equivalente a una cantidad en exceso con respecto al compuesto (86).

- 15 Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes alcohol, disolventes aromáticos, disolventes hidrocarburo alifáticos, disolventes éter, disolventes amida, disolventes hidrocarburo halogenados. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla con agua en una proporción apropiada.

La temperatura de reacción es generalmente de -70 °C a 150 °C, preferiblemente de -20 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 0,1 h a 100 h, preferiblemente de 0,1 h a 40 h.

- 20 El compuesto (88) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (87) a una reacción de amidación con el compuesto (14).

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (16) en el Esquema de Reacción 5.

El compuesto (82) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (88) a una reacción de ciclación.

- 25 La "reacción de ciclación" que se ha mencionado anteriormente puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (88) con una base en un disolvente inerte, y después haciendo reaccionar el compuesto resultante con un ácido.

Los ejemplos de la "base" que se ha mencionado anteriormente incluyen "alcóxidos metálicos". La cantidad de la "base" que se va a usar es generalmente de 2 a 100 equivalentes, preferiblemente de 2 a 10 equivalentes, con respecto al compuesto (88).

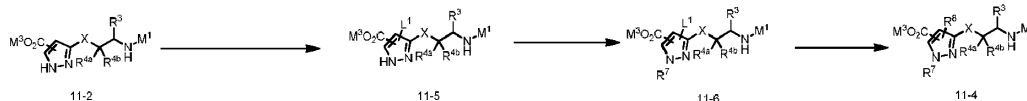
- 30 Los ejemplos del "ácido" que se ha mencionado anteriormente incluyen "ácidos orgánicos". La cantidad del "ácido" que se va a usar es generalmente de 3 a 1000 equivalentes, preferiblemente de 3 a 100 equivalentes, con respecto al compuesto (88).

Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes alcohol, disolventes hidrocarburo halogenados, disolventes éter.

La temperatura de reacción es generalmente de -100 °C a 150 °C, preferiblemente de 0 °C a 100 °C.

- 35 El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 48 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

<Esquema de Reacción 27>



en el que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

El compuesto (11-5) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (11-2) a una reacción de sustitución.

- 40 La "reacción de sustitución" que se ha mencionado anteriormente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (11-2) con un agente de halogenación en un disolvente inerte.

Los ejemplos del "agente de halogenación" que se ha mencionado anteriormente incluyen 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano ditetrafluoroborato, N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida. La cantidad del "agente de halogenación" que se va a usar es generalmente de 2 a 20 equivalentes con respecto al

compuesto (11-2).

Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes nitrilo, disolventes hidrocarburo aromáticos, disolventes aromáticos, disolventes éter. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada.

- 5 La temperatura de reacción es generalmente de -100 °C a 200 °C, preferiblemente de -100 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 1 min a 48 h, preferiblemente de 5 min a 24 h.

El compuesto (11-6) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (11-5) a una reacción de sustitución.

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (11-3) en el Esquema de Reacción 9.

- 10 El compuesto (11-4) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (11-6) a una reacción de acoplamiento.

La "reacción de acoplamiento" que se ha mencionado anteriormente se realiza, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (11-6) y un compuesto de boro correspondiente a R^8 en presencia de un catalizador metálico, un ligando y una base, en un disolvente inerte. Esta reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte.

- 15 Los ejemplos del "compuesto de boro correspondiente a R^8 " que se ha mencionado anteriormente incluyen trimetilboroxina, ácido fenilborónico. La cantidad del "compuesto de boro correspondiente a R^8 " que se va a usar es generalmente de 0,5 a 5 equivalentes, preferiblemente de 1 a 3 equivalentes, con respecto al compuesto (11-6).

- 20 Los ejemplos del "catalizador de metal" que se ha mencionado anteriormente incluyen acetato de paladio (II), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II). La cantidad del "catalizador de metal" que se va a usar es generalmente de 0,001 a 100 equivalentes, preferiblemente de 0,01 a 10 equivalentes, con respecto al compuesto (11-6).

Los ejemplos del "ligando" que se ha mencionado anteriormente incluyen trifenilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno. La cantidad del "ligando" que se va a usar es generalmente de 0,0001 a 100 equivalentes, preferiblemente de 0,001 a 10 equivalentes, con respecto al compuesto (11-6).

- 25 Los ejemplos de la "base" que se ha mencionado anteriormente incluyen "sales básicas". La cantidad de la "base" que se va a usar es generalmente de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (11-6).

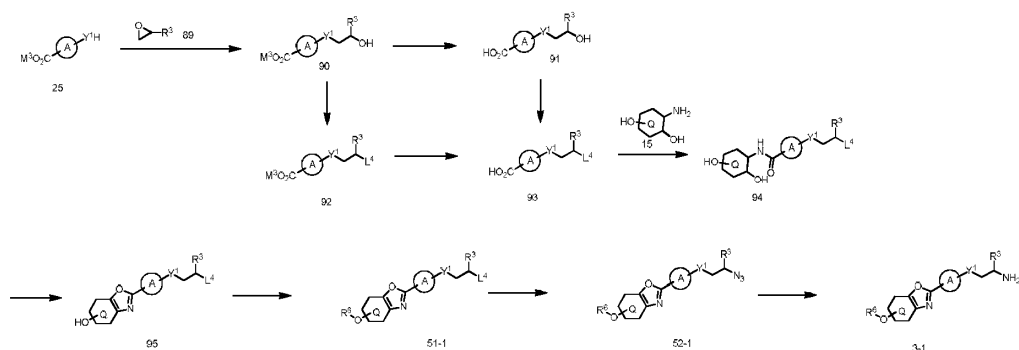
Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes amida, disolventes aromáticos, disolventes hidrocarburo halogenados, disolventes éter.

Los ejemplos del "gas inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen gas argón, gas nitrógeno.

- 30 La temperatura de reacción es generalmente de -20 °C a 200 °C, preferiblemente de 0 °C a 150 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 40 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

<Esquema de Reacción 28>



en el que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

- 35 El compuesto (90) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (25) a una reacción de sustitución con el compuesto (89).

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (I) en el Esquema de Reacción 1.

El compuesto (91) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (90) a hidrólisis.

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (14) en el Esquema de Reacción 5.

El compuesto (92) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (90) a una reacción de sulfonilación.

- 5 Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (51) en el Esquema de Reacción 17.

El compuesto (93) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (91) a una reacción de sulfonilación.

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (51) en el Esquema de Reacción 17.

- 10 El compuesto (93) también puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (92) a hidrólisis.

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (14) en el Esquema de Reacción 5.

El compuesto (94) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (93) a una reacción de amidación con el compuesto (15).

- 15 Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (16) en el Esquema de Reacción 5.

El compuesto (95) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (94) a una reacción de ciclación.

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (1-1) en el Esquema de Reacción 5.

- 20 El compuesto (51-1) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (95) a una reacción de alquilación.

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (I) en el Esquema de Reacción 1.

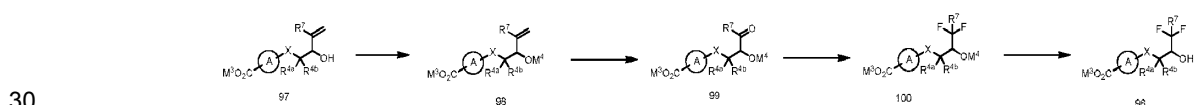
El compuesto (52-1) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (51-1) a una reacción de azidación.

- 25 Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (52) en el Esquema de Reacción 17.

El compuesto (3-1) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (52-1) a una reacción de reducción.

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (53) en el Esquema de Reacción 17.

<Esquema de Reacción 29>



en el que R^7 en este caso es un grupo alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, y los demás símbolos son como se han definido anteriormente.

El compuesto (98) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (97) a una reacción de protección.

- 35 La reacción de protección puede realizarse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980).

El compuesto (99) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (98) a una escisión oxidativa u oxidación por ozono.

Esta reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto (98) con un oxidante en un disolvente inerte. Cuando sea necesario, puede usarse un reoxidante.

- 40 Los ejemplos del "oxidante" que se ha mencionado anteriormente incluyen tetraóxido de osmio, permanganato potásico, ozono. La cantidad del "oxidante" que se va a usar es generalmente de 0,001 a 10 equivalentes, preferiblemente de 0,01 a 3 equivalentes, con respecto al compuesto (98).

Los ejemplos del "reoxidante" que se ha mencionado anteriormente incluyen peryodato sódico. La cantidad del "reoxidante" que se va a usar es generalmente de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 3 equivalentes, con respecto al "oxidante".

- 5 Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes cetona, disolventes nitrilo, disolventes amida, disolventes hidrocarburo halogenados, disolventes éter, disolventes aromáticos. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla con agua en una proporción apropiada, o en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es generalmente de -100 °C a 200 °C, preferiblemente de 0 °C a 150 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 48 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

- 10 El compuesto (100) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (99) a una reacción de fluoración.

Esta reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto (99) con un agente de fluoración en un disolvente inerte.

Los ejemplos del "agente de fluoración" que se ha mencionado anteriormente incluyen trifluoruro de (dietilamino)azufre. La cantidad del "agente de fluoración" que se va a usar es generalmente de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 3 equivalentes, con respecto al compuesto (99).

- 15 Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes nitrilo, disolventes amida, disolventes hidrocarburo halogenados, disolventes éter, disolventes aromáticos. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada. Entre ellos, se prefieren tolueno, diclorometano.

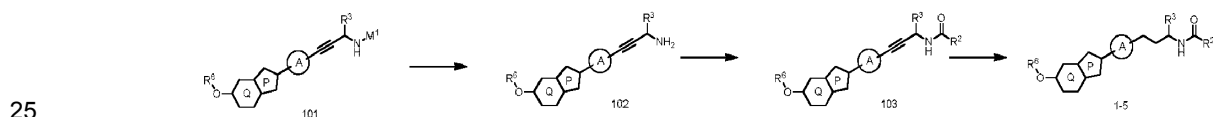
La temperatura de reacción es generalmente de -100 °C a 200 °C, preferiblemente de 0 °C a 150 °C.

- 20 El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 48 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

El compuesto (96) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (100) a una reacción de desprotección.

La reacción de desprotección puede realizarse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980).

<Esquema de Reacción 30>



en el que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

El compuesto (102) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (101) a una reacción de desprotección.

La reacción de desprotección puede realizarse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980).

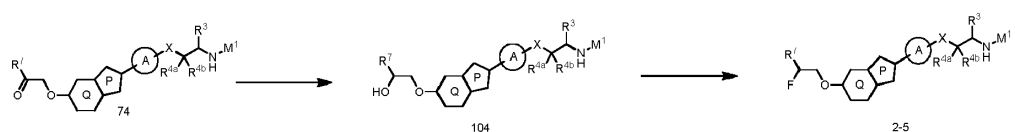
- 30 El compuesto (103) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (102) a una reacción de acilación.

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (I-1) en el Esquema de Reacción 2.

El compuesto (1-5) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (103) a una reacción de reducción.

- 35 Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (2-2) en el Esquema de Reacción 15.

<Esquema de Reacción 31>



en el que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

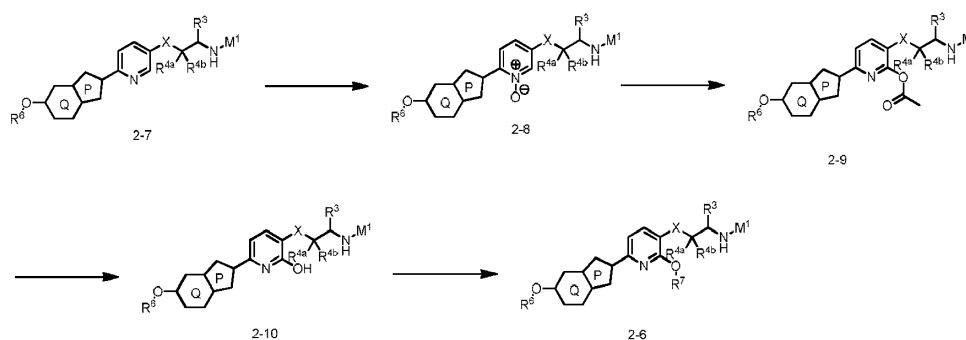
El compuesto (104) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (74) a una reacción de reducción.

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (50) en el Esquema de Reacción 17.

El compuesto (2-5) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (104) a una reacción de fluoración.

5 Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (2-4) en el Esquema de Reacción 24.

<Esquema de Reacción 32>



en el que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

El compuesto (2-8) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (2-7) a una reacción de oxidación.

10 La "reacción de oxidación" que se ha mencionado anteriormente puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (2-7) en presencia de un oxidante, en un disolvente inerte. Cuando sea necesario, la reacción puede realizarse en presencia de un ácido orgánico en una cantidad catalítica para dar una cantidad en exceso.

Los ejemplos del "oxidante" que se ha mencionado anteriormente incluyen ácido m-cloroperbenzoico, peróxido de hidrógeno. La cantidad del "oxidante" que se va a usar es generalmente de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (2-7).

15 Los ejemplos del "ácido orgánico" que se ha mencionado anteriormente incluyen ácido acético.

Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes nitrilo, disolventes hidrocarburo halogenados, disolventes aromáticos. Entre ellos, se prefieren tolueno, diclorometano.

La temperatura de reacción es generalmente de -100 °C a 200 °C, preferiblemente de 0 °C a 150 °C.

20 El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 48 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

El compuesto (2-9) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (2-8) a una reacción de transposición.

La "reacción de transposición" que se ha mencionado anteriormente puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (2-8) con anhídrido acético en un disolvente inerte. La cantidad del anhídrido acético que se va a usar es generalmente de 1 equivalente a una cantidad en exceso, con respecto al compuesto (2-8).

25 Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes nitrilo, disolventes hidrocarburo halogenados, disolventes aromáticos.

La temperatura de reacción es generalmente de -100 °C a 200 °C, preferiblemente de 0 °C a 150 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 48 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

El compuesto (2-10) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (2-9) a hidrólisis.

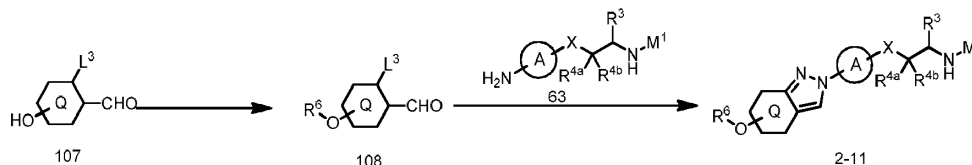
30 Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (14) en el Esquema de Reacción 5.

El compuesto (2-6) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (2-10) a una reacción de alquilación.

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (I) en el Esquema de Reacción 1.

35

<Esquema de Reacción 34>



en el que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

El compuesto (108) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (107) a una reacción de alquilación.

- 5 Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (I) en el Esquema de Reacción 1.

El compuesto (2-11) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (108) a una reacción de deshidratación-condensación con el compuesto (63), y después sometiendo el compuesto resultante a una reacción de formación de anillo pirazol por condensación.

- 10 La "reacción de deshidratación-condensación" que se ha mencionado anteriormente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (108) con el compuesto (63) en un disolvente inerte. Cuando sea necesario, puede usarse un agente deshidratante. La cantidad del compuesto (63) que se va a usar es generalmente de 1 a 5 equivalentes con respecto al compuesto (108).

- 15 Los ejemplos del "agente deshidratante" que se ha mencionado anteriormente incluyen sulfato de magnesio. La cantidad del "agente deshidratante" que se va a usar es generalmente de 1 a 1000 equivalentes con respecto al compuesto (108).

- 20 Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes alcohol, disolventes aromáticos, disolventes hidrocarburo alifáticos, disolventes éter, disolventes amida, disolventes hidrocarburo halogenados. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es generalmente de -78 °C a 200 °C, preferiblemente de 50 °C a 150 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 48 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

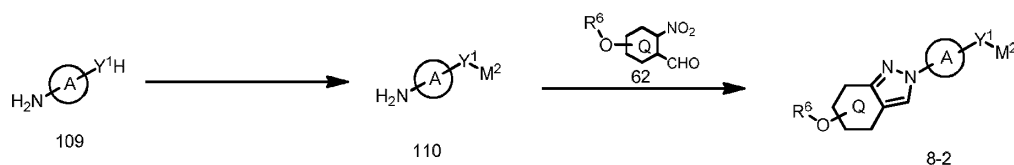
- 25 La "reacción de formación de anillo pirazol por condensación" que se ha mencionado anteriormente se realiza haciendo reaccionar el compuesto que se ha mencionado anteriormente (108) a una reacción de deshidratación-condensación con el compuesto (63), y después haciendo reaccionar el compuesto resultante con un agente de azidación en un disolvente inerte.

Los ejemplos del "agente de azidación" que se ha mencionado anteriormente incluyen azida sódica. La cantidad del "agente de azidación" que se va a usar es generalmente de 1 equivalente a una cantidad en exceso con respecto al compuesto (108).

- 30 La temperatura de reacción es generalmente de -78 °C a 200 °C, preferiblemente de 50 °C a 150 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 48 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

<Esquema de Reacción 35>



en el que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

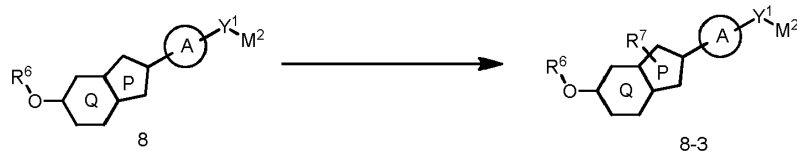
- 35 El compuesto (110) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (109) a una reacción de protección.

La reacción de protección puede realizarse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980).

- 40 El compuesto (8-2) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (110) a una reacción de deshidratación-condensación con el compuesto (62), y después sometiendo el compuesto resultante a una reacción de ciclación.

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (2-3) en el Esquema de Reacción 20.

<Esquema de Reacción 36>



5 en el que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

El compuesto (8-3) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (8) a una reacción de sustitución.

La "reacción de sustitución" que se ha mencionado anteriormente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (8) con un alquilo metálico, una amida metálica en un disolvente inerte para convertir el átomo de hidrógeno en un átomo de metal, y después haciendo reaccionar el compuesto resultante con, por ejemplo, un agente de halogenación o un haluro correspondiente a R⁷.

Los ejemplos del "alquilo metálico" que se ha mencionado anteriormente incluyen alquil-litios, haluros de alquilmagnesio. La cantidad del "alquilo metálico" que se va a usar es generalmente de 1 a 10 equivalentes con respecto al compuesto (8).

Los ejemplos de las "amidas metálicas" que se han mencionado anteriormente incluyen diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio. La cantidad del "amidas metálicas" que se va a usar es generalmente de 1 a 10 equivalentes con respecto al compuesto (8).

Los ejemplos del "agente de halogenación" que se ha mencionado anteriormente incluyen N-fluoro-N-(fenilsulfonyl)bencenosulfonamida, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida, bromo, yodo. La cantidad del "agente de halogenación" que se va a usar es generalmente de 2 a 10 equivalentes con respecto al compuesto (8).

Los ejemplos del "haluro correspondiente a R⁷" que se ha mencionado anteriormente incluyen haluros de alquilo opcionalmente sustituidos, haluros de cicloalquilo opcionalmente sustituidos, haluros de cicloalquilalquilo opcionalmente sustituidos y haluros de aralquilo opcionalmente sustituidos. La cantidad del "haluro correspondiente a R⁷" que se va a usar es generalmente de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (8).

Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes hidrocarburo aromáticos, disolventes aromáticos, disolventes éter. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es generalmente de -100 °C a 200 °C, preferiblemente de -100 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 1 min a 48 h, preferiblemente de 5 min a 24 h.

La "reacción de sustitución" que se ha mencionado anteriormente también se realiza haciendo reaccionar el compuesto (8) con un agente de halogenación en un disolvente inerte. Cuando sea necesario, puede usarse un iniciador de radicales.

Los ejemplos del "agente de halogenación" que se ha mencionado anteriormente incluyen ditetrafluoroborato de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida, bromo, yodo. La cantidad del "agente de halogenación" que se va a usar es generalmente de 2 a 20 equivalentes con respecto al compuesto (8).

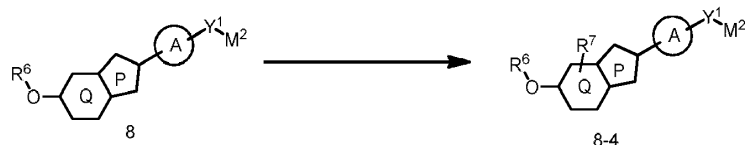
Los ejemplos de "iniciador de radicales" que se ha mencionado anteriormente incluyen 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo). La cantidad del "iniciador de radicales" que se va a usar es generalmente de 0,01 a 10 equivalentes con respecto al compuesto (8).

Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes nitrilo, disolventes hidrocarburo aromáticos, disolventes aromáticos, disolventes éter. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es generalmente de -100 °C a 200 °C, preferiblemente de -100 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 1 min a 48 h, preferiblemente de 5 min a 24 h.

<Esquema de Reacción 37>

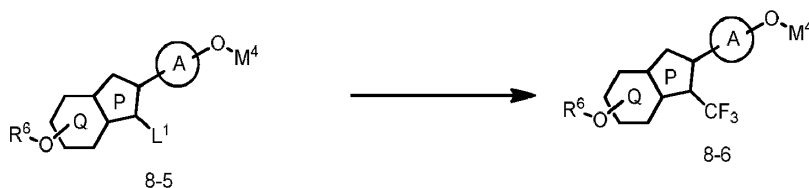


en el que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

El compuesto (8-4) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (8) a una reacción de sustitución.

- 5 Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (8-3) en el Esquema de Reacción 36.

<Esquema de Reacción 38>



en el que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

- 10 El compuesto (8-6) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (8-5) a una reacción de trifluorometilación.

La "reacción de trifluorometilación" que se ha mencionado anteriormente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (8-5) con un agente de trifluorometilación en presencia de un catalizador metálico, en un disolvente inerte. Esta reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte.

- 15 Los ejemplos del "agente de trifluorometilación" que se ha mencionado anteriormente incluyen difluoro(fluorosulfonyl)acetato de metilo. La cantidad del "agente de trifluorometilación" que se va a usar es generalmente de 0,5 a 100 equivalentes, preferiblemente de 1 a 20 equivalentes, con respecto al compuesto (8-5).

- Los ejemplos del "catalizador de metal" que se ha mencionado anteriormente incluyen yoduro de cobre (I). La cantidad del "catalizador de metal" que se va a usar es generalmente de 0,001 a 100 equivalentes, preferiblemente de 0,01 a 10 equivalentes, con respecto al compuesto (8-5).

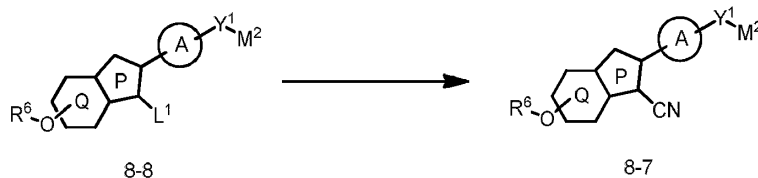
- 20 Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes amida, disolventes aromáticos, disolventes hidrocarburo halogenados.

Los ejemplos del "gas inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen gas argón, gas nitrógeno.

La temperatura de reacción es generalmente de -20 °C a 200 °C, preferiblemente de 0 °C a 150 °C.

- 25 El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 40 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

<Esquema de Reacción 39>



en el que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

El compuesto (8-7) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (8-8) a una reacción de cianación.

- 30 La "reacción de cianación" que se ha mencionado anteriormente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (8-8) con un agente de cianación en presencia de un catalizador metálico y un ligando, en un disolvente inerte. Cuando sea necesario, puede usarse cinc en una cantidad catalítica para dar una cantidad en exceso como un aditivo. Esta reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte.

Los ejemplos del "agente de cianación" que se han mencionado anteriormente incluyen cianuro de cinc. La cantidad

del "agente de cianación" que se va a usar es generalmente de 0,5 a 100 equivalentes, preferiblemente de 1 a 20 equivalentes, con respecto al compuesto (8-8).

Los ejemplos del "catalizador de metal" que se ha mencionado anteriormente incluyen tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0). La cantidad del "catalizador de metal" que se va a usar es generalmente de 0,001 a 100 equivalentes, preferiblemente de 0,01 a 10 equivalentes, con respecto al compuesto (8-8).

Los ejemplos del "ligando" que se ha mencionado anteriormente incluyen trifenilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno. La cantidad del "ligando" que se va a usar es generalmente de 0,0001 a 100 equivalentes, preferiblemente de 0,001 a 10 equivalentes, con respecto al compuesto (8-8).

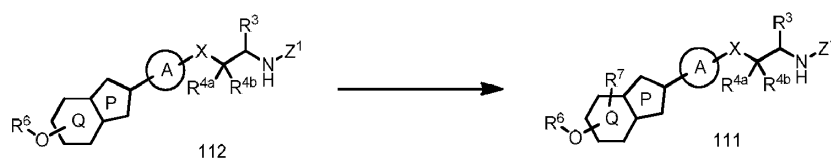
Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes amida, disolventes aromáticos, disolventes hidrocarburo halogenados.

Los ejemplos del "gas inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen gas argón, gas nitrógeno.

La temperatura de reacción es generalmente de -20 °C a 200 °C, preferiblemente de 0 °C a 150 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 40 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

<Esquema de Reacción 40>

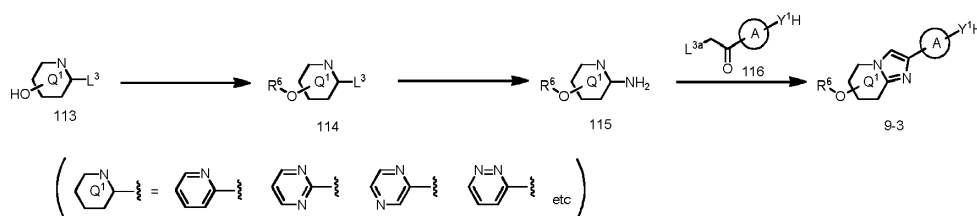


en el que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

El compuesto (111) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (112) a una reacción de sustitución.

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (8-3) en el Esquema de Reacción 36.

<Esquema de Reacción 41>



en el que Q¹ es un heterociclo anular de 6 miembros tal como el anillo que se ha mencionado anteriormente mostrado en el esquema de reacción, y los demás símbolos son como se han definido anteriormente.

El compuesto (114) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (113) a una reacción de alquilación.

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (I) en el Esquema de Reacción 1.

El compuesto (115) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (114) a una reacción de aminación.

La "reacción de aminación" que se ha mencionado anteriormente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (114) con un agente de aminación en presencia de un catalizador metálico, un ligando y una base, en un disolvente inerte. Esta reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera de gas inerte.

Los ejemplos del "agente de aminación" que se ha mencionado anteriormente incluyen 1,1-difenilmetanimina, amoniaco. La cantidad del "agente de aminación" que se va a usar es generalmente de 0,5 a 100 equivalentes, preferiblemente de 1 a 10 equivalentes, con respecto al compuesto (114).

Los ejemplos del "catalizador de metal" que se ha mencionado anteriormente incluyen tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), acetato de paladio (II), yoduro de cobre (I). La cantidad del "catalizador de metal" que se va a usar es generalmente de 0,001 a 100 equivalentes, preferiblemente de 0,01 a 10 equivalentes, con respecto al compuesto (114).

Los ejemplos del "ligando" que se ha mencionado anteriormente incluyen 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo,

butildi-(1-adamantil)fosfina, (1R,2R)-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina, 1,10-fenantrolina, trifenilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno. La cantidad del "ligando" que se va a usar es generalmente de 0,001 a 100 equivalentes, preferiblemente de 0,01 a 10 equivalentes, con respecto al compuesto (114).

- 5 Los ejemplos de la "base" que se ha mencionado anteriormente incluyen "sales básicas", "alcóxidos metálicos". La cantidad de la "base" que se va a usar es generalmente de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (114).

Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes amida, disolventes aromáticos, disolventes hidrocarburo halogenados.

Los ejemplos del "gas inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen gas argón, gas nitrógeno.

- 10 La temperatura de reacción es generalmente de -20 °C a 200 °C, preferiblemente de 0 °C a 150 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 40 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

El compuesto (9-3) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (115) a una reacción de formación de anillo imidazol por condensación con el compuesto (116).

- 15 La "reacción de formación de anillo imidazol por condensación" que se ha mencionado anteriormente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (115) con el compuesto (116) en un disolvente inerte.

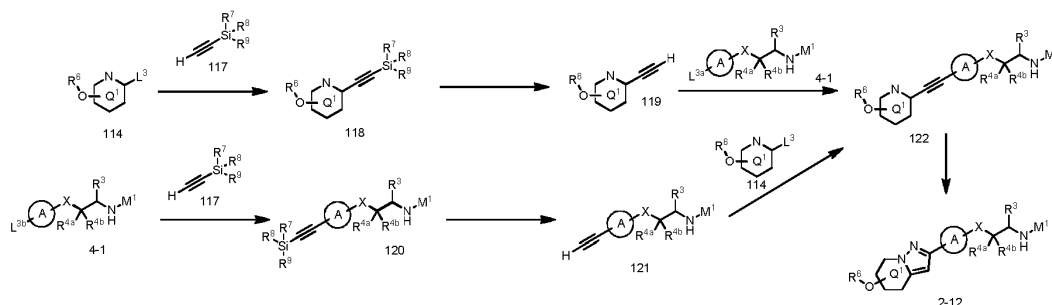
La cantidad del compuesto (116) que se va a usar es generalmente de 0,5 a 100 equivalentes, preferiblemente de 0,8 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (115).

Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes alcohol, disolventes aromáticos, disolventes hidrocarburo halogenados.

- 20 La temperatura de reacción es generalmente de -20 °C a 200 °C, preferiblemente de 0 °C a 150 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 40 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

<Esquema de Reacción 42>



en el que L^{3b} es un átomo de halógeno, y los demás símbolos son como se han definido anteriormente.

- 25 El compuesto (118) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (114) a la reacción de acoplamiento de Sonogashira con el compuesto (117).

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (42) en el Esquema de Reacción 15.

El compuesto (119) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (118) a una reacción de desililación.

- 30 La reacción de desililación puede realizarse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980).

El compuesto (120) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (4-1) a la reacción de acoplamiento de Sonogashira con el compuesto (117).

- 35 Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (42) en el Esquema de Reacción 15.

El compuesto (121) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (120) a una reacción de desililación.

La reacción de desililación puede realizarse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método

descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980).

El compuesto (122) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (4-1) a la reacción de acoplamiento de Sonogashira con el compuesto (119).

5 Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (42) en el Esquema de Reacción 15.

El compuesto (122) también puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (121) a la reacción de acoplamiento de Sonogashira con el compuesto (114).

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (42) en el Esquema de Reacción 15.

10 El compuesto (2-12) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (122) a una reacción de aminación y una reacción de ciclación posterior.

La "reacción de aminación y reacción de ciclación posterior" que se ha mencionado anteriormente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (122) con un agente de aminación en un disolvente inerte, y después haciendo reaccionar el compuesto resultante con una base.

15 Los ejemplos del "agente de aminación" que se ha mencionado anteriormente incluyen 2-[(aminooxi)sulfonyl]-1,3,5-trimetilbenceno, dióxido de (aminooxi)(hidroxi)sulfano. La cantidad del "agente de aminación" que se va a usar es generalmente de 0,5 a 100 equivalentes, preferiblemente de 1 a 10 equivalentes, con respecto al compuesto (122).

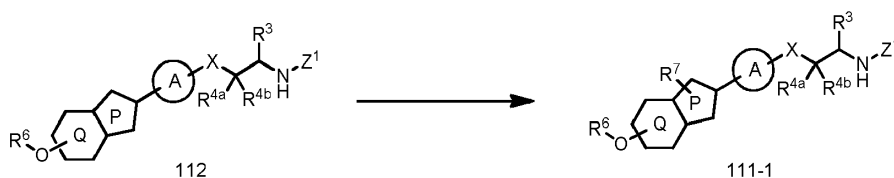
20 Los ejemplos de la "base" que se ha mencionado anteriormente incluyen "sales básicas". La cantidad de la "base" que se va a usar es generalmente de 1 a 100 equivalentes, preferiblemente de 1 a 10 equivalentes, con respecto al compuesto (122).

Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes éter, disolventes amida, disolventes alcohol, disolventes aromáticos, disolventes hidrocarburo halogenados. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla con agua en una proporción apropiada.

25 La temperatura de reacción es generalmente de -20 °C a 200 °C, preferiblemente de 0 °C a 150 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 40 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

<Esquema de Reacción 43>

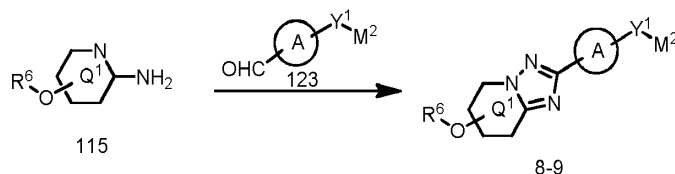


en el que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

30 El compuesto (111-1) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (112) a una reacción de sustitución.

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (8-3) en el Esquema de Reacción 36.

<Esquema de Reacción 44>



35 en el que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

El compuesto (8-9) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (115) a una reacción de aminación, y después sometiendo el compuesto resultante a una reacción de deshidratación-condensación y ciclación con el compuesto (123).

La "reacción de aminación" que se ha mencionado anteriormente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (115) con una agente de aminación en un disolvente inerte.

- 5 Los ejemplos del "agente de aminación" que se ha mencionado anteriormente incluyen 2-[(aminooxi)sulfonil]-1,3,5-trimetilbenceno, dióxido de (aminooxi)(hidroxi)sulfano. La cantidad del "agente de aminación" que se va a usar es generalmente de 0,5 a 100 equivalentes, preferiblemente de 1 a 10 equivalentes, con respecto al compuesto (115).

Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes éter, disolventes amida, disolventes alcohol, disolventes aromáticos, disolventes hidrocarburo halogenados. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla con agua en una proporción apropiada.

- 10 La temperatura de reacción es generalmente de -20 °C a 200 °C, preferiblemente de 0 °C a 150 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 40 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

La "reacción de deshidratación-condensación y reacción de ciclación" que se ha mencionado anteriormente se realiza, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto obtenido en la "reacción de aminación" que se ha mencionado anteriormente con el compuesto (123) en presencia de una base, en un disolvente inerte.

- 15 La cantidad del compuesto (123) que se va a usar es generalmente de 0,5 a 100 equivalentes, preferiblemente de 1 a 10 equivalentes, con respecto al compuesto (115).

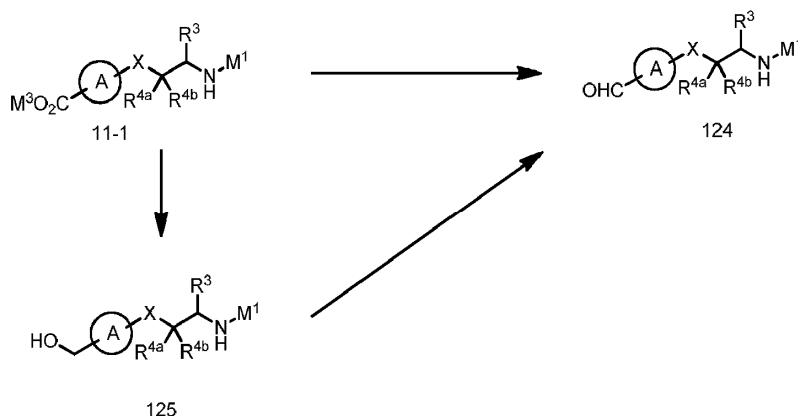
Los ejemplos de la "base" que se ha mencionado anteriormente incluyen "sales básicas". La cantidad de la "base" que se va a usar es generalmente de 1 a 100 equivalentes, preferiblemente de 1 a 10 equivalentes, con respecto al compuesto (115).

- 20 Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes éter, disolventes amida, disolventes alcohol, disolventes aromáticos, disolventes hidrocarburo halogenados. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla con agua en una proporción apropiada.

La temperatura de reacción es generalmente de -20 °C a 200 °C, preferiblemente de 0 °C a 150 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 40 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

- 25 <Esquema de Reacción 45>



en el que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

El compuesto (125) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (11-1) a una reacción de reducción.

- 30 Esta reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto (11-1) en presencia de un agente reductor, en un disolvente inerte.

Los ejemplos del "agente reductor" que se ha mencionado anteriormente incluyen compuestos hidrógeno de metal (por ejemplo, hidruro sódico y bis(2-metoxietoxi)aluminio, hidruro de diisobutilaluminio), compuestos de complejos de hidruro de metal (por ejemplo, borohidruro sódico, litio borohidruro, hidruro de litio y aluminio, hidruro sódico y aluminio). La cantidad del "agente reductor" que se va a usar es generalmente de 0,1 a 20 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (11-1).

- 35 Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes alcohol, disolventes aromáticos, disolventes hidrocarburo alifáticos, disolventes éter, disolventes éster, disolventes amida. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es generalmente de -70 °C a 150 °C, preferiblemente -20 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 0,1 a 100 h, preferiblemente de 0,1 a 40 h.

El compuesto (124) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (11-1) a una reacción de reducción.

5 La reacción de reducción puede realizarse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Journal of the Medicinal Chemistry, páginas 3434-3442, 2000, o un método análogo al mismo.

Esta reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto (11-1) con un agente reductor en un disolvente inerte.

10 Los ejemplos del "agente reductor" que se ha mencionado anteriormente incluyen compuestos hidrógeno de metal (por ejemplo, hidruro sódico y bis(2-metoxietoxi)aluminio, hidruro de diisobutilaluminio), compuestos de complejos de hidruro de metal (por ejemplo, borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, hidruro de litio y aluminio, hidruro sódico y aluminio). La cantidad del "agente reductor" que se va a usar es generalmente de 0,1 a 20 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (11-1).

Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes alcohol, disolventes aromáticos, disolventes hidrocarburo alifáticos, disolventes éter, disolventes éster, disolventes amida. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada.

15 La temperatura de reacción es generalmente de -70 °C a 150 °C, preferiblemente -20 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 0,1 a 100 h, preferiblemente de 0,1 a 40 h.

El compuesto (124) también puede producirse por ejemplo, sometiendo el compuesto (125) a una reacción de oxidación.

20 La reacción de oxidación puede realizarse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Journal of the Medicinal Chemistry, páginas 5282-5290, 2006, o un método análogo al mismo.

Esta reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto (125) con un oxidante en un disolvente inerte.

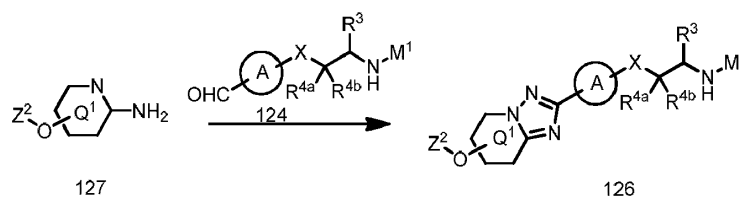
Los ejemplos del "oxidante" que se ha mencionado anteriormente incluyen dióxido de manganeso, perrutenato de tetrapropilamonio, trióxido de cromo, reactivo de Dess-Martin. La cantidad del "oxidante" que se va a usar es generalmente de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente de 1 a 1,5 equivalentes, con respecto al compuesto (125).

25 Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes alcohol, disolventes nitrilo, disolventes amida, disolventes hidrocarburo halogenados, disolventes éter, disolventes aromáticos. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada. Entre ellos, se prefieren disolventes hidrocarburo halogenados.

La temperatura de reacción es generalmente de -100 °C a 50 °C, preferiblemente de -78 °C a 30 °C.

30 El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 48 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

<Esquema de Reacción 46>

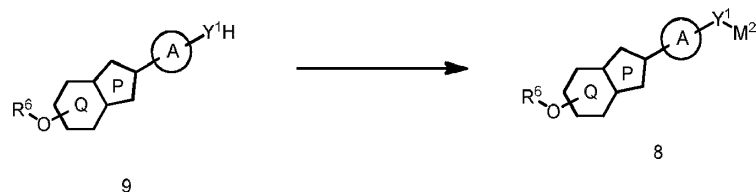


en el que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

35 El compuesto (126) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (127) a una reacción de aminación, y después sometiendo el compuesto resultante a una reacción de deshidratación-condensación y una reacción de ciclación con el compuesto (124).

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (8-9) en el Esquema de Reacción 45.

<Esquema de Reacción 47>

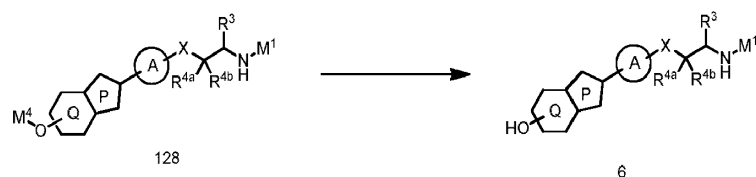


en el que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

El compuesto (8) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (9) a una reacción de protección.

- 5 La reacción de protección puede realizarse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1980).

<Esquema de Reacción 48>

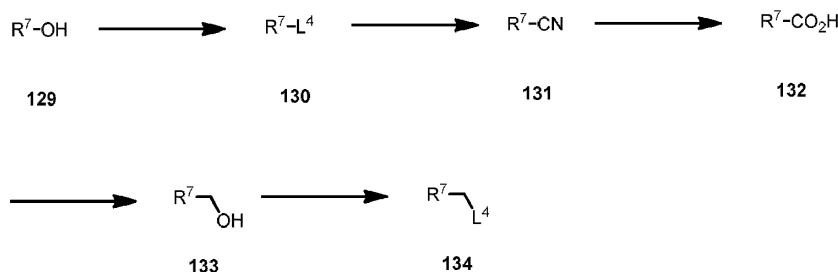


en el que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

- 10 El compuesto (6) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (128) a una reacción de desprotección.

La reacción de desprotección puede realizarse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1980).

<Esquema de Reacción 49>



- 15 en el que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

El compuesto (130) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (129) a una reacción de sulfonilación.

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (51) en el Esquema de Reacción 17.

El compuesto (131) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (130) a una reacción de cianación.

- 20 La "reacción de cianación" que se ha mencionado anteriormente se realiza, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (130) con un agente de cianación en un disolvente inerte. Cuando sea necesario, puede usarse una base en una cantidad catalítica para dar una cantidad en exceso.

- 25 Los ejemplos del "agente de cianación" que se han mencionado anteriormente incluyen cianuro sódico, cianuro potásico. La cantidad del "agente de cianación" que se va a usar es generalmente de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente de 1 a 3 equivalentes, con respecto al compuesto (130).

Los ejemplos de la "base" que se ha mencionado anteriormente incluyen "aminas básicas", "aminas aromáticas", "aminas terciarias".

Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes nitrilo, disolventes amida, disolventes hidrocarburo halogenados, disolventes éter, disolventes aromáticos.

- 30 La temperatura de reacción es generalmente de -100 °C a 150 °C, preferiblemente -78 °C a 120 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 48 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

El compuesto (132) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (131) a hidrólisis.

Esta reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto (131) con una base en un disolvente inerte.

- 5 Los ejemplos de la "base" que se ha mencionado anteriormente incluyen "bases inorgánicas". La cantidad de la "base" que se va a usar es generalmente de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (131).

Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes alcohol, disolventes éter, disolventes amida, disolventes hidrocarburo halogenados. Estos disolventes se usan preferiblemente en una mezcla con agua en una proporción apropiada. Entre ellos, se prefieren disolventes alcohol que contienen agua.

- 10 La temperatura de reacción es generalmente de -78 °C a 150 °C, preferiblemente de -20 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 100 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

Esta reacción también se realiza haciendo reaccionar el compuesto (131) con un ácido en un disolvente inerte.

- 15 Los ejemplos del "ácido" que se ha mencionado anteriormente incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico. La cantidad del "ácido" que se va a usar es generalmente de 1 equivalente a una cantidad en exceso, preferiblemente de 1 a 10 equivalentes, con respecto al compuesto (131).

Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes alcohol, disolventes éter, disolventes amida, disolventes hidrocarburo halogenados. Estos disolventes se usan preferiblemente en una mezcla con agua en una proporción apropiada. Entre ellos, se prefieren disolventes alcohol que contienen agua.

La temperatura de reacción es generalmente de -78 °C a 150 °C, preferiblemente de -20 °C a 100 °C.

- 20 El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 100 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

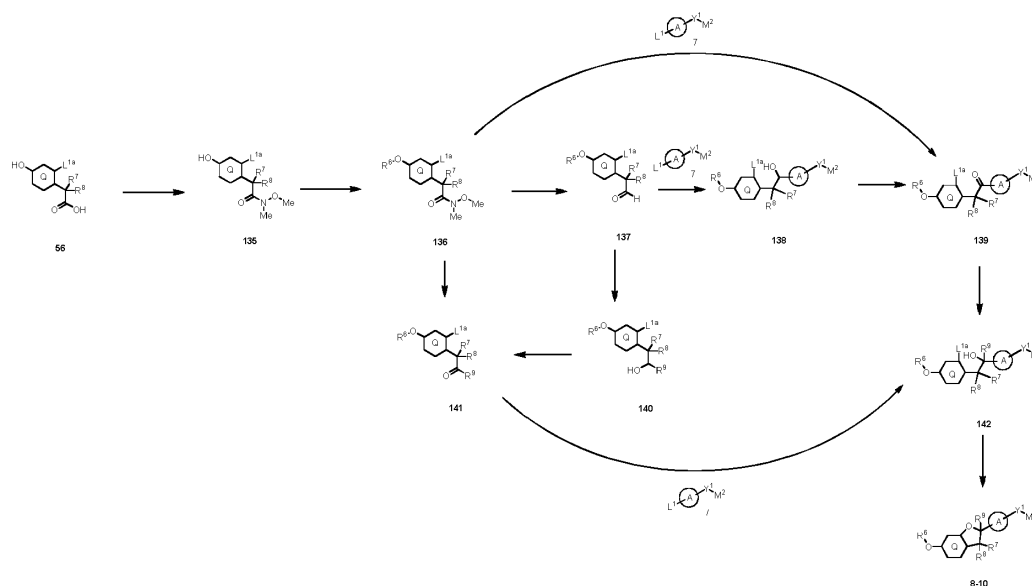
El compuesto (133) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (132) a una reacción de reducción.

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (125) en el Esquema de Reacción 45.

El compuesto (134) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (133) a una reacción de sulfonilación.

- 25 Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (51) en el Esquema de Reacción 17.

<Esquema de Reacción 50>



en el que R⁹ es un sustituyente, y los demás símbolos son como se han definido anteriormente.

- 30 El compuesto (135) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (56) a una reacción de amidación con

N,O-dimetilhidroxilamina.

La "reacción de amidación" que se ha mencionado anteriormente se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (40) en el Esquema de Reacción 14.

El compuesto (136) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (135) a una reacción de alquilación.

- 5 Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (I) en el Esquema de Reacción 1.

El compuesto (137) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (136) a una reacción de reducción.

La "reacción de reducción" que se ha mencionado anteriormente se realiza haciendo reaccionar el compuesto (136) con un agente reductor en un disolvente inerte.

- 10 Los ejemplos del "agente reductor" que se ha mencionado anteriormente incluyen compuestos hidrógeno de metal (por ejemplo, hidruro sódico y bis(2-metoxietoxi)aluminio, hidruro de diisobutilaluminio), compuestos de complejos de hidruro de metal (por ejemplo, borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, hidruro de litio y aluminio, hidruro sódico y aluminio). La cantidad del "agente reductor" que se va a usar es generalmente de 0,1 a 20 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (136).

- 15 Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes alcohol, disolventes aromáticos, disolventes hidrocarburo alifáticos, disolventes éter, disolventes éster, disolventes amida. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es generalmente de -70 °C a 150 °C, preferiblemente -20 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 0,1 a 100 h, preferiblemente de 0,1 a 40 h.

- 20 El compuesto (138) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (7) con un alquilo metálico en un disolvente inerte para convertir el átomo de halógeno del compuesto (7) en un átomo de metal, y después haciendo reaccionar el compuesto resultante con el compuesto (137).

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (60) en el Esquema de Reacción 18.

- 25 El compuesto (139) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (138) a una reacción de oxidación.

La reacción de oxidación puede realizarse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Journal of the Medicinal Chemistry, páginas 5282-5290, 2006, o un método análogo al mismo.

Esta reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto (138) con un oxidante en un disolvente inerte.

- 30 Los ejemplos del "oxidante" que se ha mencionado anteriormente incluyen dióxido de manganeso, perrutenato de tetrapropilamonio, trióxido de cromo, reactivo de Dess-Martin. La cantidad del "oxidante" que se va a usar es generalmente de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente de 1 a 1,5 equivalentes, con respecto al compuesto (138).

- 35 Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes alcohol, disolventes nitrilo, disolventes amida, disolventes hidrocarburo halogenados, disolventes éter, disolventes aromáticos. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada. Entre ellos, se prefieren disolventes hidrocarburo halogenados.

La temperatura de reacción es generalmente de -100 °C a 50 °C, preferiblemente de -78 °C a 30 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 48 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

- 40 El compuesto (139) también puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (7) con un alquilo metálico en un disolvente inerte para convertir el átomo de halógeno del compuesto (7) en un átomo de metal, y después haciendo reaccionar el compuesto resultante con el compuesto (136).

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (60) en el Esquema de Reacción 18.

El compuesto (140) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (137) con un reactivo de metal orgánico correspondiente a R⁹ en un disolvente inerte.

- 45 Los ejemplos del "reactivo de metal orgánico correspondiente a R⁹" que se ha mencionado anteriormente incluyen reactivos orgánicos de Grignard (por ejemplo, bromuro de metilmagnesio, cloruro de metilmagnesio), reactivos de organo-litio (por ejemplo, metil-litio). La cantidad del "reactivo de metal orgánico correspondiente a R⁹" que se va a usar es generalmente de 1 a 20 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (137).

Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes aromáticos, disolventes hidrocarburo alifáticos, disolventes éter, disolventes amida, disolventes hidrocarburo halogenados. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada. Entre ellos, se prefiere THF.

- 5 La temperatura de reacción es generalmente de -78 °C a 150 °C, preferiblemente de -20 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 48 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

El compuesto (140) también puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (137) a una reacción de perfluoroalquilación.

- 10 Esta reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto (137) con un agente de perfluoroalquilación en presencia de un fluoruro, en un disolvente inerte. Cuando sea necesario, puede realizarse una reacción de destilación después de la finalización de la reacción.

- 15 Los ejemplos de "agente de perfluoroalquilación" que se ha mencionado anteriormente incluyen trimetil(perfluoroalquil)ilano (por ejemplo, trimetil(trifluorometil)ilano). La cantidad del "agente de perfluoroalquilación" que se va a usar es generalmente de 1 a 20 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (137).

Los ejemplos del "fluoruro" que se ha mencionado anteriormente incluyen fluoruros de tetraalquilamonio (por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio), fluoruros metálicos (por ejemplo, fluoruro potásico). La cantidad del "fluoruro" que se va a usar es generalmente de cantidad catalítica a 20 equivalentes, preferiblemente 0,1 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (137).

- 20 Los ejemplos del "disolvente inerte" que se ha mencionado anteriormente incluyen disolventes aromáticos, disolventes hidrocarburo alifáticos, disolventes éter, disolventes amida, disolventes hidrocarburo halogenados. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una relación apropiada. Entre ellos, se prefiere THF.

La temperatura de reacción es generalmente de -78 °C a 150 °C, preferiblemente de -20 °C a 100 °C.

- 25 El tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 48 h, preferiblemente de 30 min a 24 h.

La "reacción de desililación" que se ha mencionado anteriormente puede realizarse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980).

- 30 El compuesto (141) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (136) con un reactivo de metal orgánico correspondiente a R⁹ en un disolvente inerte.

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (4-3) en el Esquema de Reacción 14.

El compuesto (141) también puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (140) a una reacción de oxidación.

- 35 Esta reacción se realiza de la misma manera que en la "reacción de oxidación", de entre los métodos de producción del compuesto (139) en el Esquema de Reacción 50.

El compuesto (142) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (7) con alquilo metálico en un disolvente inerte para convertir el átomo de halógeno del compuesto (7) en un átomo de metal, y después haciendo reaccionar el compuesto resultante con el compuesto (141).

- 40 Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (60) en el Esquema de Reacción 18.

El compuesto (142) también puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (139) con un reactivo de metal orgánico correspondiente a R⁹ en un disolvente inerte.

- 45 Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método que usa "reactivo de metal orgánico", de entre los métodos de producción del compuesto (140) en el Esquema de Reacción 50.

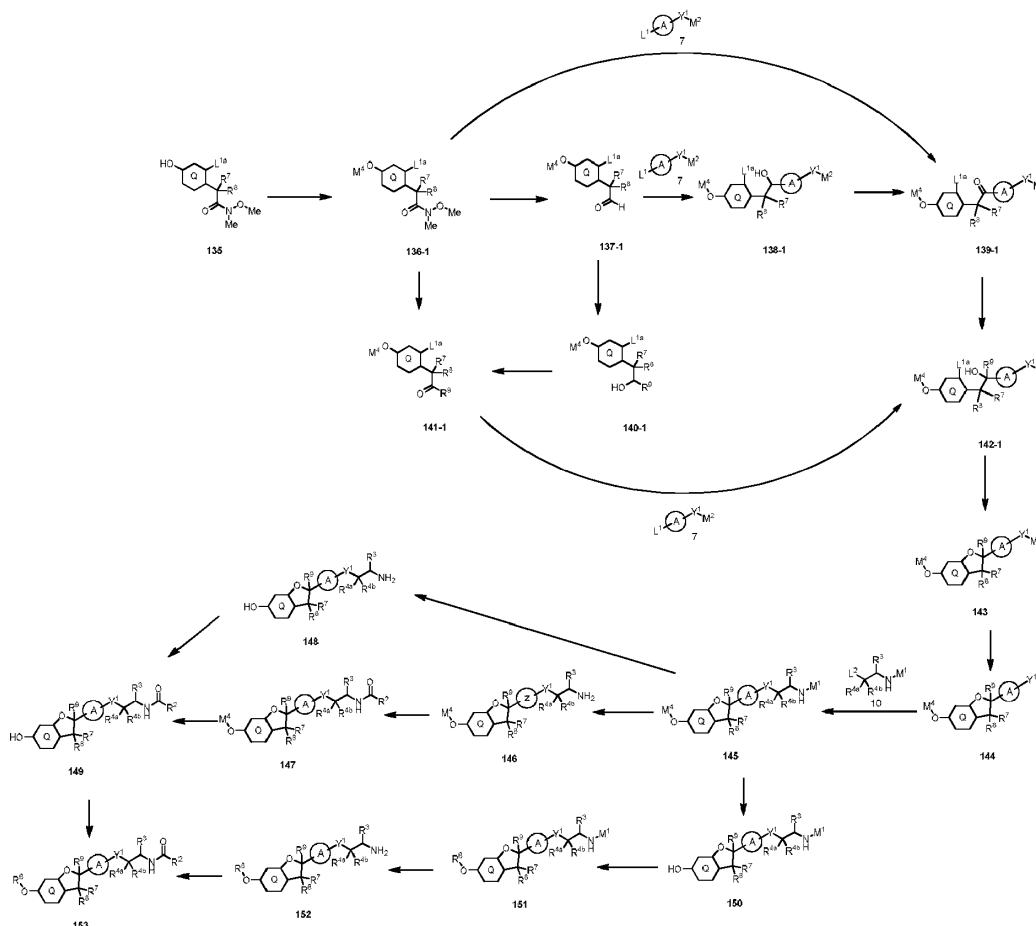
El compuesto (142) también puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (139) a una reacción de perfluoroalquilación.

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método que usa "agente de perfluoroalquilación", de entre los métodos de producción del compuesto (140) en el Esquema de Reacción 50.

El compuesto (8-10) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (142) a una reacción de ciclación.

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (8-1) en el Esquema de Reacción 18.

<Esquema de Reacción 51>



5

en el que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

El compuesto (136-1) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (135) a una reacción de protección.

La reacción de protección puede realizarse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980).

10 El compuesto (137-1) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (136-1) a una reacción de reducción.

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (137) en el Esquema de Reacción 50.

El compuesto (138-1) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (7) con un alquilo metálico en un disolvente inerte para convertir el átomo de halógeno del compuesto (7) en un átomo de metal, y después haciendo reaccionar el compuesto resultante con el compuesto (137-1).

15

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (60) en el Esquema de Reacción 18.

El compuesto (139-1) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (138-1) a una reacción de oxidación.

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método que usa "reacción de oxidación", de entre los métodos de producción del compuesto (139) en el Esquema de Reacción 50.

20

El compuesto (139-1) también puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (7) con un alquilo metálico en un disolvente inerte para convertir el átomo de halógeno del compuesto (7) en un átomo de metal, y después haciendo reaccionar el compuesto resultante con el compuesto (136-1).

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (60) en el Esquema de Reacción 18.

El compuesto (140-1) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (137-1) con un reactivo de metal orgánico correspondiente a R^9 en un disolvente inerte.

- 5 Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método que usa "reactivo de metal orgánico", de entre los métodos de producción del compuesto (140) en el Esquema de Reacción 50.

El compuesto (140-1) también puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (137-1) a una reacción de perfluoroalquilación.

- 10 Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método que usa "agente de perfluoroalquilación", de entre los métodos de producción del compuesto (140) en el Esquema de Reacción 50.

El compuesto (141-1) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (136-1) con un reactivo de metal orgánico correspondiente a R^9 en un disolvente inerte.

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (4-3) en el Esquema de Reacción 14.

- 15 El compuesto (141-1) también puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (140-1) a una reacción de oxidación.

Esta reacción se realiza de la misma manera que en la "reacción de oxidación", de entre los métodos de producción del compuesto (139) en el Esquema de Reacción 50.

- 20 El compuesto (142-1) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (7) con un alquilo metálico en un disolvente inerte para convertir el átomo de halógeno del compuesto (7) en un átomo de metal, y después haciendo reaccionar el compuesto resultante con el compuesto (141-1).

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (60) en el Esquema de Reacción 18.

- 25 El compuesto (142-1) también puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (139-1) con un reactivo de metal orgánico correspondiente a R^9 en un disolvente inerte.

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método que usa "reactivo de metal orgánico", de entre los métodos de producción del compuesto (140) en el Esquema de Reacción 50.

El compuesto (142-1) también puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (139-1) a una reacción de perfluoroalquilación.

- 30 Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método que usa "agente de perfluoroalquilación", de entre los métodos de producción del compuesto (140) en el Esquema de Reacción 50.

El compuesto (143) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (142) a una reacción de ciclación.

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (8-1) en el Esquema de Reacción 18.

- 35 El compuesto (144) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (143) a una reacción de desprotección.

La reacción de desprotección puede realizarse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980).

El compuesto (145) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (10) a una reacción de sustitución con el compuesto (144).

- 40 Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (2-1) en el Esquema de Reacción 4.

El compuesto (146) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (145) a una reacción de desprotección.

La reacción de desprotección puede realizarse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980).

- 45 El compuesto (147) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (146) a una reacción de acilación.

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (I-1) en el Esquema de

Reacción 2.

El compuesto (148) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (145) a una reacción de desprotección.

La reacción de desprotección puede realizarse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1980).

- 5 El compuesto (149) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (148) a una reacción de acilación.

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (I-1) en el Esquema de Reacción 2.

El compuesto (149) también puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (147) a una reacción de desprotección.

- 10 La reacción de desprotección puede realizarse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1980).

El compuesto (150) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (145) a una reacción de desprotección.

La reacción de desprotección puede realizarse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1980).

- 15 El compuesto (151) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (150) a una reacción de alquilación.

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (I) en el Esquema de Reacción 1.

El compuesto (152) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (151) a una reacción de desprotección.

- 20 La reacción de desprotección puede realizarse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1980).

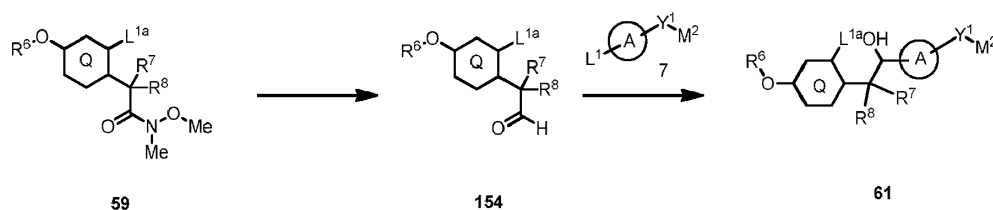
El compuesto (153) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (152) a una reacción de acilación.

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (I-1) en el Esquema de Reacción 2.

- 25 El compuesto (153) también puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (149) a una reacción de alquilación.

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (I) en el Esquema de Reacción 1.

<Esquema de Reacción 52>



- 30 en el que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

El compuesto (154) puede producirse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (59) a una reacción de reducción.

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (137) en el Esquema de Reacción 50.

- 35 El compuesto (61) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (7) con un alquilo metálico en un disolvente inerte para convertir el átomo de halógeno del compuesto (7) en un átomo de metal, y después haciendo reaccionar el compuesto resultante con el compuesto (154).

Esta reacción se realiza de la misma manera que en el método de producción del compuesto (60) en el Esquema de Reacción 18.

- 40 En el compuesto (I) obtenido de este modo, un grupo funcional en una molécula también puede convertirse en un grupo funcional deseado por una combinación de reacciones químicas conocidas *per se*. Los ejemplos de la reacción

química incluyen una reacción de oxidación, una reacción de reducción, una reacción de alquilación, una reacción de acilación, una reacción de ureación, una reacción de hidrólisis, una reacción de aminación, una reacción de esterificación, una reacción de acoplamiento de arilo, una reacción de desprotección.

- 5 El compuesto (I) obtenido por los métodos de producción que se han mencionado anteriormente puede aislarse y purificarse de acuerdo con un medio conocido, por ejemplo, extracción de disolvente, conversión líquida, transferencia de fase, cristalización, recristalización, cromatografía.

- 10 Cuando el compuesto (I) contiene un isómero óptico, un estereoisómero, un regioisómero o un rotámero, estos se incluyen en el compuesto (I), y pueden obtenerse como un producto individual de acuerdo con los métodos de síntesis y separación conocidos *per se*. Por ejemplo, cuando el compuesto (I) contiene un isómero óptico, un isómero óptico resuelto a partir de este compuesto también se incluye en el compuesto (I).

El isómero óptico puede producirse de acuerdo con un método conocido *per se*.

El compuesto (I) puede ser un cristal.

Los cristales del compuesto (I) (en lo sucesivo en el presente documento abreviados a veces como los cristales de la presente invención) pueden producirse de acuerdo con métodos de cristalización conocidos *per se*.

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

- 20 En general, los puntos de fusión pueden variar dependiendo de los aparatos de medición, las condiciones de medición. El cristal en la presente memoria descriptiva puede mostrar diferentes valores del punto de fusión descrito en la presente memoria descriptiva, mientras que estén cada uno dentro de un intervalo de error general.

El cristal de la presente invención es superior en propiedades fisicoquímicas (por ejemplo, punto de fusión, solubilidad, estabilidad) y propiedades biológicas (por ejemplo, farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo, excreción), expresión de eficacia) y, por lo tanto, es útil como un medicamento.

Ejemplos

- 25 La presente invención se explica en detalle a continuación haciendo referencia a los Ejemplos, Ejemplos Experimentales y Ejemplos de Formulación, que no deben interpretarse como limitantes, y la invención puede cambiarse dentro del alcance de la presente invención.

- 30 En los siguientes Ejemplos, la "temperatura ambiente" significa generalmente de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C. Las relaciones indicadas para los disolventes mixtos son relaciones de mezcla en volumen, a menos que se indique otra cosa. % significa % en peso, a menos que se indique otra cosa.

En la cromatografía en columna sobre gel de sílice, NH se refiere al uso de gel de sílice unido a aminopropilsilano. En el análisis por HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento), C18 se refiere al uso de gel de sílice unido a octadecilo. Las relaciones de disolventes de elución son relaciones de mezcla en volumen, a menos que se indique otra cosa.

- 35 En los siguientes Ejemplos, se usan las siguientes abreviaturas.

m.p.: punto de fusión

THF: tetrahidrofurano

DMF: N,N-dimetilformamida

WSC: hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

- 40 HOBt: 1-hidroxibenzotriazol monohidrato

HATU: hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metilideno]-N-metilmetanaminio

¹H RMN (espectro de resonancia magnética nuclear de protón) se midió por RMN de tipo transformada de Fourier. Para el análisis, se usaron ACD/SpecManager (nombre comercial). No se describen picos con protones muy moderados, tales como grupo hidroxilo, grupo amino.

- 45 Otras abreviaturas usadas en la memoria descriptiva significan lo siguiente.

s: singlete

d: doblete

t: triplete

c: cuádruplete

m: multiplete

a: ancho

5 J: constante de acoplamiento

Hz: hertzio

CDCl₃: cloroformo deuterado

DMSO-d₆: d₆-dimetilsulfóxido

¹H RMN: resonancia magnética nuclear de protón

10 TFA: ácido trifluoroacético

El MS (espectro de masas) se midió por LC/MS (cromatografía líquida-espectro de masas). Como el procedimiento de ionización, se usó el método ESI (Ionización por Electropulverización), o un método APCI (ionización química a presión atmosférica). Los datos indican aquellos observados. Generalmente, se observa un pico de ión molecular. En el caso de un compuesto que tiene un grupo terc-butoxicarbonilo (-Boc), puede observarse un pico después de la eliminación de un grupo terc-butoxicarbonilo o un grupo terc-butilo como un fragmento de ión. En el caso de un compuesto que tiene un grupo hidroxilo (-OH), puede observarse un pico después de la eliminación de H₂O como un fragmento iónico. En el caso de una sal, se observa generalmente un pico de ión molecular o un pico de fragmento iónico de la forma libre.

La unidad de concentración del reactivo (c) en la rotación óptica ([α]_D) es g/100 ml.

20 El valor del análisis elemental (Anal.) muestra Calculado (Calc.) y Observado.

Ejemplo 1

N-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

A) 6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol

25 Una mezcla de 1,3-benzoxazol-6-ol (2,31 g), (bromometil)ciclopropano (3,46 g), carbonato potásico (3,54 g) y DMF (25 ml) se agitó a 60 °C durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (2,88 g).

30 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,23-0,41 (2H, m), 0,51-0,66 (2H, m), 1,18-1,37 (1H, m), 3,88 (2H, d, J = 7,2 Hz), 6,99 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,35 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,58 (1H, s).

B) {(1S)-2-[(6-bromopiridin-3-il)oxi]-1-metiletil}carbamato de terc-butilo

35 A una solución de 6-bromopiridin-3-ol (4,90 g), [(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (4,93 g) y trifenilfosfina (11,06 g) en THF (100 ml) se le añadió gota a gota una solución en tolueno (1,9 M, 22 ml) de azodicarboxilato de diisopropilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (5,35 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,11 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,37 (9H, s), 3,73-4,00 (2H, m), 4,69-5,01 (1H, m), 6,90 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,7, 3,0 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,11 (1H, d, J = 3,0 Hz).

40 C) [(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

45 Una mezcla de 6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol (500 mg), {(1S)-2-[(6-bromopiridin-3-il)oxi]-1-metiletil}carbamato de terc-butilo (1,31 g), acetato de paladio (II) (29 mg), butildi(1-adamantil)fosfina (93 mg), fosfato tripotásico (1,12 g) y N-metilpirrolidona (12 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 125 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (400 mg).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,31-0,40 (2H, m), 0,53-0,67 (2H, m), 1,15 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,21-1,32 (1H, m), 1,38 (9H, s), 3,81-3,96 (3H, m), 3,96-4,13 (2H, m), 6,96 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,02 (1H, dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz), 7,39 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,61 (1H, dd, $J = 9,0, 2,7$ Hz), 7,68 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,45 (1H, d, $J = 2,7$ Hz).

MS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 440,5.

5 D) N-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

A una solución de [(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (350 mg) en acetato de etilo (20 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en piridina (15 ml). Al mismo se le añadió anhídrido acético (163 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol) y se recristalizó (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (201 mg).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,29-0,43 (2H, m), 0,53-0,67 (2H, m), 1,18 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,21-1,38 (1H, m), 1,83 (3H, s), 3,91 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 3,98-4,06 (1H, m), 4,06-4,21 (2H, m), 7,02 (1H, dd, $J = 8,8, 2,3$ Hz), 7,39 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,63 (1H, dd, $J = 8,8, 2,7$ Hz), 7,68 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,99 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 8,21 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,47 (1H, d, $J = 2,7$ Hz).

p.f. 179-180 °C

Anál. Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$: C, 66,13; H, 6,08; N, 11,02. Observado: C, 66,09; H, 6,18; N, 11,02.

Ejemplo 2

20 N-[(1S)-2-({5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]isoxazol-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

A) 3-(((2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil)oxi)isoxazol-5-carboxilato de metilo

A una solución de 3-hidroxiisoxazol-5-carboxilato de metilo (20 g), [(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (25 g) y trifetilfosfina (55,1 g) en THF (800 ml) se le añadió gota a gota una solución en tolueno (1,9 M, 110 ml) de azodicarboxilato de diisopropilo, y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y a la misma se le añadió acetato de etilo. La mezcla se lavó con agua y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (25 g).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,09 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,37 (9H, s), 3,77-3,93 (4H, m), 4,11 (2H, d, $J = 6,4$ Hz), 6,94 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,08 (1H, s).

B) Ácido 3-(((2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil)oxi)isoxazol-5-carboxílico

Se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (20 ml) a una solución de 3-(((2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil)oxi)isoxazol-5-carboxilato de metilo (4,0 g) en THF/metanol (20 ml/20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se neutralizó con ácido clorhídrico 6 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (3,5 g).

MS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 287,2.

C) [(1S)-2-({5-[(2,5-dihidroxifenil)carbamoil]isoxazol-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

A una solución de ácido 3-(((2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil)oxi)isoxazol-5-carboxílico (1,5 g), hidrocloreto de 2-aminobenceno-1,4-diol (0,847 g) y HATU (1,99 g) en DMF (20 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (1,80 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, al mismo se le añadió ácido clorhídrico 0,1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,11 g).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,10 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,38 (9H, s), 3,81-3,93 (1H, m), 4,11 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 6,46 (1H, dd, $J = 8,7, 2,6$ Hz), 6,73 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,88-7,08 (2H, m), 7,27 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 8,90 (1H, s), 9,27 (1H, s a), 9,45 (1H, s a).

50

D) [(1S)-2-([5-(5-hidroxi-1,3-benzoxazol-2-il)isoxazol-3-il]oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Se añadió trietilamina (2,83 ml) a una solución de trifenilfosfina (2,0 g) y hexacloroetano (1,5 g) en acetonitrilo (25 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. A la mezcla de reacción se le añadió adicionalmente una solución de [(1S)-2-([5-([2,5-dihidroxifenil]carbamoil)isoxazol-3-il]oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (1,0 g) en acetonitrilo (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (503 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,11 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,38 (9H, s), 3,76-3,99 (1H, m), 4,16 (2H, d, J = 6,0 Hz), 6,96 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,99 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,16 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,21 (1H, s), 7,66 (1H, d, J = 9,1 Hz), 9,76 (1H, s).

E) [(1S)-2-([5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]isoxazol-3-il]oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Se añadió (bromometil)ciclopropano (0,388 ml) a una mezcla de [(1S)-2-([5-(5-hidroxi-1,3-benzoxazol-2-il)isoxazol-3-il]oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (500 mg), carbonato potásico (552 mg) y DMF (13 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, al mismo se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con hexano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (510 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,30-0,39 (2H, m), 0,54-0,65 (2H, m), 1,12 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,21-1,30 (1H, m), 1,38 (9H, s), 3,84-3,97 (3H, m), 4,17 (2H, d, J = 6,1 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 8,9, 2,5 Hz), 7,23 (1H, s), 7,40 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,76 (1H, d, J = 9,1 Hz).

F) N-[(1S)-2-([5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]isoxazol-3-il]oxi)-1-metiletil]acetamida

A una solución de [(1S)-2-([5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]isoxazol-3-il]oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (510 mg) en acetato de etilo (11 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (12 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en piridina (1,5 ml). Al mismo se le añadió anhídrido acético (1,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo/metanol) y se recrystalizó (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (182 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,29-0,42 (2H, m), 0,54-0,66 (2H, m), 1,15 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,20-1,31 (1H, m), 1,82 (3H, s), 3,90 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,08-4,31 (3H, m), 7,14 (1H, dd, J = 9,1, 2,3 Hz), 7,25 (1H, s), 7,40 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,00 (1H, d, J = 6,4 Hz).

p.f. 156-157 °C

Anál. Calc. para C₁₉H₂₂N₃O₅: C, 61,28; H, 5,95; N, 11,28. Observado: C, 61,49; H, 5,76; N, 11,14.

Ejemplo 3

N-[(1S)-2-[4-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]fenoxi]-1-metiletil]acetamida

A) 4-[(2S)-2-(acetilamino)propil]oxi]benzoato de metilo

A una solución de 4-hidroxibenzoato de metilo (4,77 g), [(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (5,00 g) y trifenilfosfina (11,2 g) en THF (70 ml) se le añadió gota a gota una solución en tolueno (2,2 M, 20 ml) de azodicarboxilato de dietilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo). Usando el residuo obtenido, y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa D, se obtuvo el compuesto del título (3,80 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,32 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,00 (3H, s), 3,89 (3H, s), 3,95-4,09 (2H, m), 4,32-4,49 (1H, m), 5,68 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,93 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,99 (2H, d, J = 9,1 Hz).

B) Ácido 4-[(2S)-2-(acetilamino)propil]oxi]benzoico

Se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (23 ml) se a una solución (7 ml) de 4-[(2S)-2-(acetilamino)propil]oxi]benzoato de metilo (3,80 g) en metanol, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 6 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico, y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (3,33 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,81 (3H, s), 3,78-4,20 (3H, m), 7,02 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,87 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,95 (1H, d, J = 7,6 Hz), 12,63 (1H, s a).

C) 4-[(2S)-2-(acetilamino)propil]oxi-N-(2,4-dihidroxifenil)benzamida

- 5 Usando ácido 4-[(2S)-2-(acetilamino)propil]oxi benzoico y hidrocloreto de 4-aminobenceno-1,3-diol, y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, se obtuvo el compuesto del título.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,16 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,82 (3H, s), 3,82-3,93 (1H, m), 3,96-4,05 (1H, m), 4,06-4,20 (1H, m), 6,23 (1H, dd, J = 8,3, 2,7 Hz), 6,35 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,05 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,82-8,02 (3H, m), 9,36 (1H, s).

D) N-[(1S)-2-[4-(6-hidroxi-1,3-benzoxazol-2-il)fenoxi]-1-metiletil]acetamida

- 10 A una solución de 4-[(2S)-2-(acetilamino)propil]oxi-N-(2,4-dihidroxifenil)benzamida (628 mg) y trifenilfosfina (716 mg) en THF (6,0 ml) se le añadió gota a gota una solución en tolueno (2,2 M, 1,24 ml) de azodicarboxilato de dietilo, y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (326 mg).

- 15 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,17 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,82 (3H, s), 3,84-4,22 (3H, m), 6,82 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,06 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,96 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,04 (2H, d, J = 9,1 Hz), 9,79 (1H, s).

E) N-[(1S)-2-[4-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]fenoxi]-1-metiletil]acetamida

- 20 Usando N-[(1S)-2-[4-(6-hidroxi-1,3-benzoxazol-2-il)fenoxi]-1-metiletil]acetamida, y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa A, se obtuvo el compuesto del título.

Ejemplo 4

N-[(1S)-2-[(6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-5-metilpiridin-3-il)oxi]-1-metiletil]acetamida

A) [(1S)-2-[(6-bromo-5-metilpiridin-3-il)oxi]-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

- 25 En una atmósfera de argón, a una solución de 2,5-dibromo-3-metilpiridina (12,4 g) en THF (100 ml) se le añadió gota a gota una solución en hexano (1,6 M, 30,9 ml) de n-butil litio a -78 °C, y la mezcla obtenida se agitó a -78 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió trimetoxiborano (5,52 ml), y la mezcla obtenida se agitó a -78 °C durante 30 min, y después a 0 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadieron una solución acuosa 8 M de hidróxido sódico (6,18 ml) y peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % (100 ml), y la mezcla obtenida se agitó a 0 °C durante 30 min, y después a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico y después con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo), y el residuo obtenido se mezcló con [(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (4,43 g), trifenilfosfina (6,63 g) y THF (40 ml). Al mismo se le añadió gota a gota una solución en tolueno (1,9 M, 13,3 ml) de azodicarboxilato de diisopropilo, y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y después a 70 °C durante una noche.
- 30 A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contiene acetato amónico 5 mM)) para dar el compuesto del título (0,739 g).

- 40 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,11 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,37 (9H, s), 2,30 (3H, s), 3,72-4,00 (3H, m), 6,91 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,36-7,52 (1H, m), 7,94 (1H, d, J = 3,0 Hz).

B) [(1S)-2-[(6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-5-metilpiridin-3-il)oxi]-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Usando [(1S)-2-[(6-bromo-5-metilpiridin-3-il)oxi]-1-metiletil]carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa C, se obtuvo el compuesto del título.

- 45 MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 454,5.

C) N-[(1S)-2-[(6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-5-metilpiridin-3-il)oxi]-1-metiletil]acetamida

Usando [(1S)-2-[(6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-5-metilpiridin-3-il)oxi]-1-metiletil]carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa D, se obtuvo el compuesto del título.

Ejemplo 5

N-[(1S)-2-({5-cloro-6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

A) 5-bromo-3-cloro-N-(2,4-dihidroxifenil)piridina-2-carboxamida

5 Usando ácido 5-bromo-3-cloropiridina-2-carboxílico y hidrocloreuro de 4-aminobenceno-1,3-diol, y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, se obtuvo el compuesto del título.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,24 (1H, dd, J = 8,7, 2,6 Hz), 6,40 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,49 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 9,21 (1H, s), 9,82 (1H, s), 9,90 (1H, s).

B) 2-(5-bromo-3-cloropiridin-2-il)-6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol

10 Usando 5-bromo-3-cloro-N-(2,4-dihidroxifenil)piridina-2-carboxamida, y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapas D-E, se obtuvo el compuesto del título.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,25-0,43 (2H, m), 0,54-0,70 (2H, m), 1,16-1,39 (1H, m), 3,93 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,8, 2,3 Hz), 7,44 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,62 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,90 (1H, d, J = 2,1 Hz).

C) N-[(1S)-2-({5-cloro-6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

15 En una atmósfera de argón, a una solución de 2-(5-bromo-3-cloropiridin-2-il)-6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol (300 mg) y trimetoxiborano (0,177 ml) en THF (5 ml) se le añadió gota a gota una solución en hexano (1,6 M, 1,23 ml) de n-butil litio a 0 °C, y la mezcla obtenida se agitó a 0 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se
20 mezcló con peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % (1 ml) y THF (5 ml), y la mezcla obtenida se agitó a 70 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con
25 [(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (138 mg), trifenilfosfina (207 mg) y THF (5 ml). Al mismo se le añadió gota a gota una solución en tolueno (1,9 M, 0,416 ml) de azodicarboxilato de diisopropilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y después a 70 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en
30 columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo), y se mezcló con acetato de etilo (2 ml) y cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (2 ml). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se mezcló con piridina (2 ml) y anhídrido acético (2 ml), y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (22,2 mg).

35 Ejemplo 6

N-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-5-fluoropiridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

A) 6-cloro-5-fluoropiridin-3-ol

40 En una atmósfera de argón, a una mezcla de 5-bromo-2-cloro-3-fluoropiridina (4,45 g) y tolueno (50 ml) se le añadió gota a gota una solución en hexano (1,6 M, 15,8 ml) de n-butil litio a -78 °C, y la mezcla obtenida se agitó a -78 °C durante 5 min. A la mezcla de reacción se le añadió trimetoxiborano (2,84 ml), y la mezcla obtenida se agitó a -78 °C durante 15 min, y después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y a la misma se le añadieron una solución acuosa 8 M de hidróxido sódico (3,17 ml) y peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % (20 ml), y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y a la misma se le añadió una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico
45 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (2,20 g).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,32 (1H, dd, J = 10,2, 2,3 Hz), 7,85 (1H, d, J = 2,3 Hz), 10,77 (1H, s).

B) {(1S)-2-[(6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil}carbamato de terc-butilo

50 A una mezcla de 6-cloro-5-fluoropiridin-3-ol (2,43 g), [(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (3,46 g), trifenilfosfina (6,48 g) y THF (25 ml) se le añadió gota a gota una solución en tolueno (1,9 M, 13,0 ml) de azodicarboxilato de diisopropilo a temperatura ambiente, y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en

columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (2,88 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,11 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,37 (9H, s), 3,69-4,19 (3H, m), 6,92 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 10,5, 2,5 Hz), 8,04 (1H, d, J = 2,5 Hz).

C) 5-((2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil)oxi)-3-fluoropiridina-2-carboxilato de etilo

- 5 En una atmósfera de monóxido de carbono, una mezcla de {(1S)-2-[(6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil}carbamato de terc-butilo (500 mg), aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) y diclorometano (135 mg), trietilamina (0,229 ml), etanol (5 ml) y DMF (5 ml) se agitó a 80 °C durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (402 mg).

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 343,3.

D) Ácido 5-((2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil)oxi)-3-fluoropiridina-2-carboxílico

- 15 Una mezcla de 5-((2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil)oxi)-3-fluoropiridina-2-carboxilato de etilo (402 mg), THF (4 ml), etanol (4 ml) y una solución acuosa 1 M de hidróxido de litio (4 ml) se agitó a 0 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M a 0 °C, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (357 mg).

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 315,2.

- 20 E) [(1S)-2-((6-[(2,4-dihidroxifenil)carbamoi]-5-fluoropiridin-3-il)oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

- Una mezcla de ácido 5-((2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil)oxi)-3-fluoropiridina-2-carboxílico (357 mg), hidrócloruro de 4-aminobenceno-1,3-diol (184 mg), HATU (432 mg), N,N-diisopropiletilamina (0,391 ml) y DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (321 mg).

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 422,3.

F) [(1S)-2-((6-[(6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-5-fluoropiridin-3-il)oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

- 30 Se añadió trietilamina (0,849 ml) a una solución de trifenilfosfina (599 mg) y hexacloroetano (451 mg) en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A la mezcla de reacción se le añadió adicionalmente una mezcla de [(1S)-2-((6-[(2,4-dihidroxifenil)carbamoi]-5-fluoropiridin-3-il)oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (321 mg) y acetonitrilo (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo), y el residuo obtenido (305 mg) se mezcló con (bromometil)ciclopropano (204 mg), carbonato potásico (209 mg) y DMF (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (101 mg).

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 458,2.

G) N-[(1S)-2-((6-[(6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-5-fluoropiridin-3-il)oxi)-1-metiletil]acetamida

- 45 Una mezcla de [(1S)-2-((6-[(6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-5-fluoropiridin-3-il)oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (101 mg), cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (1 ml) y acetato de etilo (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se mezcló con anhídrido acético (1 ml) y piridina (1 ml), y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo/metanol) y se recrystalizó (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (53,1 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,29-0,43 (2H, m), 0,53-0,68 (2H, m), 1,11-1,38 (4H, m), 1,83 (3H, s), 3,91 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,98-4,24 (3H, m), 7,03 (1H, dd, J = 8,9, 2,4 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,66-7,81 (2H, m), 8,02 (1H, d, J = 7,2

Hz), 8,29-8,44 (1H, m).

p.f. 158-159 °C

Anál. Calc. para $C_{21}H_{22}N_3O_4F$: C, 63,15; H, 5,55; N, 10,52. Observado: C, 63,13; H, 5,65; N, 10,31.

Ejemplo 7

- 5 N-[(1S)-2-({5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]isoxazol-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

Usando ácido 3-({(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}oxi)isoxazol-5-carboxílico y hidrócloruro de 4-aminobenceno-1,3-diol, y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapas C-F, se obtuvo el compuesto del título.

Ejemplo 8

N-[(1S)-2-({5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

- 10 A) 3-({(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}oxi)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

Usando 3-hidroxi-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa A, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 300,4.

B) 1-bencil-3-({(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}oxi)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

- 15 Usando 3-({(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}oxi)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo y (bromometil)benceno, y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa A (la temperatura de la reacción era la temperatura ambiente), se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 390,4.

C) Ácido 1-bencil-3-({(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}oxi)-1H-pirazol-5-carboxílico

- 20 Usando 1-bencil-3-({(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}oxi)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 376,4.

D) [(1S)-2-({1-bencil-5-[(2,4-dihidroxifenil)carbamoil]-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

- 25 Usando ácido 1-bencil-3-({(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}oxi)-1H-pirazol-5-carboxílico, y de la misma manera que en el Ejemplo 5, etapa A, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 483,4.

E) [(1S)-2-({1-bencil-5-(6-hidroxi-1,3-benzoxazol-2-il)-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Usando [(1S)-2-({1-bencil-5-[(2,4-dihidroxifenil)carbamoil]-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa D, se obtuvo el compuesto del título.

- 30 MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 465,4.

F) [(1S)-2-({1-bencil-5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Usando [(1S)-2-({1-bencil-5-(6-hidroxi-1,3-benzoxazol-2-il)-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa E, se obtuvo el compuesto del título.

- 35 MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 519,4.

G) N-[(1S)-2-({1-bencil-5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

Usando [(1S)-2-({1-bencil-5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa D, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 461,5.

40

H) N-[(1S)-2-({5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

En una atmósfera de hidrógeno, una mezcla de N-[(1S)-2-({1-bencil-5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida (120 mg), hidróxido de paladio al 20 %/carbono (que contenía agua (50 %), 60 mg), etanol (5 ml) y THF (3 ml) se agitó a 50 °C durante 4 h. El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (23,4 mg).

Ejemplo 9

N-[(1S)-2-({5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-4-fluoro-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

En una atmósfera de hidrógeno, una mezcla de N-[(1S)-2-({1-bencil-5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida (200 mg), hidróxido de paladio al 20 %/carbono (que contenía agua (50 %), 200 mg), etanol (7 ml) y THF (4 ml) se agitó a 50 °C durante 4 h. El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo se mezcló con acetonitrilo (10 ml), THF (10 ml) y ditetrafluoroborato de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (369 mg), y la mezcla obtenida se agitó a 70 °C durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añadió adicionalmente ditetrafluoroborato de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (369 mg), y la mezcla obtenida se agitó a 70 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió adicionalmente ditetrafluoroborato de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (369 mg), y la mezcla obtenida se agitó a 70 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y HPLC (Ascentis RP-Amide, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contiene acetato amónico 5 mM)) para dar el compuesto del título (6,2 mg).

Ejemplo 10

N-[(1S)-2-({5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-1-metil-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

A) 3-({(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}oxi)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

Usando 3-({(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}oxi)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo y yodometano, y de la misma manera que en el Ejemplo 8, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): [M+H]⁺ 314,5.

B) Ácido 3-({(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}oxi)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico

Usando 3-({(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}oxi)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): [M+H]⁺ 300,4.

C) [(1S)-2-({5-[6-(2,4-dihidroxifenil)carbamoil]-1-metil-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Usando ácido 3-({(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}oxi)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico, y de la misma manera que en el Ejemplo 5, etapa A, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): [M+H]⁺ 407,3.

D) [(1S)-2-({5-[6-(hidroxi-1,3-benzoxazol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Usando [(1S)-2-({5-[6-(2,4-dihidroxifenil)carbamoil]-1-metil-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa D, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): [M+H]⁺ 389,3.

E) [(1S)-2-({5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-1-metil-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Usando [(1S)-2-({5-[6-(hidroxi-1,3-benzoxazol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa E, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): [M+H]⁺ 443,5.

F) N-[(1S)-2-({5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-1-metil-1H-pirazo1-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

Usando [(1S)-2-({5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-1-metil-1-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa D, se obtuvo el compuesto del título.

Ejemplo 11

N-[(1S)-2-({5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-4-fluoro-1-metil-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

Una mezcla de N-[(1S)-2-({5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-1-metil-1H-pirazo1-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida (193 mg), ditetrafluoroborato de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (427 mg) y acetonitrilo (10 ml) se agitó a 60 °C durante 7 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (11,2 mg).

Ejemplo 12

N-[(1S)-2-[4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]fenoxi]-1-metiletil]acetamida

A) 1-[4-(benciloxi)fenil]-1-(2-bromo-5-metoxibencil)hidrazina

A una solución de hidrocloreuro de [4-(benciloxi)fenil]hidrazina (2,0 g) en THF (25 ml) se le añadió gota a gota una solución en THF (1,9 M, 8,4 ml) de hexametildisilazida sódica en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió 1-bromo-2-(bromometil)-4-metoxibenceno (2,23 g) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,56 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3,63 (2H, s), 3,73 (3H, s), 4,52 (2H, s), 5,02 (2H, s), 6,71 (1H, dd, J = 8,7, 3,0 Hz), 6,85-6,97 (3H, m), 6,97-7,07 (2H, m), 7,27-7,54 (6H, m).

B) 2-[4-(benciloxi)fenil]-5-metoxi-2H-indazol

Una mezcla de 1-[4-(benciloxi)fenil]-1-(2-bromo-5-metoxibencil)hidrazina (1,50 g), acetato de paladio (II) (41 mg), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (151 mg), terc-butóxido sódico (436 mg) y tolueno (18 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 90 °C durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, y la mezcla obtenida se diluyó con acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se separó. La capa acuosa separada se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (163 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,80 (3H, s), 5,19 (2H, s), 6,97 (1H, dd, J = 9,1, 2,3 Hz), 7,01 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,13-7,26 (2H, m), 7,28-7,55 (5H, m), 7,61 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,83-8,03 (2H, m), 8,79 (1H, d, J = 1,1 Hz).

C) 4-(5-metoxi-2H-indazol-2-il)fenol

En una atmósfera de hidrógeno, una mezcla de 2-[4-(benciloxi)fenil]-5-metoxi-2H-indazol (160 mg), paladio al 10 %/carbono (que contenía agua (50 %), 52 mg), metanol (10 ml) y THF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (121 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,79 (3H, s), 6,86-6,93 (2H, m), 6,95 (1H, dd, J = 9,3, 2,5 Hz), 7,01 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,59 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,75-7,85 (2H, m), 8,71 (1H, d, J = 1,1 Hz), 9,88 (1H, s a).

D) {(1S)-2-[4-(5-metoxi-2H-indazol-2-il)fenoxi]-1-metiletil}carbamato de terc-butilo

Usando 4-(5-metoxi-2H-indazol-2-il)fenol, y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,32 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,46 (9H, s), 3,86 (3H, s), 3,99 (2H, d, J = 3,8 Hz), 4,02-4,16 (1H, m), 6,90 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,97-7,07 (3H, m), 7,67 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,77 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,18 (1H, s).

E) N-[(1S)-2-[4-(5-metoxi-2H-indazol-2-il)fenoxi]-1-metiletil]acetamida

Usando {(1S)-2-[4-(5-metoxi-2H-indazol-2-il)fenoxi]-1-metiletil}carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa D, se obtuvo el compuesto del título.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,17 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,83 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,83-3,93 (1H, m), 3,94-4,05 (1H, m), 4,05-4,21 (1H, m), 6,91-7,05 (2H, m), 7,07-7,19 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,89-8,02 (3H, m), 8,80 (1H, d, J

= 0,8 Hz).

F) N-[(1S)-2-[4-(5-hidroxi-2H-indazol-2-il)fenoxi]-1-metiletil]acetamida

A una solución de N-[(1S)-2-[4-(5-metoxi-2H-indazol-2-il)fenoxi]-1-metiletil]acetamida (70 mg) en diclorometano (3 ml) se le añadió gota a gota una solución en diclorometano (1,0 M, 0,83 ml) de tribromoborano en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico en refrigeración con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (48 mg).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,17 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,83 (3H, s), 3,82-3,92 (1H, m), 3,95-4,05 (1H, m), 4,05-4,22 (1H, m), 6,81-6,96 (2H, m), 7,07-7,19 (2H, m), 7,54 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,86-7,99 (3H, m), 8,68 (1H, d, J = 0,8 Hz), 9,25 (1H, s).

G) N-[(1S)-2-[4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]fenoxi]-1-metiletil]acetamida

Usando N-[(1S)-2-[4-(5-hidroxi-2H-indazol-2-il)fenoxi]-1-metiletil]acetamida, y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa E, se obtuvo el compuesto del título.

Ejemplo 13

N-[(1S)-2-[4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]fenoxi]-1-metiletil]acetamida

A) 6-(ciclopropilmetoxi)-1H-indazol

Usando 6-hidroxi-1H-indazol, y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa A, se obtuvo el compuesto del título.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,33-0,44 (2H, m), 0,58-0,74 (2H, m), 1,19-1,42 (1H, m), 3,85 (2H, d, J = 7,2 Hz), 6,74-6,93 (2H, m), 7,60 (1H, dd, J = 8,7, 0,8 Hz), 7,96 (1H, d, J = 0,8 Hz), 9,92 (1H, s a).

B) 2-[4-(benciloxi)fenil]-6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol

Una mezcla de 6-(ciclopropilmetoxi)-1H-indazol (376 mg), 1-(benciloxi)-4-bromobenceno (632 mg), yoduro de cobre (I) (38,1 mg), (1RS,2RS)-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (114 mg), fosfato tripotásico (892 mg) y tolueno (2 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua y se filtró a través de celite. La capa orgánica separada del filtrado obtenido se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar una mezcla (741 mg) del compuesto del título y 1-[4-(benciloxi)fenil]-6-(ciclopropilmetoxi)-1H-indazol.

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 371,2.

C) 4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]fenol

Usando una mezcla de 2-[4-(benciloxi)fenil]-6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol y 1-[4-(benciloxi)fenil]-6-(ciclopropilmetoxi)-1H-indazol, y de la misma manera que en el Ejemplo 12, etapa C, se obtuvo una mezcla del compuesto del título y 4-[6-(ciclopropilmetoxi)-1H-indazol-1-il]fenol. MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 281,2.

D) [(1S)-2-[4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]fenoxi]-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Usando una mezcla de 4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]fenol y 4-[6-(ciclopropilmetoxi)-1H-indazol-1-il]fenol, y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 438,4.

E) N-[(1S)-2-[4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]fenoxi]-1-metiletil]acetamida

Usando [(1S)-2-[4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]fenoxil-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (100 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa D, se obtuvo el compuesto del título (50,1 mg).

Ejemplo 14

N-[(1S)-2-[(6-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]piridin-3-il)oxi]-1-metiletil]acetamida

A) 2-[5-(benciloxi)piridin-2-il]-6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol

Usando 6-(ciclopropilmetoxi)-1H-indazol y 5-(benciloxi)-2-cloropiridina, y de la misma manera que en el Ejemplo 13, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,29-0,44 (2H, m), 0,53-0,67 (2H, m), 1,22-1,30 (1H, m), 3,88 (2H, d, J = 6,8 Hz), 5,27 (2H, s), 6,78 (1H, dd, J = 9,1, 2,3 Hz), 6,94 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,30-7,47 (3H, m), 7,47-7,54 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 9,1, 3,0 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,32 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,99 (1H, d, J = 0,8 Hz).

B) 6-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]piridin-3-ol

- 5 Usando 2-[5-(benciloxi)piridin-2-il]-6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol, y de la misma manera que en el Ejemplo 12, etapa C, se obtuvo el compuesto del título.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,26-0,44 (2H, m), 0,51-0,68 (2H, m), 1,21-1,29 (1H, m), 3,87 (2H, d, J = 7,2 Hz), 6,77 (1H, dd, J = 9,1, 2,3 Hz), 6,91-6,98 (1H, m), 7,41 (1H, dd, J = 8,9, 2,8 Hz), 7,64 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,97 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,05 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,94 (1H, d, J = 0,8 Hz), 10,41 (1H, s a).

- 10 C) [(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Usando 6-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]piridin-3-ol, y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 439,1.

D) N-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

- 15 Usando [(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa D, se obtuvo el compuesto del título.

Ejemplo 15

1-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]urea

- 20 Una mezcla de [(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (84,7 mg), acetato de etilo (2 ml) y cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se mezcló con trietilamina (1 ml), THF (5 ml) e isocianato de tricloroacetilo (0,034 ml) a 0 °C, y la mezcla obtenida se agitó a 0 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió amoníaco 8 M/metanol (5 ml), y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (6,3 mg).

Ejemplo 16

1-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]-3-metilurea

- 30 Una mezcla de [(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (86,8 mg), acetato de etilo (2 ml) y cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se mezcló con trietilamina (0,5 ml), THF (2 ml) e isocianato de metilo (0,014 ml) a 0 °C, y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (20 mg).

Ejemplo 17

[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de metilo

- 40 Una mezcla de [(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (84,6 mg), acetato de etilo (2 ml) y cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se mezcló con trietilamina (0,5 ml), THF (2 ml) y cloroformiato de metilo (0,044 ml) a 0 °C, y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (17,5 mg).

Ejemplo 18

1-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-5-fluoropiridin-3-il}oxi)-1-metiletil]urea

- 50 Usando [(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-5-fluoropiridin-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 15, etapa A (usando piridina en lugar de trietilamina), se obtuvo el compuesto del título.

Ejemplo 19

1-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-5-fluoropiridin-3-il}oxi)-1-metiletil]-3-metilurea

Usando [(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-5-fluoropiridin-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 16, etapa A (usando piridina en lugar de trietilamina), se obtuvo el compuesto del título.

Ejemplo 20

1-[(1S)-2-({5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]isoxazol-3-il}oxi)-1-metiletil]-3-metilurea

Usando [(1S)-2-({5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]isoxazol-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 16, etapa A, se obtuvo el compuesto del título.

Ejemplo 21

[(1S)-2-({5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]isoxazol-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de metilo

Usando [(1S)-2-({5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]isoxazol-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 17, etapa A, se obtuvo el compuesto del título.

Ejemplo 22

1-[(1S)-2-({5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]isoxazol-3-il}oxi)-1-metiletil]urea

Una mezcla de [(1S)-2-({5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]isoxazol-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (430 mg), acetato de etilo (8 ml), metanol (1 ml) y cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El sólido precipitado se recogió por filtración, y se lavó con hexano. El sólido obtenido se suspendió en THF (10 ml), al mismo se le añadieron trietilamina (4 ml) e isocianato de (trimetil)sililo (0,271 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El sólido precipitado se recogió por filtración, y se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (43,9 mg).

Ejemplo 23

N-[(1S)-2-({5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-4-metilisoxazol-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

A) [(1S)-2-({5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-4-metilisoxazol-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

En una atmósfera de argón, a una solución de [(1S)-2-({5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]isoxazol-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (644 mg) en THF (15 ml) se le añadió gota a gota una solución en hexano (1,6 M, 2,156 ml) de n-butil litio a -78 °C, y la mezcla se agitó a -78 °C durante 20 min. A la mezcla de reacción se le añadió yodometano (0,140 ml), y la mezcla se agitó a -78 °C durante 15 min, y después a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (46,0 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,30-0,39 (2H, m), 0,54-0,63 (2H, m), 1,12 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,22-1,29 (1H, m), 1,38 (9H, s), 2,26 (3H, s), 3,86-4,02 (3H, m), 4,09-4,26 (2H, m), 6,90-7,00 (1H, m), 7,12 (1H, dd, J = 9,1, 2,3 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,76 (1H, d, J = 9,1 Hz).

B) N-[(1S)-2-({5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-4-metilisoxazol-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

Usando [(1S)-2-({5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-4-metilisoxazol-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa D, se obtuvo el compuesto del título.

Ejemplo 24

N-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

A) Ácido (2-bromo-4-hidroxifenil)acético

Se añadió gota a gota una solución en diclorometano (1,0 M, 150 ml) de tribromoborano a una solución de ácido (2-bromo-4-metoxifenil)acético (15,0 g) en diclorometano (160 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido de color amarillo obtenido se recogió por filtración y se lavó con hexano-éter dietílico para dar el compuesto del título (10,3 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,58 (2H, s), 6,73 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 6,98 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,76 (1H, s), 12,31 (1H, s a).

B) [2-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)fenil]acetato de ciclopropilmetilo

5 Una solución de (bromometil)ciclopropano (10,52 g), ácido (2-bromo-4-hidroxifenil)acético (6,0 g) y carbonato potásico (7,18 g) en DMF (200 ml) se agitó a 80 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con éter dietílico y agua, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (7,89 g).

10 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,20-0,28 (2H, m), 0,28-0,35 (2H, m), 0,43-0,52 (2H, m), 0,52-0,63 (2H, m), 0,97-1,14 (1H, m), 1,14-1,29 (1H, m), 3,73 (2H, s), 3,82 (2H, d, J = 6,8 Hz), 3,89 (2H, d, J = 7,2 Hz), 6,92 (1H, dd, J = 8,5, 2,7 Hz), 7,16 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,29 (1H, d, J = 8,5 Hz).

C) Ácido [2-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)fenil]acético

15 Se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (30 ml) a una solución de [2-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)fenil]acetato de ciclopropilmetilo (6 g) en metanol (50 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, a la misma se le añadió agua, y la mezcla se lavó con éter diisopropílico. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 M, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (4,48 g).

20 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,16-0,44 (2H, m), 0,44-0,69 (2H, m), 0,99-1,33 (1H, m), 3,62 (2H, s), 3,82 (2H, d, J = 7,2 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 7,14 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,27 (1H, d, J = 8,3 Hz), 12,37 (1H, s a).

D) 2-[2-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)fenil]-N-metoxi-N-metilacetamida

25 Se añadió WSC (4,89 g) a una solución de hidrocloreuro de N,O-dimetilhidroxiamina (2,49 g), ácido [2-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)fenil]acético (4,85 g), HOBT (3,91 g) y trietilamina (3,56 ml) en acetonitrilo (100 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 M, agua, hidrogenocarbonato sódico saturado y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se pasó a través de un lecho de gel de sílice NH, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (4,78 g). MS (ESI⁺):

30 [M+H]⁺ 328,0.

E) 2-[2-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1-(5-{[tris(1-metiletil)silil]oxi}piridin-2-il)etanona

35 Se añadió gota a gota una solución en hexano (1,6 M, 11,43 ml) de n-butil litio a una solución de 2-bromo-5-{[tris(1-metiletil)silil]oxi}piridina (4,03 g) en éter dietílico (60 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 min y se dejó calentar a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C, y a la misma se le añadió gota a gota una solución de 2-[2-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)fenil]-N-metoxi-N-metilacetamida (4,0 g) en éter dietílico (30 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada enfriada con hielo de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,50 g).

40 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,26-0,37 (2H, m), 0,49-0,64 (2H, m), 1,09 (18H, d, J = 7,2 Hz), 1,14-1,28 (4H, m), 3,81 (2H, dd, J = 4,7, 2,1 Hz), 4,58 (2H, s), 6,86-6,96 (1H, m), 7,11-7,33 (2H, m), 7,48 (1H, dd, J = 8,7, 2,6 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,37 (1H, d, J = 2,6 Hz).

F) 2-[2-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1-(5-{[tris(1-metiletil)silil]oxi}piridin-2-il)etanol

45 Se añadió borohidruro sódico (0,109 g) a una solución de 2-[2-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1-(5-{[tris(1-metiletil)silil]oxi}piridin-2-il)etanona (1,50 g) en etanol (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,210 g).

50 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,25-0,35 (2H, m), 0,49-0,61 (2H, m), 1,06 (18H, d, J = 7,2 Hz), 1,13-1,22 (4H, m), 2,89 (1H, dd, J = 13,6, 7,9 Hz), 3,11 (1H, dd, J = 13,6, 5,7 Hz), 3,75-3,81 (2H, m), 4,65-4,85 (1H, m), 5,38 (1H, d, J = 5,3 Hz), 6,87 (1H, dd, J = 8,3, 2,6 Hz), 6,98-7,14 (2H, m), 7,15-7,39 (1H, m), 8,09 (2H, d, J = 2,3 Hz).

G) 6-[6-(ciclopropilmetoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]piridin-3-ol

Se añadió hidruro sódico (27,7 mg) a una suspensión de 2-[2-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1-(5-[[tris(1-metil-
 5 etil)silil]oxi]piridin-2-il)etanol (600 mg) y cloruro de cobre (I) (5,71 mg) en tolueno (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 3 h, y se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (10 ml), y al mismo se le añadió una solución en THF (1,0 M, 5,76 ml) de fluoruro de tetrabutilamonio. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (180 mg).

10 MS (ESI+): [M+H]⁺ 284,1.

H) [(1S)-2-((6-[6-(ciclopropilmetoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]piridin-3-il)oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Se añadió gota a gota una solución en tolueno (1,9 M, 0,474 ml) de azodicarboxilato de diisopropilo a una solución de [(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (158 mg), trifenilfosfina (236 mg) y 6-[6-(ciclopropilmetoxi)-
 15 2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]piridin-3-ol (170 mg) en THF (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (80 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 441,2.

I) N-[(1S)-2-((6-[6-(ciclopropilmetoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]piridin-3-il)oxi)-1-metiletil]acetamida

Se añadió gota a gota cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (10 ml) a una solución de [(1S)-2-((6-[6-(ciclopropilmetoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]piridin-3-il)oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (80
 20 mg) en acetato de etilo (5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en piridina (10 ml), y al mismo se le añadió anhídrido acético (0,026 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con hidrogenocarbonato sódico saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (49,3 mg).

Ejemplo 25

N-[(1S)-2-[4-(6-etoxi-2H-indazol-2-il)-3-fluorofenoxi]-1-metiletil]acetamida monohidrato

30 A) 4-etoxi-1-metil-2-nitrobenceno

Se mezcló 4-metil-3-nitrofenol (10,0 g) con yodoetano (10,5 ml), carbonato potásico (13,5 g) y DMF (130 ml), y la mezcla obtenida se agitó a 60 °C durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo dos veces con éter dietílico. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (11,8 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,43 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,52 (3H, s), 4,06 (2H, c, J = 6,8 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 8,5, 2,8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,49 (1H, d, J = 3,0 Hz).

B) 1-(bromometil)-4-etoxi-2-nitrobenceno

Una mezcla de 4-etoxi-1-metil-2-nitrobenceno (11,8 g), N-bromosuccinimida (17,4 g), 2,2'-azobisisobutironitrilo (1,07 g) y acetato de etilo (300 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 90 °C durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se diluyó con éter dietílico, y la mezcla se lavó tres veces con agua. La capa orgánica separada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (11,3 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,45 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,10 (2H, c, J = 6,8 Hz), 4,80 (2H, s), 7,11 (1H, dd, J = 8,5, 2,8 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,54 (1H, d, J = 2,6 Hz).

C) 4-etoxi-2-nitrobenzaldehído

Una mezcla de 1-(bromometil)-4-etoxi-2-nitrobenceno (11,3 g), N-óxido de 4-metilmorfolina (10,1 g), 4 Å de tamices moleculares (11 g) y acetónitrilo (220 ml) se agitó en una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el disolvente del filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó dos veces con agua. La capa acuosa separada se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio

anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (5,65 g).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,49 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 4,19 (2H, c, $J = 6,8$ Hz), 7,21 (1H, dd, $J = 8,5, 2,1$ Hz), 7,50 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,97 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 10,29 (1H, s).

5 D) [(1S)-2-(3-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

A una mezcla de 3-fluoro-4-nitrofenol (2,02 g), [(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (5,62 g), trifenilfosfina (8,41 g) y THF (60 ml) se le añadió gota a gota una solución en tolueno (1,9 M, 16,9 ml) de azodicarboxilato de diisopropilo a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (4,03 g).

10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,30 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,45 (9H, s), 3,94-4,14 (3H, m), 4,62 (1H, s a), 6,68-6,87 (2H, m), 8,02-8,17 (1H, m).

E) [(1S)-2-(4-amino-3-fluorofenoxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

15 En una atmósfera de hidrógeno, una mezcla de [(1S)-2-(3-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (10,2 g), paladio al 10 %/carbono (que contenía agua (50 %), 500 mg) y etanol (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (8,64 g).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,26 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,45 (9H, s), 3,44 (2H, s a), 3,79-3,89 (2H, m), 4,00 (1H, s a), 4,74 (1H, s a), 6,50-6,58 (1H, m), 6,62 (1H, dd, $J = 12,5, 2,7$ Hz), 6,71 (1H, dd, $J = 9,8, 8,7$ Hz).

20 MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 185,2.

F) {(1S)-2-[4-(6-etoxi-2H-indazol-2-il)-3-fluorofenoxi]-1-metiletil}carbamato de terc-butilo

25 Una mezcla de 4-etoxi-2-nitrobenzaldehído (5,20 g), [(1S)-2-(4-amino-3-fluorofenoxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (7,58 g), sulfato de magnesio (3,21 g) y etanol (60 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, al residuo se le añadió fosfito de trietilo (13,7 ml), y la mezcla se agitó a 130 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (6,53 g). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,31 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,44-1,51 (12H, m), 3,98 (2H, d, $J = 3,8$ Hz), 4,03-4,17 (3H, m), 4,71 (1H, s a), 6,76-6,88 (3H, m), 6,98 (1H, s), 7,56 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,86-7,95 (1H, m), 8,28 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 430,3.

30 G) N-{[(1S)-2-[4-(6-etoxi-2H-indazol-2-il)-3-fluorofenoxi]-1-metiletil]acetamida monohidrato

Una mezcla de {(1S)-2-[4-(6-etoxi-2H-indazol-2-il)-3-fluorofenoxi]-1-metiletil}carbamato de terc-butilo (6,53 g), cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (20 ml) y acetato de etilo (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se mezcló con anhídrido acético (20 ml) y piridina (50 ml). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con THF y acetato de etilo, y la mezcla se lavó tres veces con ácido clorhídrico 1 M. La capa acuosa separada se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol, y la solución se filtró a través de gel de sílice. El filtrado se concentró, y el residuo se recrystalizó (etanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (2,36 g).

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,17 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,38 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,83 (3H, s), 3,87-3,95 (1H, m), 3,99-4,20 (4H, m), 6,76 (1H, dd, $J = 9,0, 2,3$ Hz), 6,93-7,05 (2H, m), 7,19 (1H, dd, $J = 13,6, 2,6$ Hz), 7,64 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,81 (1H, t, $J = 9,0$ Hz), 7,96 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 8,59 (1H, d, $J = 1,9$ Hz).

Anál. Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 61,69; H, 6,21; N, 10,79 Observado: C, 61,45; H, 6,31; N, 10,65.

45 Ejemplo 26

N-{[(1S)-2-[4-(6-etoxi-2H-indazol-2-il)fenoxi]-1-metiletil]acetamida

A) [(1S)-1-metil-2-(4-nitrofenoxi)etil]carbamato de terc-butilo

Usando 4-nitrofenol (5,29 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 25, etapa D, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (11,23 g).

50 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,31 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,45 (9H, s), 3,95-4,16 (3H, m), 4,67 (1H, s a), 6,93-7,03 (2H, m),

8,12-8,29 (2H, m).

B) [(1S)-2-(4-aminofenoxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Usando [(1S)-1-metil-2-(4-nitrofenoxi)etil]carbamato de terc-butilo (444 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 25, etapa E, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (399 mg).

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,27 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,45 (9H, s), 3,42 (2H, s a), 3,78-3,90 (2H, m), 4,00 (1H, s a), 4,79 (1H, s a), 6,59-6,67 (2H, m), 6,70-6,79 (2H, m).

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$ 167,3.

C) {(1S)-2-[4-(6-etoxi-2H-indazol-2-il)fenoxi]-1-metiletil}carbamato de terc-butilo

- 10 Usando 4-etoxi-2-nitrobenzaldehído (293 mg) y [(1S)-2-(4-aminofenoxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (399 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 25, etapa F, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido (459 mg).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,32 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,44-1,51 (12H, m), 3,98 (2H, d, J = 4,1 Hz), 4,03-4,18 (3H, m), 4,76 (1H, s a), 6,80 (1H, dd, J = 9,0, 2,3 Hz), 6,99-7,06 (3H, m), 7,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,69-7,81 (2H, m), 8,21 (1H, s).

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 412,3.

- 15 D) N-[(1S)-2-[4-(6-etoxi-2H-indazol-2-il)fenoxi]-1-metiletil]acetamida

Usando {(1S)-2-[4-(6-etoxi-2H-indazol-2-il)fenoxi]-1-metiletil}carbamato de terc-butilo (459 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 25, etapa G, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (139 mg).

- 20 ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,17 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,38 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,83 (3H, s), 3,82-3,92 (1H, m), 3,96-4,18 (4H, m), 6,74 (1H, dd, J = 9,1, 2,3 Hz), 6,98 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,07-7,17 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,86-8,01 (3H, m), 8,86 (1H, d, J = 0,8 Hz).

Anál. Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 67,97; H, 6,56; N, 11,89. Observado: C, 67,96; H, 6,57; N, 12,17.

Ejemplo 27

N-[(1S)-2-[4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2H-benzotriazol-2-il]fenoxi]-1-metiletil]acetamida

A) 4-(ciclopropilmetoxi)-2-nitroanilina

- 25 Usando 4-amino-3-nitrofenol (1,54 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa E, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja pálido (1,15 g).

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,25-0,39 (2H, m), 0,48-0,64 (2H, m), 1,07-1,28 (1H, m), 3,76 (2H, d, J = 7,2 Hz), 6,99 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 9,1, 3,0 Hz), 7,25 (2H, s), 7,33 (1H, d, J = 3,0 Hz).

B) 4-[[4-(ciclopropilmetoxi)-2-nitrofenil]diazenil]fenol

- 30 A una mezcla de 4-(ciclopropilmetoxi)-2-nitroanilina (416 mg) y etanol (2 ml) se le añadió ácido clorhídrico 6 M (1,5 ml), y el etanol se evaporó a presión reducida. A la suspensión obtenida se le añadió una mezcla de nitrito sódico (145 mg) y agua (1 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó durante 30 min. A la misma se le añadió una mezcla de fenol (245 mg) y una solución acuosa 8 M de hidróxido sódico (1,2 ml), y la mezcla se agitó durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica
- 35 combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color rojo oscuro (187 mg).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,34-0,44 (2H, m), 0,64-0,76 (2H, m), 1,24-1,39 (1H, m), 3,92 (2H, d, J = 6,8 Hz), 5,25 (1H, s), 6,87-6,98 (2H, m), 7,15 (1H, dd, J = 9,1, 2,7 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,76 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,80-7,89 (2H, m).

- 40 MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 314,2.

C) 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2H-benzotriazol-2-il]fenol

Una mezcla de 4-[[4-(ciclopropilmetoxi)-2-nitrofenil]diazenil]fenol y fosfito de trietilo (4 ml) se agitó a 140 °C durante una noche. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (103 mg).

- 45 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,35-0,45 (2H, m), 0,62-0,75 (2H, m), 1,27-1,41 (1H, m), 3,89 (2H, d, J = 6,8 Hz), 5,14 (1H, s a), 6,90-7,02 (2H, m), 7,07 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 9,4, 2,3 Hz), 7,77 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,09-8,21 (2H, m).

D) [(1S)-2-{4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2H-benzotriazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Usando 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2H-benzotriazol-2-il]fenol (100 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa B, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (121 mg).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,35-0,47 (2H, m), 0,64-0,76 (2H, m), 1,30-1,39 (4H, m), 1,46 (9H, s), 3,89 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,00 (2H, d, J = 4,2 Hz), 4,04-4,16 (1H, m), 4,76 (1H, s a), 7,00-7,09 (3H, m), 7,13 (1H, dd, J = 9,1, 2,3 Hz), 7,78 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,13-8,26 (2H, m).

MS (ESI⁺): [M+H-Boc]⁺ 339,2.

E) N-[(1S)-2-{4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2H-benzotriazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida

Usando [(1S)-2-{4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2H-benzotriazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (119 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 25, etapa G, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (60,3 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,31-0,42 (2H, m), 0,56-0,67 (2H, m), 1,18 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,22-1,37 (1H, m), 1,83 (3H, s), 3,86-3,97 (3H, m), 3,98-4,06 (1H, m), 4,06-4,20 (1H, m), 7,11-7,23 (3H, m), 7,25 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,88 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,96 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,09-8,21 (2H, m).

15 Anál. Calc. para C₂₁H₂₄N₄O₃: C, 66,30; H, 6,36; N, 14, 73. Observado: C, 66, 21; H, 6,36; N, 14,68.

Ejemplo 28

N-[(1S)-2-{[6-(6-etoxi-1,3-benzoxazol-2-il)piridin-3-il]oxi}-1-metiletil]acetamida

A) [(1S)-2-{[6-(6-etoxi-1,3-benzoxazol-2-il)piridin-3-il]oxi}-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

20 A una mezcla de 5-hidroxipiridina-2-carboxilato de metilo (5,30 g), [(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (6,67 g), trifenilfosfina (12,71 g) y THF (50 ml) se le añadió gota a gota una solución en tolueno (1,9 M, 25,5 ml) de azodicarboxilato de diisopropilo a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar una mezcla (7,52 g) de

25 5-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil]oxi]piridina-2-carboxilato de metilo e impureza. Una mezcla del 5-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil]oxi]piridina-2-carboxilato de metilo obtenido (7,52 g, mezcla con impureza), THF (70 ml), metanol (70 ml) e hidróxido sódico 1 M (70 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 6 M a 0 °C, y se concentró a presión reducida, y el residuo se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo/2-propanol (relación en volumen de 3/1). La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar una

30 mezcla (7,17 g) de ácido 5-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil]oxi]piridina-2-carboxílico e impureza. Una mezcla del ácido 5-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil]oxi]piridina-2-carboxílico obtenido (7,17 g, mezcla con impureza), hidrocloreuro de 4-aminobenceno-1,3-diol (3,91 g), HATU (9,20 g), N,N-diisopropiletilamina (8,34 ml) y DMF (70 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar [(1S)-2-{[6-[(2,4-dihidroxifenil)carbamoil]-

35 piridin-3-il]oxi}-1-metiletil]carbamato de terc-butilo as a mezcla con impureza (14,1 g). A una solución de hexaclorotano (13,2 g) y trifenilfosfina (18,3 g) en acetonitrilo (100 ml) se le añadió trietilamina (24,4 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A la misma se le añadió una mezcla de [(1S)-2-{[6-[(2,4-dihidroxifenil)carbamoil]piridin-3-il]oxi}-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (14,1 g, mezcla con impureza) obtenida por el método que se ha mencionado anteriormente y acetonitrilo (100 ml). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar [(1S)-2-{[6-(6-hidroxi-1,3-benzoxazol-2-il)piridin- 3-il]oxi}-1-metiletil]carbamato de

40 terc-butilo en forma de una mezcla con impureza (17,5 g). Una mezcla del [(1S)-2-{[6-(6-hidroxi-1,3-benzoxazol-2-il)piridin-3-il]oxi}-1-metiletil]carbamato de terc-butilo obtenido (17,5 g, mezcla con impureza), yodoetano (3,99 ml), carbonato potásico (6,90 g) y DMF (150 ml) se agitó a 60 °C durante 5 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (5,53 g).

50

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,28-1,43 (12H, m), 3,78-4,19 (5H, m), 6,89-7,05 (2H, m), 7,40 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 8,9, 2,8 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,45 (1H, d, J = 2,6 Hz). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 414,2.

55

B) N-[(1S)-2-[(6-(6-etoxy-1,3-benzoxazol-2-il)piridin-3-il)oxi]-1-metiletil]acetamida

Una mezcla de [(1S)-2-[(6-(6-etoxy-1,3-benzoxazol-2-il)piridin-3-il)oxi]-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (5,53 g), cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (100 ml) y acetato de etilo (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se mezcló con anhídrido acético (50 ml) y piridina (50 ml). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo/metanol) y se recrystalizó (etanol/hexano) para dar el compuesto del título en forma de cristales de color blanco (3,48 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,18 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,82 (3H, s), 3,94-4,23 (5H, m), 7,00 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,40 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 8,7, 3,0 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,98 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,47 (1H, d, J = 2,6 Hz).

Anál. Calc. para C₁₉H₂₁N₃O₄: C, 64,21; H, 5, 96; N, 11,82. Observado: C, 64,04; H, 6,00; N, 11, 72.

Ejemplo 29

N-[(1S)-2-[(6-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-1,3-benzoxazol-2-il)piridin-3-il)oxi]-1-metiletil]acetamida

A) [(1S)-2-[(6-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-1,3-benzoxazol-2-il)piridin-3-il)oxi]-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Usando [(1S)-2-[(6-(6-hidroxi-1,3-benzoxazol-2-il)piridin-3-il)oxi]-1-metiletil]carbamato de terc-butilo y metanosulfonato de (3,3-difluorociclobutil)metilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa E, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 490,1.

B) N-[(1S)-2-[(6-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-1,3-benzoxazol-2-il)piridin-3-il)oxi]-1-metiletil]acetamida

Usando [(1S)-2-[(6-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-1,3-benzoxazol-2-il)piridin-3-il)oxi]-1-metiletil]carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa D, se obtuvo el compuesto del título.

Ejemplo 30

N-[(1S)-2-[(6-(2,2-difluoropropoxi)-1,3-benzoxazol-2-il)piridin-3-il)oxi]-1-metiletil]acetamida

A) [(1S)-1-metil-2-[(6-(2-oxopropoxi)-1,3-benzoxazol-2-il)piridin-3-il)oxi]etil]carbamato de terc-butilo

Usando [(1S)-2-[(6-(6-hidroxi-1,3-benzoxazol-2-il)piridin-3-il)oxi]-1-metiletil]carbamato de terc-butilo y 1-bromopropan-2-ona, y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa E, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 442,3.

B) [(1S)-2-[(6-(2,2-difluoropropoxi)-1,3-benzoxazol-2-il)piridin-3-il)oxi]-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Una mezcla de [(1S)-1-metil-2-[(6-(2-oxopropoxi)-1,3-benzoxazol-2-il)piridin-3-il)oxi]etil]carbamato de terc-butilo (1,30 g), trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (1,63 ml) y tolueno (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después a 80 °C durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (180 mg).

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 464,2.

C) N-[(1S)-2-[(6-(2,2-difluoropropoxi)-1,3-benzoxazol-2-il)piridin-3-il)oxi]-1-metiletil]acetamida

Usando [(1S)-2-[(6-(2,2-difluoropropoxi)-1,3-benzoxazol-2-il)piridin-3-il)oxi]-1-metiletil]carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa D, se obtuvo el compuesto del título.

Ejemplo 31

N-[(1S)-2-[(6-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il)oxi]-1-metiletil]acetamida

A) [(1S)-2-[(6-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il)oxi]-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Usando 5-hidroxipiridina-2-carboxilato de metilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapas A-E, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 440,5.

B) N-[(1S)-2-({6-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

Usando [(1S)-2-({6-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa D, se obtuvo el compuesto del título.

Ejemplo 32

5 N-[(1S)-2-({6-[5-(2-ciclopropiletoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

A) [(1S)-2-({6-[5-(2-ciclopropiletoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Usando [(1S)-2-({6-[5-(2-ciclopropiletoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo y metanosulfonato de 2-ciclopropiletoxi, y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa E, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 454,1.

10 B) N-[(1S)-2-({6-[5-(2-ciclopropiletoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

Usando [(1S)-2-({6-[5-(2-ciclopropiletoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa D, se obtuvo el compuesto del título.

Ejemplo 33

N-[(1S)-1-metil-2-({5-[5-(1-metiletoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]isoxazol-3-il}oxi)etil]acetamida

15 A) [(1S)-1-metil-2-({5-[5-(1-metiletoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]isoxazol-3-il}oxi)etil]carbamato de terc-butilo

Usando [(1S)-2-({5-[5-(5-hidroxi-1,3-benzoxazol-2-il]isoxazol-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (200 mg) y 2-yodopropano (0,106 ml), y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa E, se obtuvo el compuesto del título (246 mg).

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 418,2.

20 B) N-[(1S)-1-metil-2-({5-[5-(1-metiletoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]isoxazol-3-il}oxi)etil]acetamida

Usando [(1S)-1-metil-2-({5-[5-(1-metiletoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]isoxazol-3-il}oxi)etil]carbamato de terc-butilo (240 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa D, se obtuvo el compuesto del título (111 mg).

Ejemplo 34

N-[(1S)-2-({5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-4-fluoroisoxazol-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

25 A) 2-[(1S)-2-[(4-fluoro-5-metilisoxazol-3-il]oxi)-1-metiletil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona

Usando 4-fluoro-5-metilisoxazol-3-ol y 2-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona, y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,45 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,30 (3H, d, J = 2,3 Hz), 4,31-4,84 (3H, m), 7,68-7,99 (4H, m).

B) 2-[(1S)-2-[(4-fluoro-5-(hidroximetil)isoxazol-3-il]oxi)-1-metiletil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona

30 Una mezcla de 2-[(1S)-2-[(4-fluoro-5-metilisoxazol-3-il]oxi)-1-metiletil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (383 mg), N-bromosuccinimida (269 mg), 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (20,7 mg) y (trifluorometil)benceno (5 ml) se agitó a 100 °C durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo). El residuo obtenido se mezcló con 1-metilpirrolidin-2-ona (5 ml) y agua (10 ml), y la mezcla se agitó a 105 °C durante una noche. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (118 mg).

40 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,46 (3H, d, J = 6,4 Hz), 4,36-4,81 (5H, m), 5,66 (1H, t, J = 6,0 Hz), 7,66-8,00 (4H, m).

C) [(1S)-2-[(4-fluoro-5-(hidroximetil)isoxazol-3-il]oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Una mezcla de 2-[(1S)-2-[(4-fluoro-5-(hidroximetil)isoxazol-3-il]oxi)-1-metiletil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (118 mg), hidrazina monohidrato (92 mg) y THF (2 ml) se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el precipitado se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se mezcló con dicarbonato de di-terc-butilo (201 mg) y etanol (2 ml). La mezcla obtenida se agitó a 50 °C durante una noche, se dejó

45

enfriar a temperatura ambiente, y a la misma se le añadió hidróxido sódico 1 M (2 ml). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (60,8 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,09 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,37 (9H, s), 3,78-4,21 (3H, m), 4,49 (2H, dd, J = 6,0, 1,7 Hz), 5,69 (1H, t, J = 6,0 Hz), 6,93 (1H, d, J = 7,9 Hz).

D) {(1S)-2-[(4-fluoro-5-formilisoxazol-3-il)oxi]-1-metiletil}carbamato de terc-butilo

Una mezcla de [(1S)-2-[(4-fluoro-5-(hidroximetil)isoxazol-3-il)oxi]-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (164 mg), peryodinano de Dess-Martin (288 mg) y acetonitrilo (3 ml) se agitó a 0 °C durante 1 h, y después a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió adicionalmente peryodinano de Dess-Martin (288 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadieron una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (155 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,10 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,37 (9H, s), 3,83-3,98 (1H, m), 4,12-4,39 (2H, m), 6,97 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,83 (1H, s).

E) Ácido 3-((2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil)oxi-4-fluoroisoxazol-5-carboxílico

A una mezcla de {(1S)-2-[(4-fluoro-5-formilisoxazol-3-il)oxi]-1-metiletil}carbamato de terc-butilo (244 mg), dihidrogenofosfato sódico (305 mg), 2-metilbut-2-eno (449 ml), 2-metilpropan-2-ol (5 ml) y agua (1 ml) se le añadió clorito sódico (115 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo/2-propanol (relación en volumen 3/1). La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (256 mg). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,08 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,37 (9H, s), 3,78-4,23 (3H, m), 6,94 (1H, d, J = 7,9 Hz).

F) [(1S)-2-({5-[(2,5-dihidroxifenil)carbamoil]-4-fluoroisoxazol-3-il)oxi}-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Usando ácido 3-((2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil)oxi-4-fluoroisoxazol-5-carboxílico, y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI): [M-H]⁻ 410,3.

G) N-[(1S)-2-({5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-4-fluoroisoxazol-3-il)oxi}-1-metiletil]cetamida

Usando [(1S)-2-({5-[(2,5-dihidroxifenil)carbamoil]-4-fluoroisoxazol-3-il)oxi}-1-metiletil]carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapas D-E y el Ejemplo 1, etapa D, se obtuvo el compuesto del título.

Ejemplo 35

N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida

A) 3-[[5-(benciloxi)-2-nitrofenil]sulfanil]propanoato de 2-etilhexilo

A una mezcla de 4-(benciloxi)-2-fluoro-1-nitrobenzoceno (2,00 g), carbonato potásico (1,23 g) y DMF (11 ml) se le añadió gota a gota 3-sulfanilpropanoato de 2-etilhexilo (2,02 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un líquido amarillo (3,60 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,75-0,90 (6H, m), 1,15-1,35 (8H, m), 1,44-1,57 (1H, m), 2,68 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,26 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,96 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,32 (2H, s), 6,93-7,12 (2H, m), 7,31-7,53 (5H, m), 8,18-8,28 (1H, m).

B) 3-[[2-amino-5-(benciloxi)fenil]sulfanil]propanoato de 2-etilhexilo

A una solución de 3-[[5-(benciloxi)-2-nitrofenil]sulfanil]propanoato de 2-etilhexilo (3,60 g) y ácido clorhídrico 6 M (2,69 ml) en etanol (46 ml) se le añadió hierro reducido (4,51 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. El material insoluble se retiró por filtración, y el disolvente del filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un líquido de color rojo oscuro (2,38 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,80-0,95 (6H, m), 1,18-1,42 (9H, m), 2,54 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,99 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,00 (2H, dd, J = 5,8, 1,7 Hz), 4,04-4,13 (2H, m), 4,98 (2H, s), 6,68 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,79-6,86 (1H, m), 7,04 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,28-7,47 (5H, m).

C) 3-[[2-[[4-[(2S)-2-(acetilamino)propil]oxi]fenil]carbonil]amino]-5-(benciloxi)fenil]sulfanil]propanoato de 2-etilhexilo

- 5 Usando 3-[[2-amino-5-(benciloxi)fenil]sulfanil]propanoato de 2-etilhexilo (1,00 g) y ácido 4-[(2S)-2-(acetilamino)propil]oxi]benzoico (628 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, el compuesto del título (1,02 g) se obtuvo.

10 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,80-0,95 (6H, m), 1,21-1,40 (11H, m), 1,48-1,60 (1H, m), 2,01 (3H, s), 2,52 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,91-4,13 (4H, m), 4,37-4,49 (1H, m), 5,06 (2H, s), 5,70 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,93-7,06 (3H, m), 7,16 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,23-7,44 (5H, m), 7,90 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,44 (1H, d, J = 9,0 Hz), 9,01 (1H, s).

D) N-[(1S)-2-{4-[6-(benciloxi)-1,3-benzotiazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida

- 15 A una solución de 3-[[2-[[4-[(2S)-2-(acetilamino)propil]oxi]fenil]carbonil]amino]-5-(benciloxi)fenil]sulfanil]propanoato de 2-etilhexilo (1,00 g) en THF (7,0 ml) se le añadió metóxido sódico (solución en metanol al 28 %, 2,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, a la misma se le añadió ácido trifluoroacético (4,0 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de carbonato potásico y salmuera saturada, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por NH cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo), y se lavó con una mezcla 1:1 de acetato de etilo/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (504 mg).

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,34 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,01 (3H, s), 4,02 (2H, td, J = 8,9, 3,9 Hz), 4,37-4,50 (1H, m), 5,14 (2H, s), 5,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 9,3, 2,6 Hz), 7,29-7,51 (6H, m), 7,91 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,97 (2H, d, J = 8,7 Hz).

E) N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida

- 25 Una mezcla de N-[(1S)-2-{4-[6-(benciloxi)-1,3-benzotiazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida (46 mg), ácido trifluoroacético (1 ml) y tioanisol (0,1 ml) se agitó a 55 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se lavó con éter diisopropílico para dar N-[(1S)-2-{4-[6-(hidroxi)-1,3-benzotiazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida (38,6 mg) en forma de un polvo. Usando el polvo obtenido, y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa A, se obtuvo el compuesto del título.

30 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,35-0,41 (2H, m), 0,64-0,71 (2H, m), 1,30-1,36 (4H, m), 2,01 (3H, s), 3,87 (2H, d, J = 6,9 Hz), 4,02 (2H, td, J = 9,0, 3,6 Hz), 4,39-4,45 (1H, m), 5,65-5,75 (1H, m), 6,99 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 9,0, 2,7 Hz), 7,32 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,89 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,97 (2H, d, J = 9,0 Hz).

Ejemplo 36

N-[(1S)-2-{5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]isoxazol-3-il]oxi}-1-metiletil]acetamida

A) 4-(ciclopropilmetoxi)-2-fluoro-1-nitrobenceno

- 35 Usando 3-fluoro-4-nitrofenol, y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa A, se obtuvo el compuesto del título.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,28-0,43 (2H, m), 0,50-0,66 (2H, m), 1,19-1,35 (1H, m), 3,99 (2H, d, J = 7,2 Hz), 6,97 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 13,6, 2,6 Hz), 8,13 (1H, t, J = 9,1 Hz).

B) 3-[[5-(ciclopropilmetoxi)-2-nitrofenil]sulfanil]propanoato de 2-etilhexilo

- 40 Usando 4-(ciclopropilmetoxi)-2-fluoro-1-nitrobenceno, y de la misma manera que en el Ejemplo 35, etapa A, se obtuvo el compuesto del título.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,32-0,41 (2H, m), 0,55-0,66 (2H, m), 0,81-0,91 (6H, m), 1,20-1,37 (9H, m), 1,47-1,59 (1H, m), 2,73 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,29 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,97 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,01 (2H, d, J = 3,0 Hz), 6,89-6,98 (2H, m), 8,22 (1H, d, J = 9,8 Hz).

C) 3-[[2-amino-5-(ciclopropilmetoxi)fenil]sulfanil]propanoato de 2-etilhexilo

- 45 Usando 3-[[5-(ciclopropilmetoxi)-2-nitrofenil]sulfanil]propanoato de 2-etilhexilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 35, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,22-0,32 (2H, m), 0,53 (2H, dd, J = 8,3, 1,9 Hz), 0,80-0,91 (6H, m), 1,20-1,38 (9H, m), 1,46-1,60 (1H, m), 2,51-2,56 (2H, m), 2,92 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,67 (2H, d, J = 6,8 Hz), 3,95 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,86 (2H, s), 6,63-6,69 (1H, m), 6,70 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,80 (1H, d, J = 2,6 Hz).

D) 3-[[[(2S)-2-(acetilamino)propil]oxi]isoxazol-5-carboxilato de metilo

Usando 3-[[[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil]oxi]isoxazol-5-carboxilato de metilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa D, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): [M+H]⁺ 243,1.

5 E) Ácido 3-[[[(2S)-2-(acetilamino)propil]oxi]isoxazol-5-carboxílico

Usando 3-[[[(2S)-2-(acetilamino)propil]oxi]isoxazol-5-carboxilato de metilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): [M+H]⁺ 229,1.

10 F) 3-[[2-[[[(3-[[[(2S)-2-(acetilamino)propil]oxi]isoxazol-5-il)carbonil]amino]-5-(ciclopropilmetoxi)fenil]sulfanil]propanoato de 2-etilhexilo

Usando ácido 3-[[[(2S)-2-(acetilamino)propil]oxi]isoxazol-5-carboxílico y 3-[[2-amino-5-(ciclopropilmetoxi)fenil]sulfanil]propanoato de 2-etilhexilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): [M+H]⁺ 590,1.

15 G) N-[(1S)-2-[[5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]isoxazol-3-il]oxi]-1-metiletil]acetamida

Una mezcla de 3-[[2-[[[(3-[[[(2S)-2-(acetilamino)propil]oxi]isoxazol-5-il)carbonil]amino]-5-(ciclopropilmetoxi)fenil]sulfanil]propanoato de 2-etilhexilo (935 mg), etóxido sódico (solución en etanol al 20 %, 1,08 g) y THF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió ácido trifluoroacético (0,611 ml) a 0 °C, y la mezcla obtenida se agitó a 70 °C durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y se recristalizó (acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de cristales de color blanco (71,6 mg).

Ejemplo 37

25 N-[(1S)-2-[[5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]isoxazol-3-il]oxi]-1-metiletil]acetamida

A) 4-(ciclopropilmetoxi)-1-fluoro-2-nitrobenceno

Usando 4-fluoro-3-nitrofenol, y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa A, se obtuvo el compuesto del título.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,29-0,41 (2H, m), 0,53-0,63 (2H, m), 1,20-1,30 (1H, m), 3,91 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,34-7,43 (1H, m), 7,47-7,56 (1H, m), 7,57-7,63 (1H, m).

30 B) 3-[[4-(ciclopropilmetoxi)-2-nitrofenil]sulfanil]propanoato de 2-etilhexilo

Usando 4-(ciclopropilmetoxi)-1-fluoro-2-nitrobenceno, y de la misma manera que en el Ejemplo 35, etapa A, se obtuvo el compuesto del título.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,29-0,42 (2H, m), 0,52-0,65 (2H, m), 0,75-0,93 (6H, m), 1,08-1,39 (9H, m), 1,43-1,60 (1H, m), 2,57-2,70 (2H, m), 3,21 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,86-4,00 (4H, m), 7,33 (1H, dd, J = 8,9, 2,8 Hz), 7,52-7,67 (2H, m).

35 C) 3-[[2-amino-4-(ciclopropilmetoxi)fenil]sulfanil]propanoato de 2-etilhexilo

Usando 3-[[4-(ciclopropilmetoxi)-2-nitrofenil]sulfanil]propanoato de 2-etilhexilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 35, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,23-0,34 (2H, m), 0,48-0,61 (2H, m), 0,76-0,92 (6H, m), 1,21-1,38 (9H, m), 1,45-1,60 (1H, m), 2,41-2,49 (2H, m), 2,73-2,80 (2H, m), 3,71 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,93 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,37 (2H, s), 6,09 (1H, dd, J = 8,7, 2,6 Hz), 6,29 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8,7 Hz).

40 D) 3-[[2-[[[(3-[[[(2S)-2-(acetilamino)propil]oxi]isoxazol-5-il)carbonil]amino]-4-(ciclopropilmetoxi)fenil]sulfanil]propanoato de 2-etilhexilo

Usando ácido 3-[[[(2S)-2-(acetilamino)propil]oxi]isoxazol-5-carboxílico y 3-[[2-amino-4-(ciclopropilmetoxi)fenil]sulfanil]propanoato de 2-etilhexilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, se obtuvo el compuesto del título.

45 MS (ESI+): [M+H]⁺ 590,1.

E) N-[(1S)-2-({5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]isoxazol-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

Usando

3-{[2-[(3-[(2S)-2-(acetilamino)propil]oxi)isoxazol-5-il]carbonil]amino}-4-(ciclopropilmetoxi)fenil]sulfanil}propanoato de 2-etilhexilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 36, etapa G, se obtuvo el compuesto del título.

5 Ejemplo 38

N-[(1S)-2-({5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-4-metil-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

A) 4-bromo-3-((2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil)oxi)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

Una mezcla de 3-((2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil)oxi)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (2,00 g), N-bromosuccinimida (1,43 g) y acetonitrilo (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (2,20 g). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,08 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,37 (9H, s), 3,68-4,20 (6H, m), 6,84 (1H, d, J = 8,3 Hz), 13,53 (1H, s).

15 B) 1-bencil-4-bromo-3-((2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil)oxi)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

Usando 4-bromo-3-((2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil)oxi)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo y bromuro de bencilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa A, se obtuvo el compuesto del título.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,08 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,37 (9H, s), 3,73-4,15 (6H, m), 5,54 (2H, s), 6,86 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,07-7,40 (5H, m).

20 C) 1-bencil-3-((2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil)oxi)-4-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

En una atmósfera de argón, una mezcla de 1-bencil-4-bromo-3-((2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil)oxi)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (1,03 g), trimetilboroxina (552 mg), aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio (II) y diclorometano (181 mg), carbonato potásico (912 mg) y DMF (20 ml) se agitó a 155 °C durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (330 mg).

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 404,2.

D) ácido 1-bencil-3-((2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil)oxi)-4-metil-1H-pirazol-5-carboxílico

30 Usando 1-bencil-3-((2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil)oxi)-4-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa B, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 390,2.

E) [(1S)-2-({1-bencil-5-[(2,4-dihidroxifenil)carbamoil]-4-metil-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

35 Usando ácido 1-bencil-3-((2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil)oxi)-4-metil-1H-pirazol-5-carboxílico y hidrocloreuro de 4-aminobenceno-1,3-diol, y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 497,2.

F) [(1S)-2-({1-bencil-5-(6-hidroxi-1,3-benzoxazol-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Usando [(1S)-2-({1-bencil-5-[(2,4-dihidroxifenil)carbamoil]-4-metil-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa D, se obtuvo el compuesto del título.

40 MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 479,2.

G) [(1S)-2-({1-bencil-5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-4-metil-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Usando [(1S)-2-({1-bencil-5-(6-hidroxi-1,3-benzoxazol-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa A, se obtuvo el compuesto del título.

45 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,28-0,38 (2H, m), 0,51-0,65 (2H, m), 1,10 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,24-1,31 (1H, m), 1,38 (9H, s), 2,22 (3H, s), 3,76-4,13 (5H, m), 5,75 (2H, s), 6,85 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,96-7,06 (1H, m), 7,09-7,35 (5H, m), 7,40 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,7 Hz).

- H) N-[(1S)-2-({1-bencil-5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-4-metil-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida
- Usando [(1S)-2-({1-bencil-5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-4-metil-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa D, se obtuvo el compuesto del título.
- 5 MS (ESI+): [M+H]⁺ 475,3.
- I) N-[(1S)-2-({5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-4-metil-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida
- Usando N-[(1S)-2-({1-bencil-5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-4-metil-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida, y de la misma manera que en el Ejemplo 8, etapa H, se obtuvo el compuesto del título.
- 10 Ejemplo 39
- N-[(1S)-2-({1-bencil-5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida
- A) [(1S)-2-({1-bencil-5-[(2,5-dihidroxifenil)carbamoil]-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo
- Usando ácido 1-bencil-3-((2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil)oxi)-1H-pirazol-5-carboxílico, y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, se obtuvo el compuesto del título.
- 15 MS (ESI+): [M+H]⁺ 483,4.
- B) [(1S)-2-({1-bencil-5-(5-hidroxi-1,3-benzoxazol-2-il)-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo
- Usando [(1S)-2-({1-bencil-5-[(2,5-dihidroxifenil)carbamoil]-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa D, se obtuvo el compuesto del título.
- MS (ESI+): [M+H]⁺ 465,4.
- 20 C) [(1S)-2-({1-bencil-5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo
- Usando [(1S)-2-({1-bencil-5-(5-hidroxi-1,3-benzoxazol-2-il)-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa A, se obtuvo el compuesto del título.
- MS (ESI+): [M+H]⁺ 519,4.
- 25 D) N-[(1S)-2-({1-bencil-5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida
- Usando [(1S)-2-({1-bencil-5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa D, se obtuvo el compuesto del título.
- Ejemplo 40
- N-[(1S)-2-({5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida
- 30 Usando N-[(1S)-2-({1-bencil-5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida, y de la misma manera que en el Ejemplo 8, etapa H, se obtuvo el compuesto del título.
- Ejemplo 41
- N-[(1S)-2-({5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-4-metilisoxazol-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida
- A) [(1S)-2-({5-[(2,4-dihidroxifenil)carbamoil]isoxazol-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo
- 35 Usando ácido 3-((2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil)oxi)isoxazol-5-carboxílico y hidrocloreto de 4-aminobenceno-1,3-diol, y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, se obtuvo el compuesto del título.
- MS (ESI-): [M-H]⁻ 392,3.
- B) [(1S)-2-({5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]isoxazol-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo
- Usando [(1S)-2-({5-[(2,4-dihidroxifenil)carbamoil]isoxazol-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa D y el Ejemplo 1, etapa A, se obtuvo el compuesto del título. MS (ESI+): [M+H]⁺ 430,1.
- 40

C) [(1S)-2-({5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-4-metilisoxazol-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Usando [(1S)-2-({5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]isoxazol-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 23, etapa A, se obtuvo el compuesto del título.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,27-0,43 (2H, m), 0,52-0,70 (2H, m), 1,12 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,19-1,32 (1H, m), 1,38 (9H, s), 2,25 (3H, s), 3,79-4,02 (3H, m), 4,05-4,25 (2H, m), 6,86-7,01 (1H, m), 7,08 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,47 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8,8 Hz).

D) N-[(1S)-2-({5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-4-metilisoxazol-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

Usando [(1S)-2-({5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-4-metilisoxazol-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa D, se obtuvo el compuesto del título.

10 Ejemplo 42

N-2-({5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]isoxazol-3-il}oxi)-1-(fluorometil)etil]acetamida

A) 3-(3-fluoro-2-hidroxipropoxi)isoxazol-5-carboxilato de metilo

Una mezcla de 3-hidroxiisoxazol-5-carboxilato de metilo (1,88 g), 2-(fluorometil)oxirano (1,00 g), carbonato potásico (1,82 g) y DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y después a 70 °C durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (585 mg).

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 220,1.

20 B) ácido 3-(3-fluoro-2-hidroxipropoxi)isoxazol-5-carboxílico

Usando 3-(3-fluoro-2-hidroxipropoxi)isoxazol-5-carboxilato de metilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 6, etapa D, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI⁻): [M-H]⁻ 204,1.

C) metanosulfonato de 2-({5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]isoxazol-3-il}oxi)-1-(fluorometil)etilo

25 Una mezcla de ácido 3-(3-fluoro-2-hidroxipropoxi)isoxazol-5-carboxílico (457 mg), cloruro de metanosulfonilo (0,517 ml), trietilamina (0,668 ml) y THF (20 ml) se agitó a 0 °C durante 1 h, y después a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se mezcló con hidrocloreuro de 2-aminobenceno-1,4-diol (360 mg), HATU (848 mg), N,N-diisopropiletilamina (0,769 ml) y DMF (10 ml), y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar una mezcla (318 mg) de metanosulfonato 2-({5-[(2,5-dihidroxifenil)carbamoil]isoxazol-3-il}oxi)-1-(fluorometil)etilo e impureza. A una solución de hexacloroetano (482 mg) y trifetilfosfina (641 mg) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió trietilamina (0,908 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A la misma se le añadió una mezcla de metanosulfonato de 2-({5-[(2,5-dihidroxifenil)carbamoil]isoxazol-3-il}oxi)-1-(fluorometil)etilo (318 mg, mezcla con impureza) obtenida mediante el método que se ha mencionado anteriormente, acetonitrilo (5 ml) y THF (2 ml), y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar una mezcla (321 mg) de metanosulfonato de 2-fluoro-1-({5-[5-(5-hidroxi-1,3-benzoxazol-2-il]isoxazol-3-il}oxi)metil)etilo e impureza. Una mezcla del metanosulfonato de 2-fluoro-1-({5-[5-(5-hidroxi-1,3-benzoxazol-2-il]isoxazol-3-il}oxi)metil)etilo obtenido (321 mg, mezcla con impureza), (bromometil)ciclopropano (128 mg), carbonato potásico (131 mg) y DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (97,3 mg).

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 427,0.

D) N-[2-({5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]isoxazol-3-il}oxi)-1-(fluorometil)etil]acetamida

Una mezcla de metanosulfonato de 2-({5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]isoxazol-3-il}oxi)-1-(fluorometil)etilo (97,3 mg), azida sódica (29,7 mg) y dimetilsulfóxido (2 ml) se agitó a 100 °C durante 4 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se mezcló con trifenilfosfina (71,8 mg), THF (3 ml) y agua (1 ml), y la mezcla obtenida se agitó a 90 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se mezcló con anhídrido acético (1 ml), trietilamina (1 ml) y acetato de etilo (3 ml), y la mezcla obtenida se agitó a 60 °C durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo). El residuo obtenido se separó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contenía TFA al 0,1 %)). A la fracción obtenida se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de cristales de color blanco (52,3 mg).

Ejemplo 43

N-{1-[(5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]isoxazol-3-il}oxi)metil]-2,2-difluoroetil}acetamida

A) 3-[(2-hidroxi-3-en-1-il)oxi]isoxazol-5-carboxilato de metilo

Usando 2-eteniloxirano, y de la misma manera que en el Ejemplo 42, etapa A, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 214,0.

B) 3-(3,3-difluoro-2-hidroxi-2-propoxi)isoxazol-5-carboxilato de metilo

Una mezcla de 3-[(2-hidroxi-3-en-1-il)oxi]isoxazol-5-carboxilato de metilo (2,71 g), trifluorometanosulfonato de t-butildimetilsililo (4,03 g), 2,6-dimetilpiridina (1,64 g) y THF (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y después salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se mezcló con tetraóxido de osmio (catalizador inmovilizado al 7 %, 2,31 g), peryodato sódico (13,6 g), acetonitrilo (30 ml), acetona (30 ml) y agua (20 ml), y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El precipitado se retiró por filtración, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se mezcló con tolueno (20 ml), al mismo se le añadió gota a gota lentamente trifluoruro de dietilaminoazufre (5,04 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se mezcló con THF (20 ml), al mismo se le añadió lentamente fluoruro de tetrabutilamonio (solución en THF 1,0 M, 25,4 ml) a 0 °C, y la mezcla obtenida se agitó a 0 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (370 mg).

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 238,1.

C) 3-(3,3-difluoro-2-[(metilsulfonil)oxi]propoxi)isoxazol-5-carboxilato de metilo

Una mezcla de 3-(3,3-difluoro-2-hidroxi-2-propoxi)isoxazol-5-carboxilato de metilo (370 mg), cloruro de metanosulfonilo (0,362 ml), trietilamina (0,652 ml) y THF (10 ml) se agitó a 0 °C durante 1 h, y después a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (432 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,33 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,37-4,78 (2H, m), 5,14-5,45 (1H, m), 6,13-6,66 (1H, m), 7,20 (1H, s).

D) metanosulfonato de 1-[(5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]isoxazol-3-il}oxi)metil]-2,2-difluoroetilo

Usando 3-(3,3-difluoro-2-[(metilsulfonil)oxi]propoxi)isoxazol-5-carboxilato de metilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 6, etapa D y el Ejemplo 2, etapas C-E, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 445,0.

E) N-{1-[(5-{5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il}isoxazol-3-il)oxi]metil}-2,2-difluoroetil}acetamida

Usando metanosulfonato de 1-[(5-{5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il}isoxazol-3-il)oxi]metil}-2,2-difluoroetil, y de la misma manera que en el Ejemplo 42, etapa D, se obtuvo el compuesto del título.

5 Ejemplo 44

1-[(1S)-2-[(5-{5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il}-4-metilisoxazol-3-il)oxi]-1-metiletil]-3-metilurea

Usando [(1S)-2-[(5-{5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il}-4-metilisoxazol-3-il)oxi]-1-metiletil]carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 16 (usando piridina en lugar de trietilamina), se obtuvo el compuesto del título.

10 Ejemplo 45

1-[(1S)-2-[(5-{5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il}-4-metilisoxazol-3-il)oxi]-1-metiletil]urea

Usando [(1S)-2-[(5-{5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il}-4-metilisoxazol-3-il)oxi]-1-metiletil]carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 22 (usando piridina en lugar de trietilamina), se obtuvo el compuesto del título.

15 Ejemplo 46

N-[(1S)-2-[(5-{5-etoxi-1,3-benzoxazol-2-il}isoxazol-3-il)oxi]-1-metiletil]acetamida

A) [(1S)-2-[(5-{5-etoxi-1,3-benzoxazol-2-il}isoxazol-3-il)oxi]-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Usando [(1S)-2-[(5-{5-hidroxi-1,3-benzoxazol-2-il}isoxazol-3-il)oxi]-1-metiletil]carbamato de terc-butilo y yoduro de etilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa E, se obtuvo el compuesto del título.

20 MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 404,3.

B) N-[(1S)-2-[(5-{5-etoxi-1,3-benzoxazol-2-il}isoxazol-3-il)oxi]-1-metiletil]acetamida

Usando [(1S)-2-[(5-{5-etoxi-1,3-benzoxazol-2-il}isoxazol-3-il)oxi]-1-metiletil]carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa F, se obtuvo el compuesto del título.

Ejemplo 47

25 N-(3-{6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}-1-metil-3-oxopropil)acetamida

A) {3-[metoxi(metil)amino]-1-metil-3-oxopropil}carbamato de terc-butilo

Usando ácido 3-[(terc-butoxicarbonil)amino]butanoico, y de la misma manera que en el Ejemplo 24, etapa D, se obtuvo el compuesto del título.

30 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,03 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,37 (9H, s), 2,34-2,47 (1H, m), 2,52-2,61 (1H, m), 3,07 (3H, s), 3,64 (3H, s), 3,74-3,94 (1H, m), 6,71 (1H, d, J = 8,3 Hz).

B) [3-(6-cloropiridin-3-il)-1-metil-3-oxopropil]carbamato de terc-butilo

Usando {3-[metoxi(metil)amino]-1-metil-3-oxopropil}carbamato de terc-butilo y 5-bromo-2-cloropiridina, y de la misma manera que en el Ejemplo 24, etapa E, se obtuvo el compuesto del título.

35 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,11 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,31 (9H, s), 2,90-3,09 (1H, m), 3,10-3,25 (1H, m), 3,85-4,08 (1H, m), 6,85 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,29 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 8,94 (1H, d, J = 2,3 Hz).

C) (3-{6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}-1-metil-3-oxopropil)carbamato de terc-butilo

Usando [3-(6-cloropiridin-3-il)-1-metil-3-oxopropil]carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa C, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 452,0.

40 D) N-(3-{6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}-1-metil-3-oxopropil)acetamida

Usando (3-{6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}-1-metil-3-oxopropil)carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa D, se obtuvo el compuesto del título.

Ejemplo 48

[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-5-fluoropiridin-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de metilo

Usando [(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-5-fluoropiridin-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 17, etapa A, se obtuvo el compuesto del título.

5 Ejemplo 49

N-[(1S)-3-{6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}-1-metilpropil]acetamida

A) 2-(5-bromopiridin-2-il)-6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol

Usando ácido 5-bromopiridina-2-carboxílico y hidrocloreto de 4-aminobenceno-1,3-diol, y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapas C-D y el Ejemplo 1, etapa A, se obtuvo el compuesto del título.

10 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,21-0,45 (2H, m), 0,53-0,76 (2H, m), 1,09-1,44 (1H, m), 3,92 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,43 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,11-8,21 (1H, m), 8,24-8,44 (1H, m), 8,91 (1H, d, J = 2,3 Hz).

B) [(1S)-3-{6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}-1-metilprop-2-in-1-il]carbamato de terc-butilo

15 En una atmósfera de argón, una mezcla de 2-(5-bromopiridin-2-il)-6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol (200 mg), [(1S)-1-metilprop-2-in-1-il]carbamato de terc-butilo (196 mg), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (20,3 mg), yoduro de cobre (I) (11,0 mg), trietilamina (0,081 ml) y DMF (5 ml) se agitó a 80 °C durante 8 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (150 mg).

20 MS (ESI+): [M+H]⁺ 434,5.

C) N-[(1S)-3-{6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}-1-metilprop-2-in-1-il]acetamida

Usando [(1S)-3-{6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}-1-metilprop-2-in-1-il]carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa D, se obtuvo el compuesto del título.

25 MS (ESI+): [M+H]⁺ 376,1.

D) N-[(1S)-3-{6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}-1-metilpropil]acetamida

30 En una atmósfera de hidrógeno, una mezcla de N-[(1S)-3-{6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}-1-metilprop-2-in-1-il]acetamida (98,0 mg), paladio al 10 %/carbono (que contenía agua (50 %), 19,6 mg), metanol (5 ml) y THF (1 ml) se agitó a 50 °C durante 4 h. El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título en forma de cristales de color amarillo (37,0 mg).

Ejemplo 50

N-[(1S)-2-({6-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-5-fluoropiridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

35 A) [(1S)-2-({6-[6-(2,5-dihidroxifenil)carbamoil]-5-fluoropiridin-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Usando ácido 5-((2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil)oxi)-3-fluoropiridina-2-carboxílico, y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa C, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): [M+H]⁺ 422,3.

B) [(1S)-2-({6-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-5-fluoropiridin-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

40 Usando [(1S)-2-({6-[6-(2,5-dihidroxifenil)carbamoil]-5-fluoropiridin-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapas D-E, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): [M+H]⁺ 458,2.

C) N-[(1S)-2-({6-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-5-fluoropiridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

45 Usando [(1S)-2-({6-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-5-fluoropiridin-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa D, se obtuvo el compuesto del título.

Ejemplo 51

N-[(1S)-2-[(6-(6-etoxi-1,3-benzoxazol-2-il)-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil]acetamida

A) [(1S)-2-[(6-(6-etoxi-1,3-benzoxazol-2-il)-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Usando [(1S)-2-[(6-[(2,4-dihidroxifenil)carbamoil]-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil]carbamato de terc-butilo y yoduro de etilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapas D-E, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 432,1.

B) N-[(1S)-2-[(6-(6-etoxi-1,3-benzoxazol-2-il)-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil]acetamida

Usando [(1S)-2-[(6-(6-etoxi-1,3-benzoxazol-2-il)-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil]carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa D, se obtuvo el compuesto del título.

10 Ejemplo 52

N-[(1S)-2-[(6-(2-fluoropropoxi)-1,3-benzoxazol-2-il)piridin-3-il)oxi]-1-metiletil]acetamida

Una mezcla de [(1S)-2-[(6-(2-hidroxipropoxi)-1,3-benzoxazol-2-il)piridin-3-il)oxi]-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (1,02 g) (obtenido usando [(1S)-2-[(6-(6-hidroxil-1,3-benzoxazol-2-il)piridin-3-il)oxi]-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (4,00 g) y 1-bromopropan-2-ona (1,56 g) y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa E y el Ejemplo 24, etapa F), trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (0,848 ml) y tolueno (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar [(1S)-2-[(6-(2-fluoropropoxi)-1,3-benzoxazol-2-il)piridin-3-il)oxi]-1-metiletil]carbamato de terc-butilo. Usando el compuesto obtenido, y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa D, se obtuvo el compuesto del título (61,3 mg).

Ejemplo 53

N-[(1S)-2-[(6-(6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il)-2-metoxipiridin-3-il)oxi]-1-metiletil]acetamida

A) acetato de 3-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil]oxi)-6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-2-ilo

Una mezcla de [(1S)-2-[(6-(6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il)piridin-3-il)oxi]-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (2,34 g), ácido m-cloroperbenzoico (2,66 g) y acetonitrilo (30 ml) se agitó a 50 °C durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadieron hidrogenocarbonato sódico saturado y una solución acuosa de tiosulfato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar una mezcla (200 mg) de [(1S)-2-[(6-(6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il)-1-óxidopiridin-3-il)oxi]-1-metiletil]carbamato de terc-butilo e impureza. Una mezcla del [(1S)-2-[(6-(6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il)-1-óxidopiridin-3-il)oxi]-1-metiletil]carbamato de terc-butilo que se ha mencionado anteriormente (200 mg, mezcla con impureza), anhídrido acético (224 mg) y tolueno (5 ml) se agitó a 110 °C durante una noche. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (111 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,26-0,42 (2H, m), 0,53-0,68 (2H, m), 1,11 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,21-1,33 (1H, m), 1,39 (9H, s), 2,37 (3H, s), 3,78-4,03 (5H, m), 6,92 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,39 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,68 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,19 (1H, d, J = 8,3 Hz).

40 B) [(1S)-2-[(6-(6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il)-2-metoxipiridin-3-il)oxi]-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Una mezcla de acetato de 3-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil]oxi)-6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-2-ilo (111 mg), THF (1 ml), metanol (1 ml) y una solución acuosa 1 M de hidróxido de litio (1 ml) se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se mezcló con tolueno (2 ml), yoduro de metilo (0,021 ml) y carbonato de plata (I) (92 mg), y la mezcla obtenida se agitó a 85 °C durante 3 días. A la mezcla de reacción se le añadieron adicionalmente yoduro de metilo (0,021 ml) y carbonato de plata (I) (92 mg), y la mezcla se agitó a 85 °C durante 4 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (70,0 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 470,3.

C) N-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-2-metoxipiridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

Usando [(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-2-metoxipiridin-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa D, se obtuvo el compuesto del título.

5 MS (ESI+): $[M+H]^+$ 376,1.

Ejemplo 54

N-[(1S)-2-({6-(6-etoxi-1,3-benzoxazol-2-il)piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]-2,2,2-trifluoroacetamida

Una mezcla de [(1S)-2-({6-(6-etoxi-1,3-benzoxazol-2-il)piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (300 mg), acetato de etilo (10 ml) y cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en piridina (3 ml), y al mismo se le añadió anhídrido trifluoroacético (0,150 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió adicionalmente anhídrido trifluoroacético (0,301 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y se recristalizó (acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de cristales de color blanco (205 mg).

Ejemplo 55

N-[(1S)-2-({6-(6-etoxi-1,3-benzoxazol-2-il)piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]-2,2-difluoroacetamida

Una mezcla de [(1S)-2-({6-(6-etoxi-1,3-benzoxazol-2-il)piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (300 mg), acetato de etilo (5 ml) y cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se mezcló con ácido difluoroacético (105 mg), WSC (209 mg), HOBt (167 mg), trietilamina (0,506 ml) y DMF (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y se recristalizó (acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de cristales de color blanco (164 mg).

Ejemplo 56

N-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-1-óxidopiridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

A) [(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-1-óxidopiridin-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Una mezcla de [(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (529 mg), ácido m-cloroperbenzoico (602 mg) y acetonitrilo (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. A la mezcla de reacción se le añadieron hidrogenocarbonato sódico saturado y una solución acuosa de tiosulfato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (134 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 456,4.

B) N-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-1-óxidopiridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

Usando [(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-1-óxidopiridin-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa D, se obtuvo el compuesto del título.

Ejemplo 57

N-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

A) 1-[2-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)fenil]propan-2-ona

A una solución (50 ml) de 2-[2-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)fenil]-N-metoxi-N-metilacetamida (3,00 g) en THF se le añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (19,6 ml, 1,4 M, una solución mixta de tolueno-éter dietílico (3/1)) en refrigeración con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,29 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,20-0,40 (2H, m), 0,46-0,69 (2H, m), 0,99-1,39 (1H, m), 2,14 (3H, s), 3,77-3,87 (4H, m), 6,91 (1H, dd, J = 8,5, 2,5 Hz), 7,14 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,7 Hz).

B) N-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

5 Usando 1-[2-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)fenil]propan-2-ona, y de la misma manera que en el Ejemplo 24, etapas E y G-I, se obtuvo el compuesto del título.

Ejemplo 58

N-[(1S)-2-({2-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]pirimidin-5-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

A) 2-(5-bromopirimidin-2-il)-6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol

10 Usando ácido 5-bromopirimidina-2-carboxílico y hidrócloruro de 4-aminobenceno-1,3-diol, y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapas C-E, se obtuvo el compuesto del título.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,29-0,43 (2H, m), 0,51-0,72 (2H, m), 1,15-1,40 (1H, m), 3,93 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,8 Hz), 9,23 (2H, s).

B) 2-[5-(benciloxi)pirimidin-2-il]-6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol

15 En una atmósfera de argón, una mezcla de 2-(5-bromopirimidin-2-il)-6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol (260 mg), alcohol bencilico (812 mg), carbonato de cesio (368 mg), yoduro de cobre (I) (14,3 mg), 1,10-fenantrolina (27,0 mg) y tolueno (5 ml) se agitó a 110 °C durante 3 días. El precipitado se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (205 mg).

20 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,31-0,43 (2H, m), 0,52-0,68 (2H, m), 1,16-1,34 (1H, m), 3,92 (2H, d, J = 7,2 Hz), 5,40 (2H, s), 7,05 (1H, dd, J = 8,9, 2,4 Hz), 7,32-7,59 (6H, m), 7,74 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,83 (2H, s).

C) N-[(1S)-2-({2-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]pirimidin-5-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

Usando 2-[5-(benciloxi)pirimidin-2-il]-6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol, y de la misma manera que en el Ejemplo 8, etapa H, Ejemplo 2, etapa A y el Ejemplo 1, etapa D, se obtuvo el compuesto del título.

Ejemplo 59

25 N-[(1S)-2-[4-(5-metoxi-2H-indazol-2-il)fenoxi]-1-metiletil]acetamida

Usando hidrócloruro de [4-(benciloxi)fenil]hidrazina (2,0 g) y 1-bromo-2-(bromometil)-4-metoxibenceno (2,23 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 12, etapas A-E, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (75,6 mg).

Ejemplo 60

30 N-[(1S)-2-({6-[6-(3,3-difluorobutoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-5-fluoropiridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

A) metanosulfonato de 3,3-difluorobutilo

35 A una solución de 3,3-difluorobutan-1-ol (2,60 g) y trietilamina (6,58 ml) en THF (50 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (2,74 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (2,69 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,66 (3H, t, J = 19,3 Hz), 2,38 (2H, tt, J = 15,8, 6,4 Hz), 3,21 (3H, s), 4,34 (2H, t, J = 6,4 Hz).

40 B) [(1S)-2-({6-[6-(3,3-difluorobutoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-5-fluoropiridin-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Usando [(1S)-2-({6-[(2,4-dihidroxifenil)carbamoil]-5-fluoropiridin-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo y metanosulfonato de 3,3-difluorobutilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapas C-D, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): [M+H]⁺ 496,1.

45

C) N-[(1S)-2-({6-[6-(3,3-difluorobutoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-5-fluoropiridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

Usando [(1S)-2-({6-[6-(3,3-difluorobutoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-5-fluoropiridin-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa D, se obtuvo el compuesto del título.

Ejemplo 61

5 1-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]urea

Una mezcla de [(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (310 mg) y cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió éter dietílico, el precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo para dar hidrocioruro de (2S)-1-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]fenoxi}propan-2-amina (255 mg). Una mezcla de hidrocioruro de (2S)-1-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]fenoxi}propan-2-amina (84 mg), isocianato de (trimetil)sililo (78 mg), trietilamina (68 mg) y THF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo y THF, y la mezcla se lavó con agua. La capa acuosa separada se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (39,5 mg).

Ejemplo 62

1-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]-3-metilurea

Una mezcla de [(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (310 mg) y cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió éter dietílico, y el precipitado resultante se recogió por filtración, y se lavó con acetato de etilo para dar hidrocioruro de (2S)-1-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]fenoxi}propan-2-amina (255 mg). Una mezcla de hidrocioruro de (2S)-1-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]fenoxi}propan-2-amina (84 mg), isocianato de metilo (38,5 mg), trietilamina (68 mg) y THF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua. La capa acuosa separada se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (51,9 mg).

30 Ejemplo 63

3-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]-1,1-dimetilurea

Una mezcla de [(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (310 mg) y cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió éter dietílico, y el precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo para dar hidrocioruro de (2S)-1-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]fenoxi}propan-2-amina (255 mg). Una mezcla de hidrocioruro de (2S)-1-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]fenoxi}propan-2-amina (84 mg), cloruro de dimetilcarbamoilo (72,5 mg), trietilamina (68 mg) y THF (1 ml) se agitó a 50 °C durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua. La capa acuosa separada se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (42,8 mg).

Ejemplo 64

N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-7-fluoro-2H-indazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida

45 A) 4-(ciclopropilmetoxi)-2,3-difluorobenzaldehído

Usando 2,3-difluoro-4-hidroxibenzaldehído (316 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa E, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (397 mg).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,40 (2H, c), 0,66-0,75 (2H, m), 1,25-1,41 (1H, m), 3,98 (2H, d, J = 6,8 Hz), 6,82 (1H, ddd, J = 8,8, 6,9, 1,7 Hz), 7,54-7,65 (1H, m), 10,19 (1H, s).

50 B) [(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-7-fluoro-2H-indazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Una mezcla de 4-(ciclopropilmetoxi)-2,3-difluorobenzaldehído (397 mg), [(1S)-2-(4-aminofenoxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (498 mg) y etanol (12 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. La mezcla de reacción

se concentró a presión reducida, al residuo se le añadieron azida sódica (507 mg) y DMF (8 ml), y la mezcla se agitó a 140 °C durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (74,5 mg).

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 456,0.

C) N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-7-fluoro-2H-indazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida

Usando [(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-7-fluoro-2H-indazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (75,3 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 25, etapa G, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (49 mg).

Ejemplo 65

N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-4-fluoro-2H-indazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida

Usando 2,6-difluoro-4-hidroxibenzaldehído (316 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa E, Ejemplo 64, etapa B y el Ejemplo 25, etapa G, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (167 mg).

Ejemplo 66

N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-2H-indazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida

Usando 2,5-difluoro-4-hidroxibenzaldehído (316 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa E, Ejemplo 64, etapa B y el Ejemplo 25, etapa G, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (33,6 mg).

Ejemplo 67

N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]-3-fluorofenoxi}-1-metiletil]acetamida

A) 4-(ciclopropilmetoxi)-2-nitrobenzaldehído

Usando 4-metil-3-nitrofenol (49,1 g) y (bromometil)ciclopropano (47,6 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 25, etapas A-C, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales de color amarillo (20,89 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,37-0,45 (2H, m), 0,66-0,77 (2H, m), 1,22-1,39 (1H, m), 3,95 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 7,50 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,97 (1H, d, J = 8,7 Hz), 10,29 (1H, s).

B) [(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]-3-fluorofenoxi}-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Usando 4-(ciclopropilmetoxi)-2-nitrobenzaldehído (547 mg) y [(1S)-2-(4-amino-3-fluorofenoxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (703 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 25, etapa F, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (835 mg).

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 456,4.

C) (2S)-1-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]-3-fluorofenoxi}propan-2-amina

Una mezcla de [(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]-3-fluorofenoxi}-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (544 mg) y cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (424 mg).

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 356,2.

D) N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]-3-fluorofenoxi}-1-metiletil]acetamida

Una mezcla de (2S)-1-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]-3-fluorofenoxi}propan-2-amina (211 mg), cloruro de acetilo (70 mg), trietilamina (90 mg) y THF (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua. La capa acuosa separada se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y se recristalizó (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (94 mg).

Ejemplo 68

1-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]-3-fluorofenoxi}-1-metiletil]urea

Una mezcla de (2S)-1-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]-3-fluorofenoxi}propan-2-amina (211 mg), isocianato de (trimetil)sililo (137 mg) y THF (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua. La capa acuosa separada se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y se recrystalizó (etanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (117 mg).

Ejemplo 69

N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]-2-fluorofenoxi}-1-metiletil]acetamida

Usando 2-fluoro-4-nitrofenol (471 mg) y 4-(ciclopropilmetoxi)-2-nitrobenzaldehído (623 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 25, etapas D-G, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (57 mg).

Ejemplo 70

15 N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]-2,5-difluorofenoxi}-1-metiletil]acetamida

Usando 2,5-difluoro-4-nitrofenol (525 mg) y 4-(ciclopropilmetoxi)-2-nitrobenzaldehído (231 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 25, etapas D-G, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (59,6 mg).

Ejemplo 71

N-[(1S)-2-{4-[7-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida

20 A) 6-(ciclopropilmetoxi)-2-(4-{[tris(1-metiletil)silil]oxi}fenil)-2H-indazol

En una atmósfera de hidrógeno, una mezcla de tris(1-metiletil)(4-nitrofenoxi)silano (1,50 g), paladio al 10 %/carbono (que contenía agua (50 %), 150 mg) y acetato de etilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. Una solución del aceite de color pardo obtenido y 4-(ciclopropilmetoxi)-2-nitrobenzaldehído (1,12 g) en etanol (20 ml) se agitó a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, a la misma se le añadió fosfito de trietilo (5 ml), y la mezcla se agitó a 130 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (6,53 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,36-0,44 (2H, m), 0,61-0,73 (2H, m), 1,09-1,16 (18H, m), 1,24-1,39 (4H, m), 3,87 (2H, d, J = 6,8 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 9,0, 2,3 Hz), 6,93-7,02 (3H, m), 7,56 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,64-7,72 (2H, m), 8,20 (1H, s).

30 B) 7-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)-2-(4-{[tris(1-metiletil)silil]oxi}fenil)-2H-indazol

Una mezcla de 6-(ciclopropilmetoxi)-2-(4-{[tris(1-metiletil)silil]oxi}fenil)-2H-indazol (1,23 g), N-clorosuccinimida (389 mg) y ácido acético (10 ml) se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (1,20 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,35-0,43 (2H, m), 0,58-0,69 (2H, m), 1,10-1,14 (18H, m), 1,25-1,39 (4H, m), 4,01 (2H, d, J = 7,2 Hz), 6,93-7,03 (3H, m), 7,56 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,68-7,77 (2H, m), 8,29 (1H, s).

C) 4-[7-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]fenol

40 A una solución de 7-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)-2-(4-{[tris(1-metiletil)silil]oxi}fenil)-2H-indazol (112 mg) en THF (1 ml) se le añadió una solución en THF (1,0 M, 0,71 ml) de fluoruro de tetrabutilamonio a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, al residuo se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (44,6 mg).

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 315,1.

D) N-[(1S)-2-{4-[7-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida

Usando 4-[7-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]fenol (43 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 25,

etapas D y G, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (20,4 mg).

Ejemplo 72

N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-2H-indazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida

A) 6-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-2-(4-{[tris(1-metiletil)silil]oxi}fenil)-2H-indazol

- 5 A una solución de 6-(ciclopropilmetoxi)-2-(4-{[tris(1-metiletil)silil]oxi}fenil)-2H-indazol (218 mg) en THF (5 ml) se le añadió gota a gota una solución en THF (1,11 M, 0,59 ml) de diisopropilamida de litio a -78 °C en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió yoduro de metilo (142 mg) a -78 °C, y la mezcla se agitó durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (159 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 451,3.

B) N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-2H-indazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida

- 15 Usando 6-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-2-(4-{[tris(1-metiletil)silil]oxi}fenil)-2H-indazol (271 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 71, etapa C, Ejemplo 25, etapa D y etapa G, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (156 mg).

Ejemplo 73

N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-fluoro-2H-indazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida

A) 6-(ciclopropilmetoxi)-3-fluoro-2-(4-{[tris(1-metiletil)silil]oxi}fenil)-2H-indazol

- 20 A una solución de 6-(ciclopropilmetoxi)-2-(4-{[tris(1-metiletil)silil]oxi}fenil)-2H-indazol (218 mg) en THF (2,5 ml) se le añadió gota a gota una solución en THF (1,11 M, 0,59 ml) de diisopropilamida de litio a -78 °C en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió N-fluorobencenosulfonimida (236 mg) a -78 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (110 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 455,2.

B) N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-fluoro-2H-indazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida

- 30 Usando 6-(ciclopropilmetoxi)-3-fluoro-2-(4-{[tris(1-metiletil)silil]oxi}fenil)-2H-indazol (165 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 71, etapa C y el Ejemplo 25, etapas D y G, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (97 mg).

Ejemplo 74

N-[(1S)-2-{4-[7-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida

A) 7-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-2-(4-{[tris(1-metiletil)silil]oxi}fenil)-2H-indazol

- 35 A una solución de 6-(ciclopropilmetoxi)-2-(4-{[tris(1-metiletil)silil]oxi}fenil)-2H-indazol (1,31 g) en acetato de etilo (15 ml) se le añadieron N-bromosuccinimida (0,56 g) y azobisisobutironitrilo (99 mg), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (1,41 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,35-0,45 (2H, m), 0,59-0,69 (2H, m), 1,09-1,16 (18H, m), 1,21-1,41 (4H, m), 4,01 (2H, d, J = 6,8 Hz), 6,94 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,96-7,03 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,70-7,78 (2H, m), 8,33 (1H, s).

B) N-[(1S)-2-{4-[7-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida

- 45 Usando 7-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-2-(4-{[tris(1-metiletil)silil]oxi}fenil)-2H-indazol (920 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 71, etapa C y el Ejemplo 25, etapas D y G, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (585 mg).

Ejemplo 75

N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-(trifluorometil)-2H-indazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida

A) 6-(ciclopropilmetoxi)-3-yodo-2-(4-{[tris(1-metiletil)silil]oxi}fenil)-2H-indazol

A una solución de 6-(ciclopropilmetoxi)-2-(4-{[tris(1-metiletil)silil]oxi}fenil)-2H-indazol (803 mg) en THF (6 ml) se le añadió gota a gota una solución en THF (1,11 M, 3,3 ml) de diisopropilamida de litio a -78 °C en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de yodo (933 mg) en THF (3 ml), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Los cristales obtenidos se recrystalizaron en metanol para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (782 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 563,3.

B) ({4-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-(trifluorometil)-2H-indazol-2-il]fenoxi}sulfonil)(difluoro)acetato de metilo

Una mezcla de 6-(ciclopropilmetoxi)-3-yodo-2-(4-{[tris(1-metiletil)silil]oxi}fenil)-2H-indazol (500 mg), yoduro de cobre (I) (169 mg), difluoro(fluorosulfonil)acetato de metilo (1,71 g) y DMF (4 ml) se agitó a 80 °C durante 1 h en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (365 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 521,0.

C) 4-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-(trifluorometil)-2H-indazol-2-il]fenol

A una solución de ({4-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-(trifluorometil)-2H-indazol-2-il]fenoxi}sulfonil)(difluoro)acetato de metilo (365 mg) en metanol (4 ml) se le añadió gota a gota una solución al 27 % en metanol de metóxido sódico (1 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un polvo incoloro (179 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 349,3.

D) N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-(trifluorometil)-2H-indazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida

Usando 4-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-(trifluorometil)-2H-indazol-2-il]fenol (179 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 25, etapas D y G, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (117 mg).

Ejemplo 76

N-[(1S)-2-{4-[3-ciano-6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida

A) 6-(ciclopropilmetoxi)-2-(4-{[tris(1-metiletil)silil]oxi}fenil)-2H-indazol-3-carbonitrilo

Una mezcla de 6-(ciclopropilmetoxi)-3-yodo-2-(4-{[tris(1-metiletil)silil]oxi}fenil)-2H-indazol (281 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (92 mg), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (111 mg), cianuro de cinc (88 mg), polvo de cinc (33 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó a 120 °C durante 1,5 h en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se filtró a través de gel de sílice, y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó tres veces con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (189 mg).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,36-0,45 (2H, m), 0,64-0,75 (2H, m), 1,10-1,16 (18H, m), 1,23-1,38 (4H, m), 3,88 (2H, d, J = 6,8 Hz), 6,99-7,07 (3H, m), 7,07-7,12 (1H, m), 7,63-7,73 (3H, m).

B) N-[(1S)-2-{4-[3-ciano-6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida

Usando 6-(ciclopropilmetoxi)-2-(4-{[tris(1-metiletil)silil]oxi}fenil)-2H-indazol-3-carbonitrilo (187 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 71, etapa C y el Ejemplo 25, etapas D y G, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (76,7 mg).

Ejemplo 77

N-[(1S)-2-{4-[7-ciano-6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida

Una mezcla de N-[(1S)-2-{4-[7-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida (150 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (45 mg), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (54,4 mg), cianuro de cinc (57,7 mg), polvo de cinc (10,7 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó a 120 °C durante 1,5 h en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se filtró a través de gel de sílice, y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó tres veces con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (54,5 mg).

Ejemplo 78

N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-7-metil-2H-indazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida

Una mezcla de N-[(1S)-2-{4-[7-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida (200 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (101 mg), ácido metilborónico (131 mg), una solución acuosa de carbonato sódico (2 M, 0,66 ml) y tolueno (1 ml) se agitó a 120 °C durante 1 h en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y se separó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetronitrilo (que contenía TFA al 0,1 %)). A la fracción obtenida se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (22,5 mg).

Ejemplo 79

N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]-2-metilfenoxi}-1-metiletil]acetamida

Usando 2-metil-4-nitrofenol (306 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 25, etapas D-G, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (115 mg).

Ejemplo 80

N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]-3-metilfenoxi}-1-metiletil]acetamida

Usando 3-metil-4-nitrofenol (306 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 25, etapas D-G, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (137 mg).

Ejemplo 81

30 N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]-3,5-difluorofenoxi}-1-metiletil]acetamida

A) 2,6-difluoro-4-[[tris(1-metiletil)silil]oxi]anilina

Una mezcla de 4-amino-3,5-difluorofenol (580 mg), imidazol (354 mg), cloruro de triisopropilsilano (848 mg) y DMF (12 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, al residuo se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo pálido (1,0 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,06-1,11 (18H, m), 1,14-1,32 (3H, m), 3,38 (2H, s a), 6,28-6,53 (2H, m).

B) N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]-3,5-difluorofenoxi}-1-metiletil]acetamida

40 Usando 2,6-difluoro-4-[[tris(1-metiletil)silil]oxi]anilina (1,0 g) y 4-(ciclopropilmetoxi)-2-nitrobenzaldehído (734 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 25, etapa F, Ejemplo 71, etapa C y el Ejemplo 25, etapas D y G, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (27,6 mg).

Ejemplo 82

N-[(1S)-2-{3-cloro-4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida

45 Usando hidrocloreuro de 4-amino-3-clorofenol (580 mg) y 4-(ciclopropilmetoxi)-2-nitrobenzaldehído (353 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 81, etapa A, Ejemplo 25, etapa F, Ejemplo 71, etapa C y el Ejemplo 25, etapas D y G, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (263 mg).

Ejemplo 83

N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida

A) 2-bromo-5-(ciclopropilmetoxi)piridina

5 Usando 6-bromopiridin-3-ol (5,22 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa E, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (6,82 g).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 228,1.

B) 5-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-amina

10 Una mezcla de 2-bromo-5-(ciclopropilmetoxi)piridina (5,65 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (454 mg), 1,1'-binaftaleno-2,2'-diilbis(difenilfosfina) (925 mg), 1,1-difenilmetanimina (5,42 g), t-butoxido sódico (3,33 g) y tolueno (50 ml) se agitó a 80 °C durante 3 h en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con THF (15 ml). Al mismo se le añadió ácido clorhídrico 1 M (15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la misma se le añadió ácido clorhídrico 6 M (6 ml), y la capa orgánica se separó de la capa acuosa. La capa orgánica separada se extrajo con ácido clorhídrico 1 M. La capa acuosa combinada se neutralizó con una solución acuosa 8 M de hidróxido y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y se recristalizó (hexano/éter dietílico) para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (3,67 g).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 165,1.

C) 4-[6-(ciclopropilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenol

20 Una mezcla de 5-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-amina (328 mg), 2-bromo-1-(4-hidroxifenil)etanona (430 mg) y etanol (10 ml) se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y los cristales resultantes se recogieron por filtración. Los cristales obtenidos se disolvieron en una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y THF, y la solución se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (561 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 281,2.

D) N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida

Usando 4-[6-(ciclopropilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenol (561 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 25, etapas D y G, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (39,8 mg).

30 Ejemplo 84

N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida

A) [(1S)-2-(4-yodofenoxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Usando 4-yodofenol (5,50 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa B, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (4,71 g).

35 MS (ESI+): [M+H-Boc]⁺ 278,0.

B) 5-(ciclopropilmetoxi)-2-[(trimetilsilil)etnil]piridina

40 Una mezcla de 2-bromo-5-(ciclopropilmetoxi)piridina (1,145 g), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (175 mg), yoduro de cobre (I) (48 mg), trimetilsililacetileno (737 mg), trietilamina (759 mg) y DMF (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo y agua, y la mezcla se filtró a través de celite. La capa acuosa se separó de la capa orgánica. La capa acuosa separada se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (774 mg).

45 MS (ESI+): [M+H]⁺ 246,1.

C) 5-(ciclopropilmetoxi)-2-etnilpiridina

A una solución de 5-(ciclopropilmetoxi)-2-[(trimetilsilil)etnil]piridina (773 mg) en THF (15 ml) se le añadió una solución en THF (1,0 M, 4,1 ml) de fluoruro de tetrabutilamonio a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se concentró a

presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y agua, y la capa acuosa se separó de la capa orgánica. La capa acuosa separada se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (591 mg).

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 174,2.

D) [(1S)-2-(4-[[5-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]etnil]fenoxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Una mezcla de 5-(ciclopropilmetoxi)-2-etnilpiridina (591 mg), [(1S)-2-(4-yodofenoxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (1,67 g), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (120 mg), yoduro de cobre (I) (32,5 mg), trietilamina (518 mg) y DMF (10 ml) se agitó a 60 °C durante una noche en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo y agua, se filtró a través de celite, y la capa acuosa se separó de la capa orgánica. La capa acuosa separada se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,40 g).

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 423,2.

E) [(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenoxi}-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Se disolvió dióxido de (aminooxi)(hidroxi)sulfano (679 mg) en agua (3 ml), y al mismo se le añadió gota a gota una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico a 0 °C para neutralizar la solución. A la mezcla obtenida se le añadió una solución de [(1S)-2-(4-[[5-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]etnil]fenoxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (845 mg) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 60 °C durante una noche y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron DMF (8 ml) y carbonato potásico (829 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con acetato de etilo y agua, y la capa acuosa se separó de la capa orgánica. La capa acuosa separada se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (134 mg).

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 438,2.

F) N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida

Usando [(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenoxi}-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (134 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 25, etapa G, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (89,8 mg).

Ejemplo 85

N-[(1S)-2-{4-[6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida

A) 5-etoxi-2-[(trimetilsilil)etnil]piridina

Usando 6-bromopiridin-3-ol (3,48 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 25, etapa A y el Ejemplo 84, etapa B, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,74 g).

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 220,1.

B) 5-etoxi-2-etnilpiridina

A una solución de 5-etoxi-2-[(trimetilsilil)etnil]piridina (2,74 g) en metanol (40 ml) se le añadió una solución acuosa 8 M de hidróxido sódico (3,73 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y agua, y la capa acuosa se separó de la capa orgánica. La capa acuosa separada se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo pálido (1,72 g).

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 148,3.

C) [(1S)-2-{4-[(5-etoxipiridin-2-il)etnil]fenoxi}-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Usando 5-etoxi-2-etnilpiridina (1,63 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 84, etapa D, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (2,22 g).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 397,3.

D) ((1S)-2-[4-(6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenoxi]-1-metiletil}carbamato de terc-butil

A una solución de ((1S)-2-[4-((5-etoxipiridin-2-il)etnil)fenoxi]-1-metiletil}carbamato de terc-butilo (2,25 g) en THF (30 ml) se le añadió 2-[(aminooxi)sulfonil]-1,3,5-trimetilbenceno (1,75 g, que contenía agua) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 h y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron DMF (20 ml) y carbonato potásico (1,18 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo y agua, y la capa acuosa se separó de la capa orgánica. La capa acuosa separada se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (1,18 g).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 412,3.

E) N-((1S)-2-[4-(6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenoxi]-1-metiletil}acetamida

Usando ((1S)-2-[4-(6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenoxi]-1-metiletil}carbamato de terc-butilo (200 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 25, etapa G, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (75 mg).

Ejemplo 86

N-((1S)-2-[4-(6-etoxi-3-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenoxi]-1-metiletil}acetamida

A) ((1S)-2-[4-(6-etoxi-3-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenoxi]-1-metiletil}carbamato de terc-butilo

Una mezcla de ((1S)-2-[4-(6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenoxi]-1-metiletil}carbamato de terc-butilo (400 mg), bis(tetrafluoroborato) de 1,1'-difluoro-2,2'-bipiridinio (358 mg) y acetonitrilo (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (129 mg).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,31 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,41-1,51 (12H, m), 3,92-4,14 (5H, m), 4,78 (1H, s), 6,88 (1H, dd, J = 9,6, 2,1 Hz), 6,95-7,03 (2H, m), 7,36 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,87 (1H, s), 7,88-7,95 (2H, m).

B) N-((1S)-2-[4-(6-etoxi-3-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenoxi]-1-metiletil}acetamida

Usando ((1S)-2-[4-(6-etoxi-3-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenoxi]-1-metiletil}carbamato de terc-butilo (128 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 25, etapa G, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (66 mg).

Ejemplo 87

1-[(1S)-2-((6-[3,3-difluorobutoxi]-1,3-benzoxazol-2-il)-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil}urea

Usando ((1S)-2-((6-[3,3-difluorobutoxi]-1,3-benzoxazol-2-il)-5-fluoropiridin-3-il)oxi)-1-metiletil}carbamato de terc-butilo, y de la misma manera que en el Ejemplo 22, se obtuvo el compuesto del título.

Ejemplo 88

N-((1S)-2-[4-(6-etoxi-7-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenoxi]-1-metiletil}acetamida

A) ((1S)-2-[4-(6-etoxi-7-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenoxi]-1-metiletil}carbamato de terc-butilo

A una solución de ((1S)-2-[4-(6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenoxi]-1-metiletil}carbamato de terc-butilo (580 mg) en THF (10 ml) se le añadió gota a gota una solución en hexano (1,6 M, 2,2 ml) de n-butil litio a -78 °C en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió N-fluorobencenosulfonimida (578 mg) a -78 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (187 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 430,3.

B) N-((1S)-2-[4-(6-etoxi-7-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenoxi]-1-metiletil}acetamida

Usando ((1S)-2-[4-(6-etoxi-7-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenoxi]-1-metiletil}carbamato de terc-butilo (187 mg), y de

la misma manera que en el Ejemplo 25, etapa G, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (108 mg).

Ejemplo 89

N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida

5 A) 2-[4-(benciloxi)fenil]-6-(ciclopropilmetoxi)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

Se disolvió dióxido de (aminooxi)(hidroxi)sulfano (3,39 g) en agua (10 ml), y al mismo se le añadió gota a gota una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico a 0 °C para neutralizar la solución. A la mezcla obtenida se le añadió una solución de 5-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-amina (1,64 g) en etanol (25 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 70 °C durante 3 días. A la mezcla de reacción se le añadieron 4-(benciloxi)benzaldehído (2,12 g) y carbonato potásico (4,15 g), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo y agua, y la capa acuosa se separó de la capa orgánica. La capa acuosa separada se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (134 mg). MS (ESI+): [M+H]⁺ 372,2.

B) N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida

Usando 2-[4-(benciloxi)fenil]-6-(ciclopropilmetoxi)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (453 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 12, etapa C y el Ejemplo 25, etapas D y G, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (124 mg).

20 Ejemplo 90

N-[(1S)-2-{(6-[6-(ciclopropilmetoxi)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]piridin-3-il)oxi}-1-metiletil]acetamida

A) 5-((2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil)oxi)piridina-2-carboxilato de metilo

Usando 5-hidroxipiridina-2-carboxilato de metilo (2,60 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa B, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (4,78 g).

25 MS (ESI+): [M+H]⁺ 311,2.

B) {(1S)-2-[(6-formilpiridin-3-il)oxi]-1-metiletil}carbamato de terc-butilo

A una solución de 5-((2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil)oxi)piridina-2-carboxilato de metilo (4,78 g) en THF (75 ml) se le añadió una solución en tolueno (1,0 M, 30,8 ml) de hidruro de diisobutilaluminio a -78 °C, y la mezcla se agitó a -20 °C durante 2 h en una atmósfera de argón. A la misma se le añadió sulfato sódico decahidrato (22,7 g) a -78 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el disolvente del filtrado se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (4,30 g).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 281,2.

C) [(1S)-2-{(6-[6-(ciclopropilmetoxi)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]piridin-3-il)oxi}-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

35 A una solución de 5-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-amina (821 mg) en THF (30 ml) se le añadió 2-[(aminooxi)sulfonil]-1,3,5-trimetilbenceno (800 mg, que contenía agua) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante una noche y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron DMF (20 ml), {(1S)-2-[(6-formilpiridin-3-il)oxi]-1-metiletil}carbamato de terc-butilo (1,40 g) y carbonato potásico (1,04 g), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo y agua, y la capa acuosa se separó de la capa orgánica. La capa acuosa separada se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (700 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 440,2.

45 D) (2S)-1-[(6-[6-(ciclopropilmetoxi)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]piridin-3-il)oxi]propan-2-amina

Usando [(1S)-2-{(6-[6-(ciclopropilmetoxi)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]piridin-3-il)oxi}-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (700 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 67, etapa C, se obtuvo el compuesto del título en forma de una goma amarilla (491 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 340,1.

E) N-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

Usando (2S)-1-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]piridin-3-il}oxi)propan-2-amina (245 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 67, etapa D, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (224 mg).

5 Ejemplo 91

1-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]urea

Usando (2S)-1-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]piridin-3-il}oxi)propan-2-amina (245 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 68, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (157 mg).

Ejemplo 92

10 N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida

A) acetato de 4-[6-(ciclopropilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenilo

Usando 4-[6-(ciclopropilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenol (487 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 67, etapa D, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo pálido (494 mg).

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 323,2.

15 B) 4-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenol

Una mezcla de acetato de 4-[6-(ciclopropilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenilo (425 mg), trifluorometanosulfonato de 2,6-dicloro-1-fluoropiridinio (1,25 g) y acetonitrilo (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A la mezcla de reacción se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo), y el compuesto obtenido se disolvió en metanol (6 ml). Se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (0,66 ml) se añadió a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y agua, y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M, y la capa acuosa se separó de la capa orgánica. La capa acuosa separada se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo pálido (54 mg).

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 299,2.

30 C) N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida

Usando 4-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenol (53,6 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 25, etapas D y G, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo oscuro (9,4 mg).

Ejemplo 93

N-[(1S)-2-{4-[6-(etoxipirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-3-fluorofenoxi]-1-metiletil]acetamida

35 Usando 4-bromo-3-fluorofenol (5,0 g) y 2-bromo-5-etoxipiridina (2,74 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa B, Ejemplo 84, etapa B, Ejemplo 85, etapa B, Ejemplo 84, etapa D, Ejemplo 85, etapa D y el Ejemplo 25, etapa G, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales de color rosa pálido (91,4 mg).

Ejemplo 94

N-[(1S)-2-({6-[7-(ciclopropilmetoxi)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

40 Usando 4-(benciloxi)piridin-2-amina (360 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 90, etapa C, Ejemplo 12, etapa C, Ejemplo 2, etapa E y el Ejemplo 25, etapa G, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (42,9 mg).

Ejemplo 95

N-[(1S)-2-{4-[7-(ciclopropilmetoxi)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida

45 A) 4-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil]oxi]benzoato de metilo

Usando 4-hidroxibenzoato de metilo (1,52 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 1, etapa B, se obtuvo el

compuesto del título en forma de un sólido incoloro (2,36 g).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,30 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,45 (9H, s), 3,89 (3H, s), 3,98 (2H, d, $J = 4,2$ Hz), 4,07 (1H, s a), 4,71 (1H, s a), 6,78-7,01 (2H, m), 7,84-8,14 (2H, m).

B) [(1S)-2-(4-formilfenoxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

- 5 A una solución de 4-((2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil)oxi)benzoato de metilo (816 mg) en THF (10 ml) se le añadió una solución en tolueno (1,0 M, 5,28 ml) de hidruro de diisobutilaluminio a -78°C , y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min en una atmósfera de argón. A la misma se le añadió sulfato sódico decahidrato (22,7 g) a -78°C , y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el disolvente del filtrado se evaporó a presión reducida para dar una mezcla de
- 10 {(1S)-2-[4-(hidroximetil)fenoxi]-1-metiletil]carbamato de metilo y 4-((2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil)oxi)benzoato de terc-butilo en forma de un aceite de color amarillo pálido (813 mg). Una mezcla de la mezcla que se ha mencionado anteriormente (813 mg) de {(1S)-2-[4-(hidroximetil)fenoxi]-1-metiletil]carbamato de terc-butilo y 4-((2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil)oxi)benzoato de metilo, complejo de trióxido de azufre y piridina (657 mg),
- 15 DMSO (7 ml) y trietilamina (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (504 mg).
- 20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,31 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,45 (9H, s), 3,95-4,13 (3H, m), 4,70 (1H, s a), 6,97-7,08 (2H, m), 7,79-7,88 (2H, m), 9,89 (1H, s).

C) N-[(1S)-2-[4-[7-(ciclopropilmetoxi)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenoxi]-1-metiletil]acetamida

- Usando [(1S)-2-(4-formilfenoxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (502 mg) and 4-(benciloxi)piridin-2-amina (360 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 90, etapa C, Ejemplo 12, etapa C, Ejemplo 2, etapa E y el Ejemplo 25, etapa G, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (53,6 mg).
- 25

Ejemplo 96

N-[(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]-1,3-benzoxazol-2-il}-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil]acetamida

A) metanosulfonato de (2,2-difluorociclopropil)metilo

- Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,43 ml) a una solución de (2,2-difluorociclopropil)metanol (1,00 g) y trietilamina (2,58 ml) en THF (10 ml) a 0°C . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,47 g) en forma de un aceite incoloro.
- 30

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,24-1,43 (1H, m), 1,57-1,79 (1H, m), 1,96-2,24 (1H, m), 3,05 (3H, s), 4,16-4,45 (2H, m).

- B) {(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]-1,3-benzoxazol-2-il}-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil]carbamato de terc-butilo
- 35

- Se añadió trietilamina (14,1 ml) a una solución de hexacloroetano (7,46 g) y trifenilfosfina (9,91 g) en acetonitrilo (50 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después, se añadió una mezcla de [(1S)-2-[(6-{6-[(2,4-dihidroxifenil)carbamoil]-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (5,31 g) y acetonitrilo (50 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar [(1S)-2-[(5-fluoro-6-(6-hidroxi-1,3-benzoxazol-2-il)piridin-3-il)oxi]-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (10,7 g) en forma de una mezcla con impurezas. Una mezcla de
- 40 [(1S)-2-[(5-fluoro-6-(6-hidroxi-1,3-benzoxazol-2-il)piridin-3-il)oxi]-1-metiletil]carbamato (4,28 g, una mezcla con impurezas), metanosulfonato de (2,2-difluorociclopropil)metilo (0,494 g), carbonato potásico (0,367 g) y DMF (30 ml) se agitó a 60°C durante 1 h. Después se añadió más cantidad de metanosulfonato de (2,2-difluorociclopropil)metilo (0,494 g) y carbonato potásico (0,367 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. Después, se añadió más cantidad de metanosulfonato de (2,2-difluorociclopropil)metilo (0,494 g) y carbonato potásico (0,367 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,39 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
- 45
- 50

MS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 494,2.

C) N-((1S)-2-[(6-{6-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]-1,3-benzoxazol-2-il}-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil)acetamida

Una mezcla de {(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]-1,3-benzoxazol-2-il}-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil}carbamato de terc-butilo (690 mg), cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (10 ml) y acetato de etilo (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se mezcló con piridina (10 ml) y anhídrido acético (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y recristalización (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (496 mg) en forma de cristales de color blanco.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,18 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,40-1,60 (1H, m), 1,66-1,81 (1H, m), 1,82 (3H, s), 2,18-2,41 (1H, m), 3,95-4,33 (5H, m), 7,07 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,49 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,69-7,82 (2H, m), 8,00 (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,34-8,43 (1H, m).

p.f. 163 - 164 °C

Ejemplo 97

1-((1S)-2-[(6-{6-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]-1,3-benzoxazol-2-il}-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil)urea

Una mezcla de {(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]-1,3-benzoxazol-2-il}-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil}carbamato de terc-butilo (690 mg), cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (10 ml) y acetato de etilo (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se mezcló con THF (10 ml) y trietilamina (1,559 ml), y después se añadió isocianato de trimetilsililo (193 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo/metanol) y recristalización (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (315 mg) en forma de cristales de color amarillo pálido.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,10-1,19 (3H, m), 1,43-1,61 (1H, m), 1,65-1,87 (1H, m), 2,15-2,38 (1H, m), 3,76-4,43 (5H, m), 5,50 (2H, s), 6,12 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,7, 2,4 Hz), 7,49 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,67-7,87 (2H, m), 8,32-8,46 (1H, m).

Ejemplo 98

N-((1S)-2-[(6-{6-[2-(2,2-difluorociclopropil)etoxi]-1,3-benzoxazol-2-il}-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil)acetamida

A) metanosulfonato de 2-(2,2-difluorociclopropil)etilo

Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,35 ml) a una solución de 2-(2,2-difluorociclopropil)etanol (1,42 g) y trietilamina (3,24 ml) en THF (20 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,31 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,17-1,30 (1H, m), 1,44-1,98 (4H, m), 3,19 (3H, s), 4,16-4,36 (2H, m).

B) {(1S)-2-[(6-{6-[2-(2,2-difluorociclopropil)etoxi]-1,3-benzoxazol-2-il}-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil}carbamato de terc-butilo

Se añadió trietilamina (14,1 ml) a una solución de hexacloroetano (7,46 g) y trifetilfosfina (9,91 g) en acetonitrilo (50 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después, se añadió una mezcla de [(1S)-2-[(6-{6-[(2,4-dihidroxifenil)carbamoil]-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil}carbamato de terc-butilo (5,31 g) y acetonitrilo (50 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar [(1S)-2-[[5-fluoro-6-(6-hidroxi-1,3-benzoxazol-2-il)piridin-3-il]oxi]-1-metiletil}carbamato de terc-butilo (10,7 g) en forma de una mezcla con impurezas. Una mezcla de [(1S)-2-[[5-fluoro-6-(6-hidroxi-1,3-benzoxazol-2-il)piridin-3-il]oxi]-1-metiletil}carbamato de terc-butilo (4,28 g, una mezcla con impurezas), metanosulfonato de 2-(2,2-difluorociclopropil)etilo (0,531 g), carbonato potásico (0,367 g) y DMF (30 ml) se agitó a 60 °C durante 1 h. Después, se añadió más cantidad de metanosulfonato de 2-(2,2-difluorociclopropil)etilo (0,531 g) y carbonato potásico (0,367 g), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. Después, se añadió más cantidad de metanosulfonato de 2-(2,2-difluorociclopropil)etilo (1,06 g) y carbonato potásico (0,733 g), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión

reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,83 g) en forma de un aceite incoloro.

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 508,1.

C) N-((1S)-2-[(6-{6-[2-(2,2-difluorociclopropil)etoxi]-1,3-benzoxazol-2-il}-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil]acetamida

5 Una mezcla de
 {(1S)-2-[(6-{6-[2-(2,2-difluorociclopropil)etoxi]-1,3-benzoxazol-2-il}-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil]carbamato de
 terc-butilo (910 mg), cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (10 ml) y acetato de etilo (10 ml) se agitó a temperatura
 ambiente durante una noche. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se mezcló con piridina (10 ml) y
 anhídrido acético (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió ácido clorhídrico 1
 10 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de
 magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de
 sílice (hexano/acetato de etilo) y recristalización (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (475 mg) en
 forma de cristales de color blanco.

15 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,13-1,39 (4H, m), 1,48-1,69 (1H, m), 1,73-2,10 (6H, m), 3,94-4,27 (5H, m), 7,05 (1H,
 dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,46 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,67-7,86 (2H, m), 7,99 (1H, d, J = 6,9 Hz), 8,33-8,44 (1H, m).

Ejemplo 99

1-((1S)-2-[(6-{6-[2-(2,2-difluorociclopropil)etoxi]-1,3-benzoxazol-2-il}-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil]urea

20 Una mezcla de
 {(1S)-2-[(6-{6-[2-(2,2-difluorociclopropil)etoxi]-1,3-benzoxazol-2-il}-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil]carbamato de
 terc-butilo (910 mg), cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (10 ml), y EtOAc (10 ml) se agitó a temperatura ambiente
 durante una noche. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se mezcló con THF (10 ml) y trietilamina
 (1,999 ml), y después se añadió isocianato de trimetilsililo (248 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente
 durante una noche. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con
 salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por
 25 cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo/metanol) y recristalización (acetato de etilo) para
 dar el compuesto del título (145 mg) en forma de cristales de color amarillo pálido.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,07-2,01 (8H, m), 3,86-4,26 (5H, m), 5,51 (2H, s), 6,14 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,05 (1H,
 dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,46 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,69-7,86 (2H, m), 8,30-8,48 (1H, m).

Ejemplo 100

30 N-((1S)-2-[4-(6-etoxi-3-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-3-fluorofenoxi]-1-metiletil]acetamida

A) [(1S)-2-(4-bromo-3-fluorofenoxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

35 Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (solución 1,9 M en tolueno, 83 ml) a una mezcla de
 4-bromo-3-fluorofenol (25,0 g), [(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (25,2 g), trifenilfosfina (41,2 g) y THF
 (250 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y después a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla
 se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice
 (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (33,7 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,10 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,37 (9H, s), 3,64-3,99 (3H, m), 6,78 (1H, ddd, J = 8,9, 2,8, 0,9
 Hz), 6,89 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 11,1, 2,8 Hz), 7,50-7,69 (1H, m).

B) 2-bromo-5-etoxipiridina

40 Una mezcla de 6-bromopiridin-3-ol (7,58 g), yodoetano (5,23 ml), carbonato potásico (9,03 g) y DMF (80 ml) se agitó a
 60 °C durante 3 h. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera,
 se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía
 en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (7,58 g) en forma de un sólido
 de color amarillo pálido.

45 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,33 (3H, t, J = 6,9 Hz), 4,10 (2H, c, J = 7,0 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,7, 3,2 Hz),
 7,47-7,62 (1H, m), 8,10 (1H, d, J = 2,9 Hz).

C) [(1S)-2-(4-etinil-3-fluorofenoxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

50 En una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de [(1S)-2-(4-bromo-3-fluorofenoxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo
 (23,3 g), etinil(trimetil)silano (13,1 g), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (4,70 g), yoduro cuproso (1,27 g),
 trietilamina (14,0 ml) y tolueno (20 ml) se agitó a 100 °C durante una noche. El precipitado se filtró, y el filtrado se
 concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (200 ml), y se añadió gota a gota fluoruro de

tetrabutylamonio (solución 1,0 M en THF, 201 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y se lavó con hexano para dar el compuesto del título (12,2 g) en forma de un sólido de color pardo claro.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,10 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,37 (9H, s), 3,72-4,00 (3H, m), 4,30 (1H, s), 6,79 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 6,83-7,00 (2H, m), 7,39-7,54 (1H, m).

D) [(1S)-2-[4-[(5-etoxipiridin-2-il)etnil]-3-fluorofenoxi]-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

En una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de [(1S)-2-(4-etnil-3-fluorofenoxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (9,36 g), 2-bromo-5-etoxipiridina (5,86 g), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (2,04 g), yoduro cuproso (0,552 g), trietilamina (6,06 ml) y tolueno (20 ml) se agitó a 100 °C durante una noche. El precipitado se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (7,00 g) en forma de un sólido de color amarillo.

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 415,1.

E) [(1S)-2-[4-(6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-3-fluorofenoxi]-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Se añadió gota a gota ácido perclórico (6,39 ml a una solución de N-[(2,4,6-trimetilfenil)sulfonil]oxi)etanimidoato de etilo (10,60 g) en THF (10 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo. El precipitado se filtró y se lavó con agua. El residuo se añadió a una solución de [(1S)-2-[4-[(5-etoxipiridin-2-il)etnil]-3-fluorofenoxi]-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (7,00 g) en THF (70 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se disolvió en DMF (70 ml). Se añadió carbonato potásico (4,67 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (4,12 g) en forma de un aceite de color pardo claro.

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 430,1.

F) [(1S)-2-[4-(6-etoxi-3-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-3-fluorofenoxi]-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Se añadió bis(tetrafluoroborato) de 1-fluoro-4-hidroxi-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (0,975 g) a una solución de [(1S)-2-[4-(6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-3-fluorofenoxi]-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (1,37 g) en acetonitrilo (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió más cantidad de bis(tetrafluoroborato) de 1-fluoro-4-hidroxi-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (0,975 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,105 g) en forma de un aceite incoloro.

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 448,1.

G) N-[(1S)-2-[4-(6-etoxi-3-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-3-fluorofenoxi]-1-metiletil]acetamida

Una mezcla de [(1S)-2-[4-(6-etoxi-3-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-3-fluorofenoxi]-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (52 mg), cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (2 ml) y acetato de etilo (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se mezcló con piridina (1 ml) y anhídrido acético (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (18,7 mg) en forma de cristales de color blanco.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,16 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,36 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,82 (3H, s), 3,74-4,22 (5H, m), 6,88-7,16 (3H, m), 7,53-7,74 (2H, m), 7,96 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,34 (1H, s).

Ejemplo 101

1-[(1S)-2-[4-(6-etoxi-3-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-3-fluorofenoxi]-1-metiletil]urea

Una mezcla de [(1S)-2-[4-(6-etoxi-3-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-3-fluorofenoxi]-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (52 mg), cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (2 ml) y acetato de etilo (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se mezcló con THF (1 ml) y trietilamina (0,130 ml), y después se añadió isocianato de trimetilsililo (16,1 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó

sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo/metanol) y por HPLC preparativa (C18, agua/acetonitrilo (que contenía ácido trifluoroacético al 0,1 %)). La fracción deseada se neutralizó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (4,00 mg) en forma de cristales de color blanco.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,15 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,36 (3H, t, J = 6,9 Hz), 3,76-4,17 (5H, m), 5,49 (2H, s), 5,93-6,17 (1H, m), 6,88-7,18 (3H, m), 7,56-7,70 (2H, m), 8,34 (1H, s).

Ejemplo 102

10 N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-3-fluorofenoxi}-1-metiletil]acetamida

A) 2-bromo-5-(ciclopropilmetoxi)piridina

Una mezcla de 6-bromopiridin-3-ol (10,0 g), (bromometil)ciclopropano (7,76 g), carbonato potásico (11,9 g) y DMF (100 ml) se agitó a 60 °C durante una noche. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (12,0 g) en forma de un aceite incoloro.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,25-0,40 (2H, m), 0,52-0,68 (2H, m), 1,02-1,40 (1H, m), 3,89 (2H, d, J = 7,1 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,7, 3,2 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,10 (1H, d, J = 3,0 Hz).

B) [(1S)-2-{4-[5-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]etnil]-3-fluorofenoxi}-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

20 En una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 2-bromo-5-(ciclopropilmetoxi)piridina (3,11 g), [(1S)-2-{4-etnil-3-fluorofenoxi}-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (4,00 g), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,957 g), yoduro cuproso (0,260 g), trietilamina (2,85 ml) y tolueno (10 ml) se agitó a 100 °C durante una noche. El precipitado se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (5,13 g) en forma de un aceite de color pardo claro.

MS (ESI+): [M+H]⁺ 441,2.

C) [(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-3-fluorofenoxi}-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

30 Se añadió gota a gota ácido perclórico (4,40 ml) a una solución de N-[(2,4,6-trimetilfenil)sulfonil]oxi)etanimidoato de etilo (7,31 g) en THF (7 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo. El precipitado se filtró y se lavó con agua. El residuo se añadió a una solución de [(1S)-2-{4-[5-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]etnil]-3-fluorofenoxi}-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (5,13 g) en THF (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se disolvió en DMF (50 ml). Se añadió carbonato potásico (3,22 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (2,05 g) en forma de un sólido de color pardo claro.

MS (ESI+): [M+H]⁺ 456,2.

40 D) [(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-3-fluorofenoxi}-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

45 Se añadió bis(tetrafluoroborato) de 1-fluoro-4-hidroxi-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (0,919 g) a una solución de [(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-3-fluorofenoxi}-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (1,37 g) en acetonitrilo (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió más cantidad de bis(tetrafluoroborato) de 1-fluoro-4-hidroxi-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (0,919 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,134 g) en forma de un aceite incoloro.

MS (ESI+): [M+H]⁺ 474,2.

50 E) N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-3-fluorofenoxi}-1-metiletil]acetamida

Una mezcla de [(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-3-fluorofenoxi}-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (67 mg), cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (2 ml), y acetato de etilo (1 ml) se agitó a temperatura

ambiente durante 6 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se mezcló con piridina (1 ml) y anhídrido acético (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (33,4 mg) en forma de cristales de color blanco.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,25-0,41 (2H, m), 0,52-0,70 (2H, m), 1,16 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,21-1,32 (1H, m), 1,82 (3H, s), 3,76-4,33 (5H, m), 6,89-7,15 (3H, m), 7,57-7,70 (2H, m), 7,96 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,29 (1H, s).

Ejemplo 103

1-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-3-fluorofenoxi}-1-metiletil]urea

Una mezcla de [(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-3-fluorofenoxi}-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (67 mg), cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (2 ml) y acetato de etilo (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se mezcló con THF (1 ml) y trietilamina (0,158 ml), y después se añadió isocianato de trimetilsililo (19,6 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (4,40 mg) en forma de cristales de color blanco.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,28-0,39 (2H, m), 0,60 (2H, d, J = 7,9 Hz), 1,10-1,32 (4H, m), 3,77-4,09 (5H, m), 5,49 (2H, s), 6,00-6,16 (1H, m), 6,92-7,16 (3H, m), 7,56-7,72 (2H, m), 8,30 (1H, s).

Ejemplo 104

N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-3-fluorofenoxi}-1-metiletil]acetamida

Una mezcla de [(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-3-fluorofenoxi}-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (200 mg), cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (2 ml) y acetato de etilo (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se mezcló con piridina (2 ml) y anhídrido acético (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y por HPLC preparativa (C18, agua/acetonitrilo (que contenía ácido trifluoroacético al 0,1 %)). La fracción deseada se neutralizó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (60,6 mg) en forma de cristales de color blanquecino.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,24-0,40 (2H, m), 0,54-0,68 (2H, m), 1,16 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,19-1,35 (1H, m), 1,82 (3H, s), 3,79-4,22 (5H, m), 6,83 (1H, d, J = 3,8 Hz), 6,87-7,11 (3H, m), 7,62 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,87-8,03 (2H, m), 8,36 (1H, s).

Ejemplo 105

N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-3-fluorofenoxi}-1-metiletil]urea

Una mezcla de [(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-3-fluorofenoxi}-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (200 mg), cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (2 ml) y acetato de etilo (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se mezcló con THF (2 ml) y trietilamina (0,490 ml), y después se añadió isocianato de trimetilsililo (76 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo/metanol) and por HPLC preparativa (C18, agua/acetonitrilo (que contenía ácido trifluoroacético al 0,1 %)). La fracción deseada se neutralizó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (56,9 mg) en forma de cristales de color blanquecino.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,27-0,41 (2H, m), 0,52-0,66 (2H, m), 1,15 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,19-1,33 (1H, m), 3,72-4,11 (5H, m), 5,48 (2H, s), 6,05 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,83 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,86-7,16 (3H, m), 7,62 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,85-8,03 (1H, m), 8,36 (1H, s).

Ejemplo 106

1-[(1S)-2-{6-[6-(2,2-difluoropropoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}oxi]-1-metiletil]urea

A) [(1S)-2-{6-[(2,4-dihidroxifenil)carbamoi]piridin-3-il}oxi]-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (solución 1,9 M en tolueno, 9,52 ml) a una mezcla de 5-hidroxipiridina-2-carboxilato de metilo (5,00 g), [(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (8,58 g), trifenilfosfina (12,9 g) y THF (50 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar 5-((2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil)oxi)piridina-2-carboxilato de metilo (810 mg) en forma de una mezcla con impurezas. Una mezcla de 5-((2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil)oxi)piridina-2-carboxilato de metilo (810 mg, una mezcla con impurezas), THF (8 ml), metanol (8 ml) e hidróxido sódico 1 M (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M a 0 °C, y se añadió salmuera. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar ácido 5-((2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil)oxi)piridina-2-carboxílico (765 mg) en forma de una mezcla con impurezas. Una mezcla de ácido 5-((2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil)oxi)piridina-2-carboxílico (765 mg, una mezcla con impurezas), hidrocloreto de 4-aminobenceno-1,3-diol (417 mg), HATU (982 mg), N,N-diisopropiletilamina (0,902 ml) y DMF (7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (442 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 404,2.

B) [(1S)-2-((6-[6-(2,2-difluoropropoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il)oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Se añadió trietilamina (1,22 ml) a una solución de hexacloroetano (648 mg) y trifenilfosfina (862 mg) en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después, se añadió una mezcla de [(1S)-2-((6-[(2,4-dihidroxifenil)carbamoil]piridin-3-il)oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (442 mg) y acetonitrilo (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar una mezcla de [(1S)-2-((6-[6-(6-hidroxi-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il)oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo y [(1S)-2-((6-[(2,4-dihidroxifenil)carbamoil]piridin-3-il)oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo. Se añadió trietilamina (1,22 ml) a una solución de hexacloroetano (648 mg) y trifenilfosfina (862 mg) en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después, se añadieron una mezcla de [(1S)-2-((6-[6-(6-hidroxi-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il)oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo y [(1S)-2-((6-[(2,4-dihidroxifenil)carbamoil]piridin-3-il)oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo y acetonitrilo (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar [(1S)-2-((6-[6-(6-hidroxi-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il)oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (640 mg) en forma de una mezcla con impurezas. Una mezcla de [(1S)-2-((6-[6-(6-hidroxi-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il)oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (640 mg, una mezcla con impurezas), 1-bromopropan-2-ona (455 mg), carbonato potásico (459 mg) y DMF (10 ml) se agitó a 60 °C durante 1 h. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar [(1S)-1-metil-2-((6-[6-(2-oxopropoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il)oxi)etil]carbamato de terc-butilo (630 mg) en forma de una mezcla con impurezas. Se añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (0,789 ml) a una mezcla de [(1S)-1-metil-2-((6-[6-(2-oxopropoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il)oxi)etil]carbamato de terc-butilo (630 mg, una mezcla con impurezas) y tolueno (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (111 mg) en forma de un sólido de color blanco.

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 464,2.

C) 1-[(1S)-2-((6-[6-(2,2-difluoropropoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il)oxi)-1-metiletil]urea

Una mezcla de [(1S)-2-((6-[6-(2,2-difluoropropoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il)oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (111 mg), cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (1 ml), y acetato de etilo (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se mezcló con THF (2 ml) y trietilamina (0,267 ml), y después se añadió isocianato de trimetilsililo (27,6 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo/metanol) y recristalización (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (38,8 mg) en forma de cristales de color blanco.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,17 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,78 (3H, t, J = 19,3 Hz), 3,86-4,23 (3H, m), 4,40 (2H, t, J = 12,7 Hz), 5,49 (2H, s), 6,10 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 8,8, 2,5 Hz), 7,54 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,22 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,49 (1H, d, J = 2,7 Hz).

Ejemplo 107

5 N-((1S)-2-[(6-{(3,3-difluorociclobutil)metoxi}-1,3-benzoxazol-2-il)-5-fluoropiridin-3-il]oxi]-1-metiletil)acetamida

A) [(1S)-2-[(5-fluoro-6-(6-hidroxi-1,3-benzoxazol-2-il)piridin-3-il]oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Una mezcla de ácido 5-((2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil)oxi)-3-fluoropiridina-2-carboxílico (5,00 g), hidrocloreto de 4-aminobenceno-1,3-diol (2,57 g), HATU (6,05 g), N,N-diisopropiletilamina (5,56 ml) y DMF (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar [(1S)-2-[(6-{(2,4-dihidroxifenil)carbamoil]-5-fluoropiridin-3-il]oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (2,51 g) en forma de una mezcla con impurezas. Se añadió trietilamina (6,64 ml) a una solución de hexafluoroetano (3,53 g) y trifenilfosfina (4,69 g) en acetonitrilo (25 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después, se añadió una mezcla de [(1S)-2-[(6-{(2,4-dihidroxifenil)carbamoil]-5-fluoropiridin-3-il]oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (2,51 g, una mezcla con impurezas) y acetonitrilo (25 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,770 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

MS (ESI+): [M+H] $^+$ 404,2.

B) ((1S)-2-[(6-{(3,3-difluorociclobutil)metoxi}-1,3-benzoxazol-2-il)-5-fluoropiridin-3-il]oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Una mezcla de [(1S)-2-[(5-fluoro-6-(6-hidroxi-1,3-benzoxazol-2-il)piridin-3-il]oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (770 mg), metanosulfonato de (3,3-difluorociclobutil)metilo (459 mg), carbonato potásico (317 mg), y DMF (10 ml) se agitó a 60 °C durante 2 h. Después, se añadió más cantidad de metanosulfonato de (3,3-difluorociclobutil)metilo (459 mg) y carbonato potásico (317 mg), y la mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (780 mg) en forma de un sólido de color blanco.

MS (ESI+): [M+H] $^+$ 508,1.

C) N-((1S)-2-[(6-{(3,3-difluorociclobutil)metoxi}-1,3-benzoxazol-2-il)-5-fluoropiridin-3-il]oxi)-1-metiletil)acetamida

Una mezcla de ((1S)-2-[(6-{(3,3-difluorociclobutil)metoxi}-1,3-benzoxazol-2-il)-5-fluoropiridin-3-il]oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (390 mg), cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (3 ml) y acetato de etilo (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se mezcló con piridina (3 ml) y anhídrido acético (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo/metanol) y recristalización (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (218 mg) en forma de cristales de color blanco.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,18 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,82 (3H, s), 2,35-2,86 (5H, m), 3,94-4,24 (5H, m), 7,05 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,46 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,65-7,81 (2H, m), 8,01 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,34-8,44 (1H, m).

Ejemplo 108

1-((1S)-2-[(6-{(3,3-difluorociclobutil)metoxi}-1,3-benzoxazol-2-il)-5-fluoropiridin-3-il]oxi)-1-metiletil]urea

Una mezcla de ((1S)-2-[(6-{(3,3-difluorociclobutil)metoxi}-1,3-benzoxazol-2-il)-5-fluoropiridin-3-il]oxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (390 mg), cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (3 ml) y acetato de etilo (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se mezcló con THF (3 ml) y trietilamina (0,857 ml), y después se añadió isocianato de trimetilsililo (89 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo/metanol) y recristalización (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (227 mg) en forma de cristales de color blanco.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,13-1,20 (3H, m), 2,40-2,90 (5H, m), 3,80-4,23 (5H, m), 5,51 (2H, s), 6,13 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,46 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,69-7,86 (2H, m), 8,36-8,45 (1H, m).

Ejemplo 109

Diastereómero de N-((1S)-2-[(6-{6-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]-1,3-benzoxazol-2-il}-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil)acetamida (tiempo de retención: corto)

5 La mezcla diastereomérica (186 mg) del compuesto del título obtenido en el Ejemplo 96 se resolvió por HPLC preparativa (CHIRALPAK AD, 50 mm DI x 500 mm, fabricada por Daicel Corporation, fase móvil: metanol = 100 %). El residuo se recrystalizó (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (47,4 mg, >99,9 % e.d., tiempo de retención: corto) en forma de cristales de color blanco.

10 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,18 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,42-1,59 (1H, m), 1,65-1,89 (4H, m), 2,16-2,39 (1H, m), 3,96-4,33 (5H, m), 7,07 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,49 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,69-7,81 (2H, m), 8,01 (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,34-8,42 (1H, m).

Ejemplo 110

Diastereómero de N-((1S)-2-[(6-{6-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]-1,3-benzoxazol-2-il}-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil)acetamida (tiempo de retención: largo)

15 La mezcla diastereomérica (186 mg) del compuesto del título obtenido en el Ejemplo 96 se resolvió por HPLC preparativa (CHIRALPAK AD, 50 mm DI x 500 mm, fabricada por Daicel Corporation, fase móvil: metanol = 100 %). El residuo se recrystalizó (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (45,8 mg, 99,7 % e.d., tiempo de retención: largo) en forma de cristales de color blanco.

20 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,18 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,42-1,59 (1H, m), 1,67-1,88 (4H, m), 2,16-2,39 (1H, m), 4,00-4,33 (5H, m), 7,07 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,49 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,70-7,82 (2H, m), 8,01 (1H, d, J = 7,0 Hz), 8,35-8,41 (1H, m).

Ejemplo 111

Diastereómero de 1-((1S)-2-[(6-{6-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]-1,3-benzoxazol-2-il}-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil)urea (tiempo de retención: corto)

25 La mezcla diastereomérica (200 mg) del compuesto del título obtenido en el Ejemplo 97 se resolvió por HPLC preparativa (CHIRALPAK AD, 50 mm DI x 500 mm, fabricada por Daicel Corporation, fase móvil: etanol/2-propanol = 500/500). El residuo se recrystalizó (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (81,4 mg, >99,9 % e.d., tiempo de retención: corto) en forma de cristales de color amarillo.

30 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,17 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,38-1,61 (1H, m), 1,67-1,85 (1H, m), 2,11-2,40 (1H, m), 3,83-4,41 (5H, m), 5,50 (2H, s), 6,11 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,7, 2,4 Hz), 7,49 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,66-7,89 (2H, m), 8,32-8,47 (1H, m).

Ejemplo 112

Diastereómero de 1-((1S)-2-[(6-{6-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]-1,3-benzoxazol-2-il}-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil)urea (tiempo de retención: largo)

35 La mezcla diastereomérica (200 mg) del compuesto del título obtenido en el Ejemplo 97 se resolvió por HPLC preparativa (CHIRALPAK AD, 50 mm DI x 500 mm, fabricada por Daicel Corporation, fase móvil: etanol/2-propanol = 500/500). El residuo se recrystalizó (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (66,1 mg, >99,9 % e.d., tiempo de retención: largo) en forma de cristales de color blanco.

40 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,17 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,40-1,58 (1H, m), 1,66-1,85 (1H, m), 2,15-2,42 (1H, m), 3,74-4,36 (5H, m), 5,50 (2H, s), 6,11 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,49 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,67-7,86 (2H, m), 8,34-8,46 (1H, m).

Ejemplo 113

Diastereómero de N-((1S)-2-[(6-{6-[2-(2,2-difluorociclopropil)etoxi]-1,3-benzoxazol-2-il}-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil)acetamida (tiempo de retención: corto)

45 La mezcla diastereomérica (200 mg) del compuesto del título obtenido en el Ejemplo 98 se resolvió por HPLC preparativa (CHIRALPAK AD, 50 mm DI x 500 mm, fabricada por Daicel Corporation, fase móvil: metanol = 100 %). El residuo se recrystalizó (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (57,2 mg, >99,9 % e.d., tiempo de retención: corto) en forma de cristales de color blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,11-1,35 (4H, m), 1,45-2,11 (7H, m), 3,94-4,23 (5H, m), 7,05 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,46 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,67-7,82 (2H, m), 8,01 (1H, d, J = 6,9 Hz), 8,33-8,45 (1H, m).

50

Ejemplo 114

Diastereómero de N-[(1S)-2-[(6-{6-[2-(2,2-difluorociclopropil)etoxi]-1,3-benzoxazol-2-il}-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil]acetamida (tiempo de retención: largo)

- 5 La mezcla diastereomérica (200 mg) del compuesto del título obtenido en el Ejemplo 98 se resolvió por HPLC preparativa (CHIRALPAK AD, 50 mm DI x 500 mm, fabricada por Daicel Corporation, fase móvil: metanol = 100 %). El residuo se recrystalizó (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (57,4 mg, >99,9 % e.d., tiempo de retención: largo) en forma de cristales de color blanco.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,11-1,35 (4H, m), 1,47-2,14 (7H, m), 3,96-4,27 (5H, m), 7,05 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,46 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,69-7,87 (2H, m), 8,01 (1H, d, J = 6,9 Hz), 8,31-8,45 (1H, m).

10 Ejemplo 115

Diastereómero de 1-[(1S)-2-[(6-{6-[2-(2,2-difluorociclopropil)etoxi]-1,3-benzoxazol-2-il}-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil]urea (tiempo de retención: corto)

- 15 La mezcla diastereomérica (100 mg) del compuesto del título obtenido en el Ejemplo 99 se resolvió por HPLC preparativa (CHIRALPAK AD, 50 mm DI x 500 mm, fabricada por Daicel Corporation, fase móvil: etanol = 100 %). El residuo se recrystalizó (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (44,0 mg, >99,9 % e.d., tiempo de retención: corto) en forma de cristales de color blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,10-2,03 (8H, m), 3,81-4,27 (5H, m), 5,52 (2H, s), 6,13 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,97-7,12 (1H, m), 7,46 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,63-7,84 (2H, m), 8,36-8,45 (1H, m).

Ejemplo 116

- 20 Diastereómero de 1-[(1S)-2-[(6-{6-[2-(2,2-difluorociclopropil)etoxi]-1,3-benzoxazol-2-il}-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil]urea (tiempo de retención: largo)

La mezcla diastereomérica (100 mg) del compuesto del título obtenido en el Ejemplo 99 se resolvió por HPLC preparativa (CHIRALPAK AD, 50 mm DI x 500 mm, fabricada por Daicel Corporation, fase móvil: etanol = 100 %). El residuo se recrystalizó (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (24,5 mg, >99,9 % e.d., tiempo de retención: largo) en forma de cristales de color blanco.

- 25 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,05-2,15 (8H, m), 3,87-4,23 (5H, m), 5,51 (2H, s), 6,13 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 8,8, 2,5 Hz), 7,46 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,66-7,83 (2H, m), 8,35-8,44 (1H, m).

Ejemplo 117

Diastereómero de N-[(1S)-2-[(6-{6-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]piridin-3-il)oxi]-1-metiletil]acetamida

- 30 A) Ácido 2-(2-bromo-4-hidroxifenil)acético

A una solución de ácido (2-bromo-4-metoxifenil)acético (0,49 g) en diclorometano (5 ml) se le añadió gota a gota una solución de tribromoborano (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo por acetato de etilo (30 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se lavó con éter para dar el compuesto del título (0,45 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 230,9

B) 2-(2-Bromo-4-hidroxifenil)-N-metoxi-N-metilacetamida

- 40 Una mezcla de ácido 2-(2-bromo-4-hidroxifenil)acético (0,67 g), HATU (1,33 g), trietilamina (0,35 g) y hidrócloruro de N,O-dimetilhidroxilamina (0,34 g) en diclorometano (30 ml) se agitó durante una noche, a la que se añadió agua (30 ml). La capa orgánica se separó. La capa de agua se extrajo por acetato de etilo (20 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (773 mg).

- 45 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3,27 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,85 (2H, s), 6,56 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,77 (1H, s), 6,87 (1H, s), 7,01 (1H, d, J = 8,4 Hz).

C) 2-(2-Bromo-4-(metoximatoxi)fenil)-N-metoxi-N-metilacetamida

- 50 Se añadió lentamente una solución de 2-(2-bromo-4-hidroxifenil)-N-metoxi-N-metilacetamida (1,37 g) en THF (5 ml) a una suspensión de hidruro sódico (0,22 g) en THF (30 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 10 min, se añadió gota a gota bromo(metoxi)metano (1,25 g) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó a

sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (1,34 g).

^1H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 3,12 (3H, s), 3,38 (3H, s), 3,73 (3H, s), 3,82 (2H, s), 5,20 (2H, s), 7,00 (1H, c), 7,26 (2H, c).

D) 1-(2-Bromo-4-(metoximatoxi)fenil)propan-2-ona

- 5 A una mezcla de 2-(2-bromo-4-(metoximatoxi)fenil)-N-metoxi-N-metilacetamida (4,30 g) en éter (93 ml) se le añadió gota a gota bromuro de metil magnesio (3 M en éter, 63 ml) a 0 °C. Después de la adición, la solución se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La mezcla se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado, y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (23 g).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2,13 (3H, s), 3,40 (3H, s), 3,73 (2H, s), 5,07 (2H, d, J = 3,6 Hz), 6,91 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,22 (1H, d, J = 2,4 Hz).

E) 1-(2-Bromo-4-(metoximatoxi)fenil)-2-(5-(triisopropilsililoxi)piridin-2-il)propan-2-ol

- 15 A una solución de 2-bromo-5-(triisopropilsililoxi)piridina (26,6 g) en éter (80 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota n-butil litio (2,5 M en hexano, 32,2 ml). Después de agitarse a la misma temperatura durante 10 min, se añadió gota a gota una solución de 1-(2-bromo-4-(metoximatoxi)fenil)propan-2-ona (11 g) en éter dietílico (40 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 5 h, se vertió en cloruro de amonio saturado enfriado con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (9,6 g).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,07-1,10 (18H, d, J = 8,8 Hz), 1,23-1,31 (6H, m), 3,12-3,27 (2H, c, J = 7,2 Hz), 3,45 (3H, s), 4,89 (1H, s), 5,11 (2H, s), 6,83 (1H, dd, J = 8,4 Hz y 2,4 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,16-7,22 (3H, m), 8,10-8,12 (1H, m).

F) 2-(6-(Metoximatoxi)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-5-(triisopropilsililoxi)piridina

- 25 Una mezcla de 1-(2-bromo-4-(metoximatoxi)fenil)-2-(5-(triisopropilsililoxi)piridin-2-il)propan-2-ol (9,6 g), yoduro de cobre (I) (3,5 g), carbonato de cesio (5,1 g) en tolueno (60 ml, que contenía aprox. 0,6 ml de DMF) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (8 g).

- 30 MS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 444,2

G) 6-(6-(Metoximatoxi)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)piridin-3-ol

- 35 Una mezcla de 2-(6-(metoximatoxi)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)-5-(triisopropilsililoxi)piridina (8 g) y fluoruro de tetrabutilamonio (5,66 g) en THF (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) para proporcionar el compuesto del título (4,66 g).

MS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 288,0

H) Diastereómero de 6-(6-(metoximatoxi)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)piridin-3-ol

- 40 La mezcla diastereomérica de 6-(6-(metoximatoxi)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)piridin-3-ol se separó por HPLC preparativa (columna: CHIRALPAK AD-H, 4,6 x 250 mm, 5 μm , fase móvil: metanol) para proporcionar el isómero más polar (menor tiempo de retención).

MS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 288,0.

100 % e.d.

I) Diastereómero de [(1S)-2-({6-[6-(metoximatoxi)-2-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil] carbamato de terc-butilo

- 45 Una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (1,9 M en tolueno, 2,20 ml) se añadió gota a gota a una solución del diastereómero de 6-(6-(metoximatoxi)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)piridin-3-ol (menor tiempo de retención, 800 mg), (1-hidroxipropan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (976 mg) y trifenilfosfina (1100 mg) en tolueno (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en

50

columna (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1100 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,98 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,37 (9H, s), 1,68 (3H, s), 3,07-3,22 (2H, m), 3,26-3,34 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,37-3,60 (2H, m), 5,12 (2H, s), 6,40-6,58 (2H, m), 7,03 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,6, 2,8 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,09 (1H, d, J = 2,4 Hz).

5 J) Diastereómero de 2-(5-[(2S)-2-aminopropil]oxi)piridin-2-il)-2-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ol

Se añadió gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (10 ml) a una solución del diastereómero de [(1S)-2-({6-[6-(metoximatoxi)-2-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil] carbamato de terc-butilo (1000 mg) en acetato de etilo (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (650 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,29 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,72 (3H, s), 3,20 (1H, d, J = 15,5 Hz), 3,47 (1H, d, J = 15,4 Hz), 3,53-3,71 (1H, m), 4,08-4,18 (1H, m), 4,20-4,30 (1H, m), 6,25 (1H, dd, J = 7,9, 2,2 Hz), 6,33 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,90 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,43-7,65 (2H, m), 8,24-8,48 (4H, m).

K) Diastereómero de N-[(1S)-2-({6-[6-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

Se añadió gota a gota una solución de anhídrido acético (0,126 ml) a una solución del diastereómero de 2-(5-[(2S)-2-aminopropil]oxi)piridin-2-il)-2-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ol (500 mg) en piridina (15 ml) a temperatura ambiente. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla se diluyó con metanol (15 ml) e hidróxido sódico 4 M (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida, y la solución acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 4 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (350 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 343,1

L) Diastereómero de N-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

Una mezcla de (bromometil)ciclopropano (177 mg), diastereómero de N-[(1S)-2-({6-[6-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida (150 mg) y carbonato potásico (72,7 mg) en DMF (3 ml) se agitó a 80 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (150 mg).

Ejemplo 118

Diastereómero de N-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

A) Diastereómero de 6-(6-(metoximatoxi)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)piridin-3-ol

La mezcla diastereomérica de 6-(6-(metoximatoxi)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)piridin-3-ol se separó por HPLC preparativa (columna: CHIRALPAK AD-H, 4,6 x 250 mm, 5 μm, fase móvil: metanol) para proporcionar el isómero menos polar (mayor tiempo de retención).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 288,0.

100 % e.d.

B) Diastereómero de N-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

Mediante un método similar al Ejemplo 117, etapas I, J, K y L, y usando un diastereómero de 6-(6-(metoximatoxi)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)piridin-3-ol (mayor tiempo de retención), se obtuvo el compuesto del título.

Ejemplo 119

Diastereómero de N-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-2-etil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

A) 1-(2-Bromo-4-(metoximatoxi)fenil)butan-2-ona

Mediante un método similar al Ejemplo 117, etapa D, y usando bromuro de etilmagnesio en lugar de bromuro de metil magnesio, se obtuvo el compuesto del título.

5 ^1H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 0,95 (3H, t), 2,38 (2H, m), 3,32 (3H, s), 3,84 (2H, s), 5,20 (2H, s), 6,99 (1H, s), 7,22 (2H, s).

B) 6-(2-Etil-6-(metoximatoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)piridin-3-ol

Mediante un método similar al Ejemplo 117, etapa E a G, y usando 1-(2-bromo-4-(metoximatoxi)fenil)butan-2-ona, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 302,1.

10 C) Diastereómero de 6-(2-etil-6-(metoximatoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)piridin-3-ol

La mezcla diastereomérica de 6-(2-etil-6-(metoximatoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)piridin-3-ol se separó por HPLC preparativa (columna: CHIRALPAK AD-H, 4,6 x 250 mm, 5 μm , fase móvil: etanol) para proporcionar el isómero más polar (menor tiempo de retención).

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 302,0.

15 100 % e.d.

D) Diastereómero de N-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-2-etil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

20 Mediante un método similar al Ejemplo 117, etapas I, J, K y L, y usando un diastereómero de 6-(2-etil-6-(metoximatoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)piridin-3-ol (menor tiempo de retención), se obtuvo el compuesto del título.

Ejemplo 120

Diastereómero de N-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-2-etil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

A) Diastereómero de 6-(2-etil-6-(metoximatoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)piridin-3-ol

25 La mezcla diastereomérica de 6-(2-etil-6-(metoximatoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)piridin-3-ol se separó por HPLC preparativa (columna: CHIRALPAK AD-H, 4,6 x 250 mm, 5 μm , fase móvil: etanol) para proporcionar el isómero menos polar (mayor tiempo de retención).

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 302,0.

100 % e.d.

30 B) Diastereómero de N-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-2-etil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

Mediante un método similar al Ejemplo 117, etapas I, J, K y L, y usando un diastereómero de 6-(2-etil-6-(metoximatoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)piridin-3-ol (mayor tiempo de retención), se obtuvo el compuesto del título.

35 Ejemplo 121

Diastereómero de N-[(1S)-2-({6-[2-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

A) 2-(2-Bromo-4-(metoximatoxi)fenil)-1-ciclopropiletanona

40 Mediante un método similar al Ejemplo 117, etapa D, y usando bromuro de etilmagnesio en lugar de bromuro de ciclopropilmetil magnesio, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 298,9.

B) 6-(2-Ciclopropil-6-(metoximatoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)piridin-3-ol

Mediante un método similar al Ejemplo 117, etapa E a G, y usando 2-(2-bromo-4-(metoximatoxi)fenil)-1-ciclopropiletanona, se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 314,1.

C) Diastereómero de 6-(2-ciclopropil-6-(metoximatoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)piridin-3-ol

La mezcla diastereomérica de 6-(2-ciclopropil-6-(metoximatoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)piridin-3-ol se separó por HPLC preparativa (columna: CHIRALPAK AD-H, 4,6 x 250 mm, 5 μ m, fase móvil: etanol) para proporcionar el isómero más polar (menor tiempo de retención).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 314,0.

100 % e.d.

D) Diastereómero de N-[(1S)-2-({6-[2-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

Mediante un método similar al Ejemplo 117, etapas I, J, K y L, y usando un diastereómero de 6-(2-ciclopropil-6-(metoximatoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)piridin-3-ol (menor tiempo de retención), se obtuvo el compuesto del título.

Ejemplo 122

Diastereómero de N-[(1S)-2-({6-[2-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

A) Diastereómero de 6-(2-ciclopropil-6-(metoximatoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)piridin-3-ol

La mezcla diastereomérica de 6-(2-ciclopropil-6-(metoximatoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)piridin-3-ol se separó por HPLC preparativa (columna: CHIRALPAK AD-H, 4,6 x 250 mm, 5 μ m, fase móvil: etanol) para proporcionar el isómero menos polar (mayor tiempo de retención).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 314,0.

100 % e.d.

B) Diastereómero de N-[(1S)-2-({6-[2-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida

Mediante un método similar al Ejemplo 117, etapas I, J, K y L, y usando un diastereómero de 6-(2-ciclopropil-6-(metoximatoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)piridin-3-ol (mayor tiempo de retención), se obtuvo el compuesto del título.

Ejemplo 123

N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-3,5-difluorofenoxi}-1-metiletil]acetamida

A) terc-butilo [(1S)-2-(4-bromo-3,5-difluorofenoxi)-1-metiletil]carbamato

A una solución de 4-bromo-3,5-difluorofenol (5,0 g), [(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (5 g) y trifenilfosfina (7,5 g) en THF (50 ml) se le añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (1,9 M en tolueno, 14 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (5,1 g).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,10 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,33-1,42 (9H, m), 3,71-3,99 (3H, m), 6,80-7,03 (3H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 266,9.

B) [(1S)-2-(4-etinil-3,5-difluorofenoxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Una mezcla de [(1S)-2-(4-bromo-3,5-difluorofenoxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (5,1 g), etinil(trimetil)silano (3,9 ml), yoduro de cobre (I) (0,26 g), dicloropaladio - trifenilfosfina (1:2) (0,98 g) y trietilamina (3,9 ml) en tolueno (50 ml) se agitó a 100 °C durante una noche en una atmósfera de argón. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (50 ml) y a la mezcla se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 28 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (2,5 g).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,10 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,37 (9H, s), 3,68-3,99 (3H, m), 4,59 (1H, s), 6,78-7,03 (3H, m).

C) [(1S)-2-(4-[[5-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]etnil]-3,5-difluorofenoxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Una mezcla de [(1S)-2-(4-etnil-3,5-difluorofenoxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (2,5 g), 2-bromo-5-(ciclopropilmetoxi)piridina (1,8 g), yoduro de cobre (I) (0,15 g), dicloropaladio-trifenilfosfina (1:2) (0,56 g) y trietilamina (2,2 ml) en tolueno (20 ml) se agitó a 100 °C durante una noche en una atmósfera de argón. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (1,3 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,29-0,42 (2H, m), 0,53-0,66 (2H, m), 1,11 (3H, dd, J = 6,7, 1,7 Hz), 1,21-1,30 (1H, m), 1,37 (9H, d, J = 1,4 Hz), 3,77-3,99 (5H, m), 6,85-7,02 (3H, m), 7,35-7,48 (1H, m), 7,51-7,64 (1H, m), 8,22-8,38 (1H, m).

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 459,2.

D) [(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-3,5-difluorofenoxi}-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

A una solución agitada enfriada con hielo de N-((mesitilsulfonyl)oxi)etanamidoato de etilo (1,794 g) en THF (2 ml) se le añadió gota a gota ácido perclórico (0,759 ml). Después de agitar a 0 °C durante 20 min, la mezcla se vertió en hielo agua. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido se añadió a la solución de [(1S)-2-(4-[[5-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]etnil]-3,5-difluorofenoxi)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (1,31 g) en THF (13 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en DMF (13 ml). A la mezcla se le añadió carbonato potásico (0,790 g) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (130 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,24-0,41 (2H, m), 0,52-0,67 (2H, m), 1,12 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,19-1,31 (1H, m), 1,39 (9H, s), 3,76-4,06 (5H, m), 6,69-6,78 (1H, m), 6,80-6,99 (3H, m), 7,01-7,13 (1H, m), 7,58-7,70 (1H, m), 8,34-8,42 (1H, m).

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 474,2.

E) N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-3,5-difluorofenoxi}-1-metiletil]acetamida

Una mezcla de [(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-3,5-difluorofenoxi}-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (130 mg) y cloruro de hidrógeno 4 M-acetato de etilo (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron piridina (2 ml) y anhídrido acético (0,26 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (40 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,29-0,39 (2H, m), 0,53-0,64 (2H, m), 1,15 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,20-1,33 (1H, m), 1,82 (3H, s), 3,83-3,94 (3H, m), 3,96-4,16 (2H, m), 6,70-6,78 (1H, m), 6,89 (2H, d, J = 10,5 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 9,6, 2,1 Hz), 7,64 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,94 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,33-8,43 (1H, m). Anál. Calc. para C₂₂H₂₃N₃O₃F₂: C, 63,60; H, 5,58; N, 10,11. Observado: C, 63,47; H, 5,59; N, 9,95.

La Tabla 1-1 a la Tabla 1-16 muestran nombres de compuestos, fórmulas estructurales y valores medidos de MS de los compuestos de los Ejemplos.

Los valores medidos de MS muestran generalmente aquellos en un modo positivo (ESI⁺), y aquellos en un modo negativo (ESI⁻) se acompañan por [M-H]⁻. Además, cuando se observa un pico de fragmento en el que un ión de sodio (+Na) se añade a un pico de ión molecular en el modo positivo (ESI⁺), también se muestra [M+Na]⁺.

Tabla 1-1

Ej. N°	nombre del compuesto	fórmula estructural	MS
1	N-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]-acetamida		382,3
2	N-[(1S)-2-({5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]isoxazol-3-il}oxi)-1-metiletil]-acetamida		372,1
3	N-[(1S)-2-({4-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil)]acetamida		381,1
4	N-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-5-metilpiridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida		396,1
5	N-[(1S)-2-({5-cloro-6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]-acetamida		416,3
6	N-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-5-fluoropiridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida		400,1
7	N-[(1S)-2-({5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]isoxazol-3-il}oxi)-1-metiletil]-acetamida		372,4
8	N-[(1S)-2-({5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]-acetamida		371,2

Tabla 1-2

Ej. N°	nombre del compuesto	fórmula estructural	MS
9	N-[(1S)-2-({5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-4-fluoro-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida		389,3
10	N-[(1S)-2-({5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-1-metil-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida		385,1
11	N-[(1S)-2-({5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-4-fluoro-1-metil-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida		403,1
12	N-[(1S)-2-({4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil)]acetamida		380,2
13	N-[(1S)-2-({4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil)]acetamida		380,2

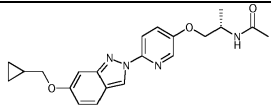
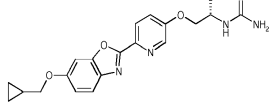
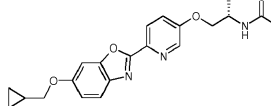
Ej. N°	nombre del compuesto	fórmula estructural	MS
14	N-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida		381,1
15	1-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]urea		383,2
16	1-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]-3-metilurea		397,1

Tabla 1-3

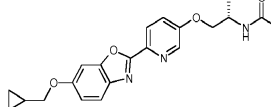
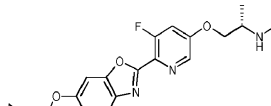
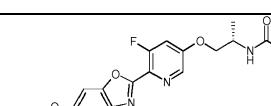
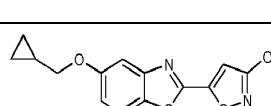
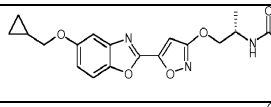
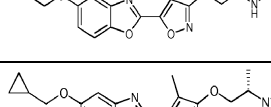
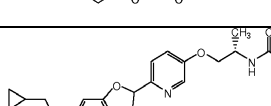
Ej. N°	nombre del compuesto	fórmula estructural	MS
17	[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de metilo		398,2
18	1-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-5-fluoropiridin-3-il}oxi)-1-metiletil]urea		401,2
19	1-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-5-fluoropiridin-3-il}oxi)-1-metiletil]-3-metilurea		415,2
20	1-[(1S)-2-({5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]isoxazol-3-il}oxi)-1-metiletil]-3-metilurea		387,3
21	[(1S)-2-({5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]isoxazol-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato de metilo		388,2
22	1-[(1S)-2-({5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]isoxazol-3-il}oxi)-1-metiletil]urea		373,2
23	N-[(1S)-2-({5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-4-metilisoxazol-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida		386,3
24	N-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida		383,2

Tabla 1-4

Ej. N°	nombre del compuesto	fórmula estructural	MS
25	N-[(1S)-2-[4-(6-etoxi-2H-indazol-2-il)-3-fluorofenoxi]-1-metiletil]acetamida monohidrato		372,2
26	N-[(1S)-2-[4-(6-etoxi-2H-indazol-2-il)fenoxi]-1-metiletil]acetamida		354,2
27	N-[(1S)-2-[4-[5-(ciclopropilmetoxi)-2H-benzotriazol-2-il]fenoxi]-1-metiletil]acetamida		381,1
28	N-[(1S)-2-[[6-(6-etoxi-1,3-benzoxazol-2-il)piridin-3-il]oxi]-1-metiletil]acetamida		356,2
29	N-[(1S)-2-[[6-{6-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-1,3-benzoxazol-2-il}piridin-3-il]oxi]-1-metiletil]acetamida		432,1
30	N-[(1S)-2-[[6-{6-(2,2-difluoropropoxi)-1,3-benzoxazol-2-il}piridin-3-il]oxi]-1-metiletil]acetamida		406,1
31	N-[(1S)-2-[[6-{5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il}piridin-3-il]oxi]-1-metiletil]acetamida		382,4
32	N-[(1S)-2-[[6-{5-(2-ciclopropiletoxi)-1,3-benzoxazol-2-il}piridin-3-il]oxi]-1-metiletil]acetamida		396,2
33	N-[(1S)-1-metil-2-[[5-[5-(1-metiletoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]isoxazol-3-il]oxi]etil]acetamida		360,2
34	N-[(1S)-2-[[5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-4-fluoroisoxazol-3-il]oxi]-1-metiletil]acetamida		390,1

Tabla 1-5

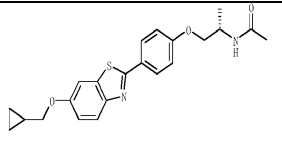
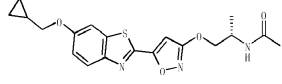
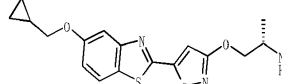
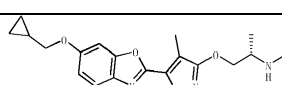
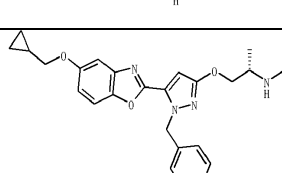
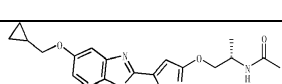
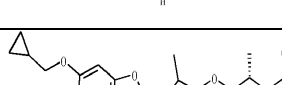
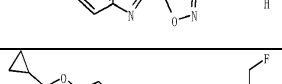
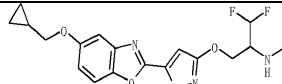
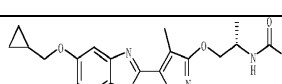
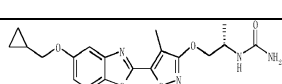
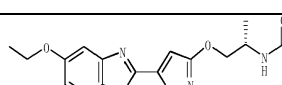
Ej. N°	nombre del compuesto	fórmula estructural	MS
35	N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]fenoxil-1-metiletil}]acetamida		NT
36	N-[(1S)-2-{5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]isoxazol-3-il}oxi)-1-metiletil]-acetamida		388,1
37	N-[(1S)-2-{5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]isoxazol-3-il}oxi)-1-metiletil]-acetamida		388,1
38	N-[(1S)-2-{5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-4-metil-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida		385,2
39	N-[(1S)-2-{1-bencil-5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida		461,5
40	N-[(1S)-2-{5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-1H-pirazol-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida		371,3
41	N-[(1S)-2-{5-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-4-metilisoxazol-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida		386,2
42	N-[2-{5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]isoxazol-3-il}oxi)-1-(fluorometil)-etil]acetamida		390,1

Tabla 1-6

Ej. N°	nombre del compuesto	fórmula estructural	MS
43	N-[1-[(5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]isoxazol-3-il}oxi)metil]-2,2-difluoroetil]acetamida		408,1
44	1-[(1S)-2-{5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-4-metilisoxazol-3-il}oxi)-1-metiletil]-3-metilurea		401,3
45	1-[(1S)-2-{5-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-4-metilisoxazol-3-il}oxi)-1-metiletil]urea		387,2
46	N-[(1S)-2-{5-[5-(etoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]isoxazol-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida		346,2

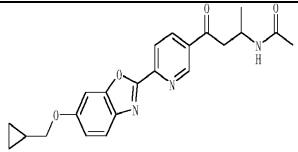
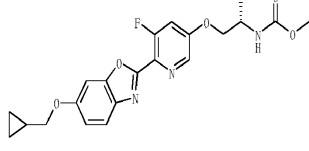
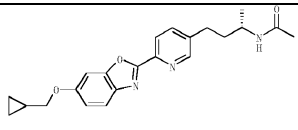
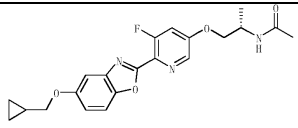
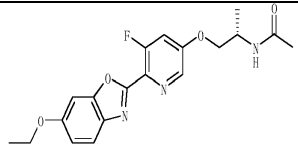
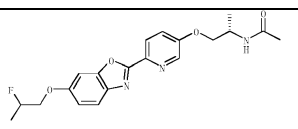
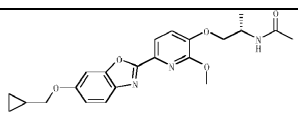
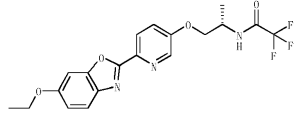
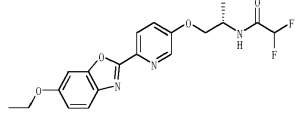
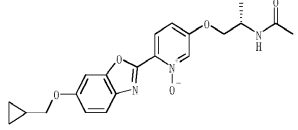
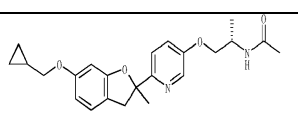
Ej. N°	nombre del compuesto	fórmula estructural	MS
47	N-(3-{6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}-1-metil-3-oxopropil)acetamida		394,1
48	metil [(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-5-fluoropiridin-3-il}oxi)-1-metiletil]carbamato		416,1
49	N-[(1S)-3-{6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}-1-metilpropil]acetamida		380,2
50	N-[(1S)-2-({6-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-5-fluoropiridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida		400,3

Tabla 1-7

Ej. N°	nombre del compuesto	fórmula estructural	MS
51	N-[(1S)-2-[[6-(6-etoxi-1,3-benzoxazol-2-il)-5-fluoropiridin-3-il]oxi]-1-metiletil]acetamida		374,3
52	N-[(1S)-2-({6-[6-(2-fluoropropoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida		388,1
53	N-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-2-metoxipiridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida		412,4
54	N-[(1S)-2-[[6-(6-etoxi-1,3-benzoxazol-2-il)piridin-3-il]oxi]-1-metiletil]-2,2,2-trifluoroacetamida		410,2
55	N-[(1S)-2-[[6-(6-etoxi-1,3-benzoxazol-2-il)piridin-3-il]oxi]-1-metiletil]-2,2-difluoroacetamida		392,3
56	N-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-1-óxido-3-piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida		398
57	N-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida		397,3

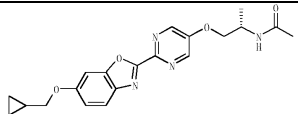
Ej. N°	nombre del compuesto	fórmula estructural	MS
58	N-[(1S)-2-({2-[6-(ciclopropil-metoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]pirimidin-5-il}oxi)-1-metiletil]acetamida		383,2

Tabla 1-8

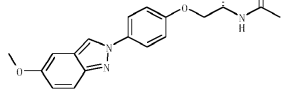
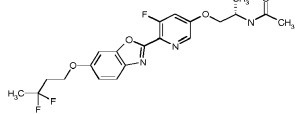
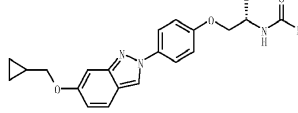
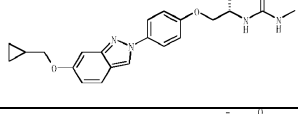
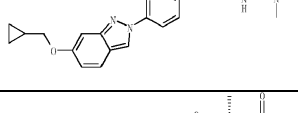
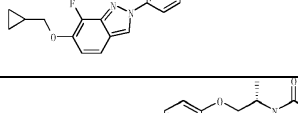
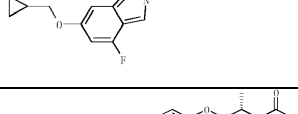
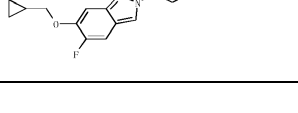
Ej. N°	nombre del compuesto	fórmula estructural	MS
59	N-[(1S)-2-{4-[5-metoxi-2H-indazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida		340,1
60	N-[(1S)-2-({6-[6-(3,3-difluorobutoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-5-fluoropiridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida		438,2
61	1-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]urea		381,2
62	1-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]-3-metilurea		395,2
63	3-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]-1,1-dimetilurea		409,3
64	N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-7-fluoro-2H-indazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida		398,2
65	N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-4-fluoro-2H-indazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida		398,2
66	N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-2H-indazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida		398,2

Tabla 1-9

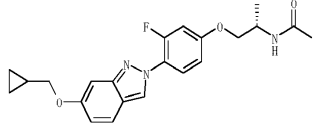
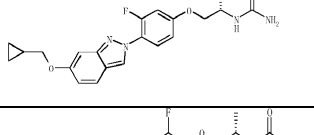
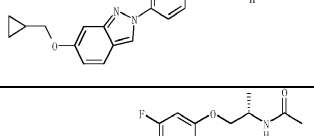
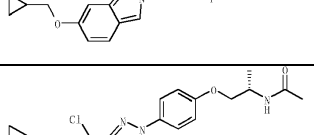
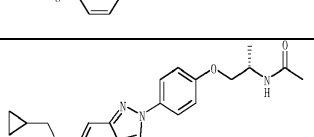
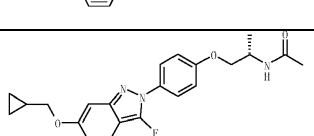
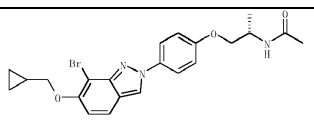
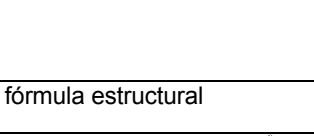
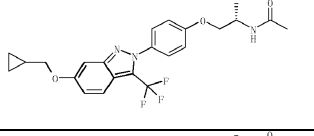
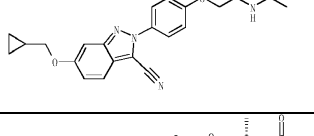
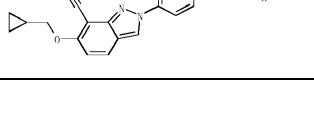
Ej. N°	nombre del compuesto	fórmula estructural	MS
67	N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]-3-fluorofenoxy}-1-metiletil]acetamida		398,2
68	1-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]-3-fluorofenoxy}-1-metiletil]urea		399,2
69	N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]-2-fluorofenoxy}-1-metiletil]acetamida		398,2
70	N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]-2,5-difluorofenoxy}-1-metiletil]acetamida		416,2
71	N-[(1S)-2-{4-[7-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]fenoxy}-1-metiletil]acetamida		414,1
72	N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-2H-indazol-2-il]fenoxy}-1-metiletil]acetamida		394,3
73	N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-fluoro-2H-indazol-2-il]fenoxy}-1-metiletil]acetamida		398,2
74	N-[(1S)-2-{4-[7-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]fenoxy}-1-metiletil]acetamida		458

Tabla 1-10

Ej. N°	nombre del compuesto	fórmula estructural	MS
75	N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-(trifluorometil)-2H-indazol-2-il]fenoxy}-1-metiletil]acetamida		448,1
76	N-[(1S)-2-{4-[3-ciano-6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]fenoxy}-1-metiletil]acetamida		405,2
77	N-[(1S)-2-{4-[7-ciano-6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]fenoxy}-1-metiletil]acetamida		405,2

Ej. N°	nombre del compuesto	fórmula estructural	MS
78	N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-7-metil-2H-indazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida		394,1
79	N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]-2-metilfenoxi}-1-metiletil]acetamida		394,1
80	N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]-3-metilfenoxi}-1-metiletil]acetamida		394,3
81	N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]-3,5-difluorofenoxi}-1-metiletil]acetamida		416,2
82	N-[(1S)-2-{3-cloro-4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2H-indazol-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida		414,2

Tabla 1-11

Ej. N°	nombre del compuesto	fórmula estructural	MS
83	N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida		380,2
84	N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida		380,2
85	N-[(1S)-2-{4-[6-(etoxipirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida		354,2
86	N-[(1S)-2-{4-[6-(etoxi-3-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida		372,2
87	1-[(1S)-2-{6-[6-(3,3-difluorobutoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-5-fluoropiridin-3-il]oxi}-1-metiletil]urea		439,1
88	N-[(1S)-2-{4-[6-(etoxi-7-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida		372,2
89	N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida		381,2

Ej. N°	nombre del compuesto	fórmula estructural	MS
90	N-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida		382,3

Tabla 1-12

Ej. N°	nombre del compuesto	fórmula estructural	MS
91	1-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]urea		383,2
92	N-[(1S)-2-{4-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida		398,2
93	N-[(1S)-2-{4-[6-etoxipirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-3-fluorofenoxi}-1-metiletil]acetamida		372,2
94	N-[(1S)-2-({6-[7-(ciclopropilmetoxi)[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida		382,1
95	N-[(1S)-2-{4-[7-(ciclopropilmetoxi)[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-il]fenoxi}-1-metiletil]acetamida		381,2

Tabla 1-13

Ej. N°	nombre del compuesto	fórmula estructural	MS
96	N-[(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]-1,3-benzoxazol-2-il}-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil]acetamida		436,1
97	1-[(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]-1,3-benzoxazol-2-il}-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil]urea		437,2
98	N-[(1S)-2-[(6-{6-[2-(2,2-difluorociclopropil)etoxi]-1,3-benzoxazol-2-il}-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil]acetamida		450,2
99	1-[(1S)-2-[(6-{6-[2-(2,2-difluorociclopropil)etoxi]-1,3-benzoxazol-2-il}-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil]urea		451,1
100	N-[(1S)-2-{4-[6-etoxi-3-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-3-fluorofenoxi}-1-metiletil]acetamida		390,2

Ej. N°	nombre del compuesto	fórmula estructural	MS
101	1-((1S)-2-[4-(6-etoxi-3-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-3-fluorofenoxi]-1-metiletil)urea		391,1
102	N-[(1S)-2-[4-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-3-fluorofenoxi]-1-metiletil]acetamida		416,2
103	1-[(1S)-2-[4-[6-(ciclopropilmetoxi)-3-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-3-fluorofenoxi]-1-metiletil]urea		417,2

Tabla 1-14

Ej. N°	nombre del compuesto	fórmula estructural	MS
104	N-[(1S)-2-[4-[6-(ciclopropilmetoxi)pirazolo-[1,5-a]piridin-2-il]-3-fluorofenoxi]-1-metiletil]acetamida		398,2
105	1-[(1S)-2-[4-[6-(ciclopropilmetoxi)pirazolo-[1,5-a]piridin-2-il]-3-fluorofenoxi]-1-metiletil]urea		399,2
106	1-[(1S)-2-[(6-[6-(2,2-difluoropropoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il)oxi]-1-metiletil]urea		407,2
107	N-[(1S)-2-[(6-[6-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-1,3-benzoxazol-2-il]-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil]acetamida		450,2
108	1-[(1S)-2-[(6-[6-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-1,3-benzoxazol-2-il]-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil]urea		451,1
109	Diastereómero de N-[(1S)-2-[(6-[6-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]-1,3-benzoxazol-2-il]-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil]acetamida (tiempo de retención: corto)		436,1
110	Diastereómero de N-[(1S)-2-[(6-[6-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]-1,3-benzoxazol-2-il]-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil]acetamida (tiempo de retención: largo)		436,1
111	Diastereómero de 1-[(1S)-2-[(6-[6-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]-1,3-benzoxazol-2-il]-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil]urea (tiempo de retención: corto)		437,2

Tabla 1-15

Ej. N°	nombre del compuesto	fórmula estructural	MS
112	Diastereómero de 1-((1S)-2-[(6-{6-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]-1,3-benzoxazol-2-il}-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil)urea (tiempo de retención: largo)		437,2
113	Diastereómero de N-((1S)-2-[(6-{6-[(2,2-difluorociclopropil)etoxi]-1,3-benzoxazol-2-il}-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil)acetamida (tiempo de retención: corto)		450,1
114	Diastereómero de N-((1S)-2-[(6-{6-[(2,2-difluorociclopropil)etoxi]-1,3-benzoxazol-2-il}-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil)acetamida (tiempo de retención: largo)		450,1
115	Diastereómero de 1-((1S)-2-[(6-{6-[(2,2-difluorociclopropil)etoxi]-1,3-benzoxazol-2-il}-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil)urea (tiempo de retención: corto)		451,1
116	Diastereómero de 1-((1S)-2-[(6-{6-[(2,2-difluorociclopropil)etoxi]-1,3-benzoxazol-2-il}-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-1-metiletil)urea (tiempo de retención: largo)		451,1
117	Diastereómero de N-((1S)-2-[(6-{6-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}piridin-3-il)oxi]-1-metiletil)acetamida		397,1
118	Diastereómero de N-((1S)-2-[(6-{6-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}piridin-3-il)oxi]-1-metiletil)acetamida		397,3
119	Diastereómero de N-((1S)-2-[(6-{6-(ciclopropilmetoxi)-2-etil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il}piridin-3-il)oxi]-1-metiletil)acetamida		411,2

Tabla 1-16

Ej. N°	nombre del compuesto	fórmula estructural	MS
120	Diastereómero de N-[(1S)-2-{{6-[6-(ciclopropilmetoxi)-2-etil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida		411,2
121	Diastereómero de N-[(1S)-2-{{6-[2-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida		423,2
122	Diastereómero de N-[(1S)-2-{{6-[2-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida		423,2
123	N-[(1S)-2-{{4-[6-(ciclopropilmetoxi)pirazolo-[1,5-a]piridin-2-il]-3,5-difluorofenoxi)-1-metiletil]acetamida		416,1

Ejemplo experimental 1

La acción inhibitoria de ACC2 del compuesto de la presente invención se evaluó mediante el siguiente método.

5 (1) Clonación del gen ACC2 humano y preparación de baculovirus recombinante

Se clonó el gen ACC2 humano por PCR usando una biblioteca de ADNc de músculo esquelético humano (Clontech) como molde y el cebador 1 y cebador 2 mostrados a continuación. El cebador 1 y cebador 2 se prepararon añadiendo secuencias de reconocimiento por enzimas de restricción Sall, XbaI basadas en la información de la secuencia de bases del gen ACC2 humano (acceso a Genbank U89344).

10 Cebador 1: 5'-AAAAGTCGACCCACCATGGTCTTGCTTCTTTGTCTATCTTG-3' (SEC ID N° 1)

Cebador 2: 5'-TTTTTCTAGATCAGGTAGAGGCCGGGCTGTCCATG-3' (SEC ID N° 2)

15 Se realizó PCR usando la ADN polimerasa Pyrobest (TAKARA BIO INC.). El producto de PCR obtenido se clonó en el vector pT7 Blue (Novagen) y después de la confirmación de la secuencia de bases, se digirió con las enzimas de restricción Sall y XbaI. El fragmento de ADN obtenido se insertó en pFAST-BacHTa (Invitrogen) digerido con enzimas de restricción Sall y XbaI para dar el plásmido de expresión ACC2/pFAST-BacHTa.

Se preparó un plásmido para la expresión de ACC2 sin una secuencia de direccionamiento mitocondrial por PCR usando el plásmido de expresión como molde, y el cebador 3 (se añadió la secuencia de reconocimiento por la enzima de restricción Sall) y el cebador 4, que se preparan por referencia a la información de la secuencia de bases del gen ACC2 humano (acceso a Genbank U89344).

20 Cebador 3: 5'-CCAGGTCGACCCGCCAACGGGACTGGGACACAAGG-3' (SEC ID N° 3)

Cebador 4: 5'-CGCACTCTCAGTTTCCCGGATTCCC-3' (SEC ID N° 4)

25 Se realizó PCR usando la ADN polimerasa Pyrobest (TAKARA BIO INC.). El producto de PCR obtenido se clonó en el vector pT7 Blue (Novagen) y después de la conformación de la secuencia de bases, se digirió con enzimas de restricción Sall y AflIII. El fragmento de ADN obtenido se insertó en ACC2/pFAST-BacHTa digerido con enzimas de restricción Sall y AflIII para dar el plásmido de expresión ACC2mito7/pFAST-BacHTa.

Usando el plásmido de expresión ACC2mito7/pFAST-BacHTa y el sistema de expresión de baculovirus BAC-TO-BAC (Invitrogen), se preparó una reserva de virus BAC-ACC2 de baculovirus recombinante (extremo N terminal delecionado (a partir de ahora en esta memoria Nd)).

(2) Preparación de proteína ACC2 (Nd)

30 Se inocularon células SF-9 (Invitrogen) en un medio (2 l) para células de insecto (medio Sf-900IISFM (Invitrogen) que contenía suero bovino fetal al 10% (Trace), 50 mg/l de gentamicina (Invitrogen), Pluronic F-68 al 0,1% (Invitrogen)) a

0,5x10⁶ células/ml, y se cultivaron con agitación en biorreactor Wave (Wave) a 27°C, 20 rpm, ángulo de balanceo de 6°, concentración de oxígeno del 30%.

En el día 4 del cultivo, se añadieron 3 l del medio para células de insecto, el ángulo de balanceo se estableció a 8°, y las células se cultivaron adicionalmente. En el día 5 del cultivo, se añadieron 100 ml de baculovirus recombinante BAC-ACC2 (Nd), se añadieron adicionalmente 5 l del medio para células de insecto, el ángulo de balanceo se estableció a 11°, y las células se cultivaron durante 3 días. El medio de cultivo se centrifugó a 1000xg durante 10 min para dar células infectadas con virus. Las células se lavaron con solución salina tamponada con fosfato (Invitrogen) y se centrifugaron en las mismas condiciones. Las células obtenidas se crioconservaron a -80°C.

Las células crioconservadas se descongelaron en hielo y se suspendieron en 900 ml de tampón HEPES 25 mM (pH 7,5) que contenía glicerol al 10%, NaCl 0,13 M, EDTA 1 mM, β-glicerofosfato de sodio 25 mM y ortovanadato de sodio 1 mM, y se suplementaron con inhibidor completo de proteasa (Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd.). La suspensión obtenida se homogenizó tres veces en un homogeneizador polytron (Kinematica) a 20.000 rpm durante 30 segundos. La solución de alteración celular obtenida se aclaró por centrifugación a 31000xg durante 60 min, y se filtró a través de un filtro de 0,45 μm. El filtrado se pasó a través de una columna compactada con 60 ml de gel Ni-NTA Super Flow (QUIAGEN) a un caudal de aproximadamente 5 ml/min. La columna se lavó con tampón A (HEPES 50 mM (pH 7,5) que contenía NaCl 0,3 M), se lavó adicionalmente con tampón A que contenía imidazol 20 mM, y se eluyó con tampón A que contenía imidazol 100 mM. El eluato se concentró con Vivaspin 20 (Vivascience) con un punto de corte de peso molecular de 30 K. El concentrado obtenido se dializó frente a HEPES 50 mM (pH 7,5) que contenía MgCl₂ 10 mM, ditioneitol 2 mM, citrato de tripotasio 10 mM y NaCl 0,3 M. El dializado interior se filtró a través de un filtro de 0,22 μm para dar ACC2 (Nd). La ACC2 obtenida (Nd) se crioconservó a -80°C.

(3) Medición de actividad inhibidora de ACC2

Se diluyó ACC2 (Nd) (1,1 mg/ml) obtenida en el mencionado anteriormente (2) con un tampón de reacción enzimática (HEPES 50 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM, citrato de tripotasio 10 mM, ditioneitol 2 mM, 0,75 mg/ml de BSA libre de ácidos grasos) hasta una concentración de 6,4 μg/ml, y la mezcla se añadió a cada pocillo de una placa de ensayo de 384 pocillos (Nunc 265196) por 10 μl. Se diluyó un compuesto de ensayo disuelto en dimetilsulfóxido (DMSO) con un tampón de reacción enzimática y la solución resultante (5 μl) se añadió a cada pocillo. La mezcla se incubó a 30°C durante 20 min. Después, se añadió una solución de sustrato (KHCO₃ 50 mM, ATP 200 μM, Acetil-CoA 200 μM, 5 μl) a cada pocillo, y la mezcla se hizo reaccionar a 30°C durante 20 min (grupo de adición de compuesto de ensayo).

Además, se realizó una reacción del mismo modo que anteriormente y sin añadir el compuesto de ensayo (grupo sin adición de compuesto de ensayo).

Además, se realizó una reacción del mismo modo que anteriormente y sin añadir el compuesto de ensayo y Acetil-CoA (grupo de control).

La reacción se interrumpió añadiendo una solución de verde malaquita a cada una de las mezclas de reacción obtenidas por 5 μl y agitando las mezclas. La mezcla de reacción obtenida se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 20 min, y se midió la absorbancia (620 nm) usando wallac1420 (PerkinElmer Japan Co., Ltd.). La solución de verde malaquita mencionada anteriormente se preparó mezclando solución A (solución de verde malaquita al 0,12%, preparada con H₂SO₄ 5 N, conservada a 4°C a la sombra), solución B (solución acuosa de molibdato de amonio al 7,5%, preparada en el momento de su uso) y solución C (solución acuosa de Tween 20 al 11%, conservada a temperatura ambiente) a una proporción de solución A:solución B:solución C=100:25:2 (proporción en volumen).

La tasa inhibidora de ACC2 (%) se determinó de acuerdo con la siguiente fórmula de cálculo.

$$(1 - (\text{absorbancia del grupo de adición de compuesto de ensayo} - \text{absorbancia del grupo de control}) / (\text{absorbancia del grupo sin adición de compuesto de ensayo} - \text{absorbancia del grupo de control})) \times 100$$

Las tasas inhibidoras (%) contra ACC2 a 10 μM del compuesto de ensayo se muestran en la Tabla 2-1 y Tabla 2-2.

Tabla 2-1

Ejemplo N°	Tasa inhibidora de ACC2 a 10 μ M (%)
1	101
2	92
3	99
6	95
9	98
12	103
13	94
15	92
16	93
17	90
24	90
25	90
26	95
28	83
30	100
33	85

Tabla 2-2

Ejemplo N°	Tasa inhibidora de ACC2 a 10 μ M (%)
63	93
70	93
73	99
85	93
89	94
92	93
95	94
97	95
100	90
102	99
104	102
109	95
110	91
111	100
112	100
119	97

5 Ejemplo experimental 2

- Se aclimataron ratas F344/Jcl macho (CLEA Japan, Inc., Tokio) adquiridas a las 5 semanas de edad al entorno de crianza, y se usaron para un experimento de medición del contenido de malonil CoA a las 10 semanas de edad. En el experimento de medición del contenido de malonil CoA, se midió el peso corporal en la mañana (8:00-11:00) 3 días antes de la administración de un compuesto de ensayo, y las ratas se dividieron en grupos libres de dispersión en el peso corporal entre grupos de administración. El compuesto de ensayo se preparó como una suspensión en metil celulosa al 0,5% (Wako) a una dosis de 5 ml/kg, en la tarde (12:00-17:00) de un día antes de la administración por sonda, y se administró por sonda de acuerdo con el peso corporal en el día de administración del compuesto de ensayo. Al grupo de vehículo se le administró un disolvente (metil celulosa al 0,5%) solamente por sonda. El músculo femoral se retiró rápidamente 2 h después de la administración de compuesto de ensayo, se rebanó en trozos

delgados (80-150 mg), se colocó en un tubo eppendorf, se congeló rápidamente en nitrógeno líquido, y se conservó a -80°C hasta su uso para la medición del contenido de malonil CoA.

Se preparó un homogeneizado de muestra para la medición de malonil CoA alterando un tejido congelado con un peso medido en un Multi-beads shocker (MB400U, Yasui Kikai Corporation), añadiendo un extracto (ácido perclórico al 6%:solución acuosa de acetato de di-n-butilamonio (IPC-DBAA, 0,5 mol/l, TOKYO CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.)=1000:1, 500 µl) que contenía una sustancia de patrón interno (sal de litio de [¹³C₃]-malonil CoA (100 pmol/ml, Sigma-Aldrich)), y aplicando la mezcla al Multi-beads shocker de nuevo. La cantidad completa del extracto se centrifugó (13.000 rpm, 2 min), y el sobrenadante se añadió a un cartucho de extracción en fase sólida (OASIS HLB 1 cc/30 mg, WAT05882, Waters) para realizar una extracción en fase sólida. El cartucho de extracción en fase sólida usado había experimentado previamente activación con solución A (500 µl, acetonitrilo al 50%), y además, dos veces de equilibrado con solución B (1 ml, ácido perclórico al 6%:IPC-DBAA = 1000:1). La muestra se añadió al cartucho de fase sólida, se lavó dos veces con agua ultrapura (1 ml), y se eluyó con solución A (500 µl). Este eluato se usó directamente para el análisis LC/MS/MS. La muestra para la curva analítica se añadió con sal de litio de malonil CoA con una concentración conocida (Sigma-Aldrich), considerando al mismo tiempo 100 µl de solución acuosa de BSA al 4% (p/v) como 100 mg de un tejido, añadidos con una sustancia de patrón interno, como muestra tisular, y sometida a una extracción en fase sólida.

La HPLC para el análisis LC/MS/MS se realizó usando Prominence (SHIMADZU Corporation), y CAPCELL PAK C18 AQ (tamaño de partícula; 3 µm, diámetro interno; 2,0 mm, longitud; 35 mm, Shiseido Co., Ltd.) como medio de separación, y modo de gradiente de fase móvil (A) 10 mmol/l de acetato amónico/IPC-DBAA (100:1, v/v, pH 9,0), y fase móvil (B) acetonitrilo. El programa de gradiente incluía un aumento lineal de la concentración de fase móvil (B) desde el 5% a los 0 min (inicio del análisis) hasta el 35% en 2 min, y después de ello hasta el 100% hasta 2,1 min, suministro de líquido al 100% hasta 6 min, disminución hasta el 5% en 6,1 min, y suministro de líquido en las mismas condiciones hasta el final del análisis (10 min). Usando una válvula de conmutación, se introdujo el eluato del tiempo de análisis 2,0-6,0 min en MS/MS. El análisis se realizó a una temperatura de columna de 40°C y un volumen de inyección de muestra de 10 µl. El espectrómetro de masas usado fue API5000 (AB Sciex) y, usando nebulización turboiónica como modo de ionización, se detectaron los iones por control de reacción seleccionada (SRM) en un modo de aniones. En cuanto a la nebulización iónica, se usó nada de aire, y la ionización se realizó a 4,5 kV. Se usó nitrógeno para la descomposición inducida por colisión de iones. Como ión de control, se establecieron un ión precursor y un ión de fragmento para malonil CoA; m/z 852,0 → m/z 808,0 y [¹³C₃]-malonil CoA; m/z 855,0 → m/z 810,0 Da, respectivamente. Para cálculo cuantitativo, se usó una proporción de área de pico de patrón interno ([¹³C₃]-malonil CoA) y malonil CoA, y se calculó una concentración de malonil CoA de cada muestra a partir de la fórmula de regresión de la curva analítica patrón a cada concentración (1/concentración ponderada). Todos los valores se muestran en media ± desviación típica, y se usó ensayo de Steel para el análisis estadístico. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Contenido de malonil-CoA de músculo femoral a las 2 horas después de la dosificación

Compuestos	dosis	malonil-CoA (nmol/g-tejido)	Nº de animales
Vehículo	0	1,955 ± 0,496	6
Ejemplo 6	10 mg/kg	0,513 ± 0,048 *	4
Ejemplo 28	10 mg/kg	0,663 ± 0,119 *	4

Media ± D.T., N=4-6, * P ≤ 0,05 (ensayo de Steel)

Ejemplo de formulación 1 (producción de 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 rellenan en una cápsula de gelatina.

Ejemplo de formulación 2 (producción de comprimidos)

1) compuesto del Ejemplo 1	30 g
2) lactosa	50 g
3) almidón de maíz	15 g
4) carboximetilcelulosa de calcio	44 g
5) estearato de magnesio	1 g
1000 comprimidos	total 140 g

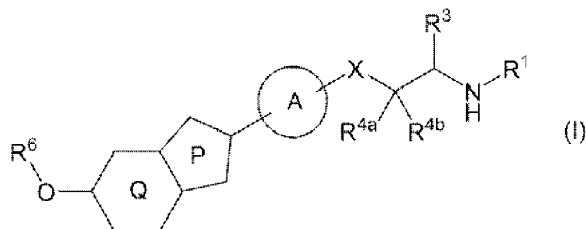
5 La cantidad total de 1), 2) y 3) y 4) (30 g) se amasa con agua, se seca al vacío, y se tamiza. El polvo tamizado se mezcla con 4) (14 g) y 5) (1 g), y la mezcla se perfora mediante una máquina de formación de comprimidos, mediante lo cual se obtienen 1000 comprimidos que contienen 30 mg del compuesto del Ejemplo 1 por comprimido.

Aplicabilidad industrial

El compuesto de la presente invención tiene acción inhibidora de ACC (acetil-CoA carboxilasa), y es útil para la profilaxis o tratamiento de obesidad, diabetes, hipertensión, hiperlipidemia, fallo cardíaco, complicaciones diabéticas, síndrome metabólico, sarcopenia, cáncer.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):



en la que

5 R^1 es un grupo representado por la fórmula: $-COR^2$ en la que R^2 es

(a) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

(b) un grupo alcoxi C_{1-6} ; o

(c) un grupo amino opcionalmente mono o disustituido con un grupo o grupos alquilo C_{1-6} ;

10 R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, o un grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido;

R^{4a} y R^{4b} son independientemente un átomo de hidrógeno o un sustituyente;

X es O, CO, $CR^{5a}R^{5b}$, en la que R^{5a} y R^{5b} son independientemente un átomo de hidrógeno o un sustituyente, NR^{5c} , en la que R^{5c} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, S, SO o $S(O)_2$;

el anillo A es un anillo aromático adicionalmente opcionalmente sustituido de 5 o 6 miembros;

15 para el anillo P y el anillo Q,

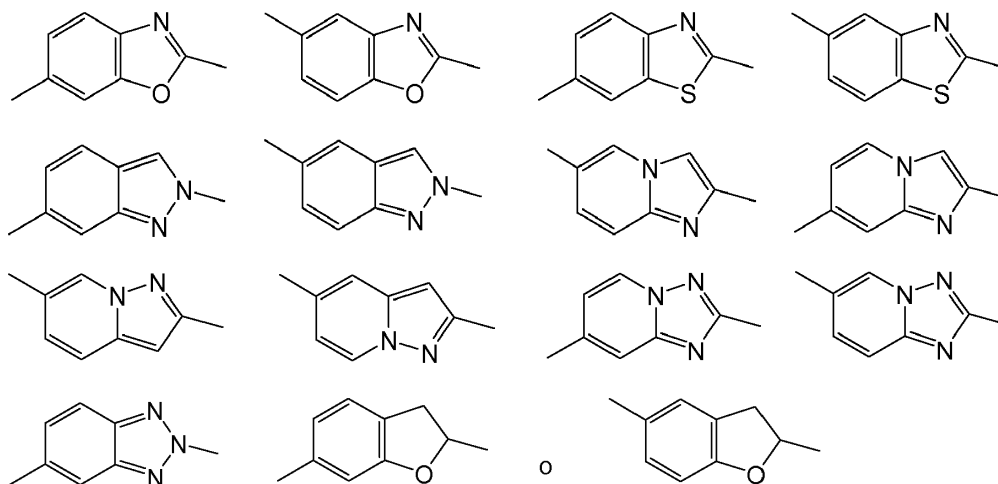
(1) el anillo P es un anillo aromático adicionalmente opcionalmente sustituido de 5 miembros, el anillo Q es un anillo adicionalmente opcionalmente sustituido de 6 miembros, y el anillo P y el anillo Q se fusionan para formar un anillo aromático bicíclico adicionalmente opcionalmente sustituido, o

20 (2) el anillo P es un anillo no aromático adicionalmente opcionalmente sustituido de 5 miembros, el anillo Q es un anillo aromático adicionalmente opcionalmente sustituido de 6 miembros, y el anillo P y el anillo Q se fusionan para formar un anillo no aromático bicíclico adicionalmente opcionalmente sustituido; y

R^6 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o un grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido,

o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

25 2. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en el que el "anillo aromático bicíclico adicionalmente opcionalmente sustituido" o el "anillo no aromático bicíclico adicionalmente opcionalmente sustituido" formado por la fusión del anillo P y el anillo Q es



cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (3) un grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y
- (4) un grupo ciano.

3. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en el que R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y cada uno de R^{4a} y R^{4b} es un átomo de hidrógeno.

4. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en el que X es O, CO o CH_2 .

5. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en el que R^6 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

- (a) un átomo de halógeno, y
- (b) un grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno.

6. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en el que el anillo A es benceno, piridina opcionalmente oxidada, pirimidina, pirazol o isoxazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (3) un grupo alcoxi C_{1-6} , y
- (4) un grupo aralquilo C_{7-13} .

7. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en el que

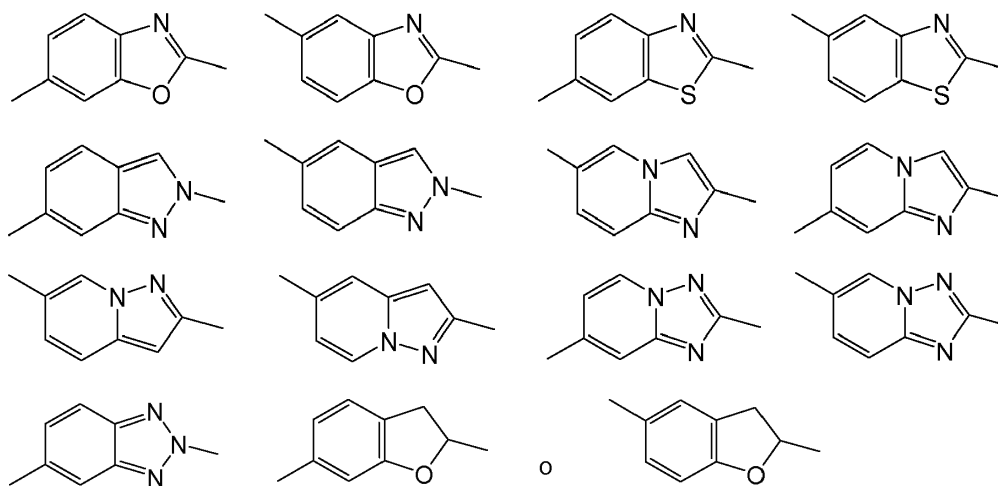
R^1 es un grupo representado por la fórmula: $-COR^2$

en la que

R^2 es

- (a) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
- (b) un grupo alcoxi C_{1-6} ; o
- (c) un grupo amino opcionalmente mono o disustituido con un grupo o grupos alquilo C_{1-6} ,

el "anillo aromático bicíclico adicionalmente opcionalmente sustituido" o el "anillo no aromático bicíclico adicionalmente opcionalmente sustituido" formado por la fusión del anillo P y el anillo Q es



cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (3) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y
- (4) un grupo ciano,

R³ es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

cada uno de R^{4a} y R^{4b} es un átomo de hidrógeno,

X es O, CO o CH₂,

R⁶ es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

- (a) un átomo de halógeno, y
- (b) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y

el anillo A es benceno, piridina opcionalmente oxidada, pirimidina, pirazol o isoxazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (3) un grupo alcoxi C₁₋₆, y
- (4) un grupo aralquilo C₇₋₁₃.

8. El compuesto o sal de la reivindicación 1, que es N-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]piridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida o una sal de la misma.

9. El compuesto o sal de la reivindicación 1, que es N-[(1S)-2-({6-[6-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-5-fluoropiridin-3-il}oxi)-1-metiletil]acetamida o una sal de la misma.

10. El compuesto o sal de la reivindicación 1, que es N-[(1S)-2-{{6-[6-(etoxi-1,3-benzoxazol-2-il)piridin-3-il]oxi}-1-metiletil]acetamida o una sal de la misma.

11. Un medicamento que comprende el compuesto o sal de la reivindicación 1.

12. El medicamento de la reivindicación 11, para su uso como un inhibidor de la acetil-CoA carboxilasa.

13. El medicamento de la reivindicación 11, para su uso en la profilaxis o tratamiento de obesidad o diabetes.

14. Uso del compuesto o sal de la reivindicación 1 para la producción de un agente para la profilaxis o tratamiento de obesidad o diabetes.

15. El compuesto o sal de la reivindicación 1 para su uso en la profilaxis o tratamiento de obesidad o diabetes.