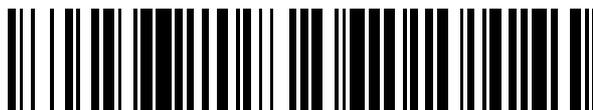


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 529**

51 Int. Cl.:

C07D 207/34	(2006.01)	A61K 31/427	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)	A61K 31/4439	(2006.01)
C07D 413/12	(2006.01)	A61P 3/06	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)	A61P 3/10	(2006.01)
C07D 417/12	(2006.01)	A61P 9/10	(2006.01)
A61K 31/40	(2006.01)		
A61K 31/4155	(2006.01)		
A61K 31/4178	(2006.01)		
A61K 31/422	(2006.01)		
A61K 31/4245	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2009 E 09794416 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.02.2016 EP 2308838**

54 Título: **Compuesto heterociclilo aromático que contiene nitrógeno**

30 Prioridad:

08.07.2008 JP 2008178377

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

13.04.2016

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP**

72 Inventor/es:

**SUZUKI, KEIKO;
YAMAGUCHI, TAKAHIRO;
TAMURA, AKIHIRO;
NISHIZAWA, TOMOHIRO y
YAMAGUCHI, MITSUHIRO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 566 529 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

Compuesto heterociclilo aromático que contiene nitrógeno

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un novedoso compuesto heterociclilo aromático que contiene nitrógeno o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, útil como principio farmacéutico, una composición farmacéutica que comprende el anterior como principio activo; o un compuesto para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente eficaz de dicho compuesto o sal del mismo a un animal de sangre caliente; y similares.

Técnica antecedente

10 Se sabe que la lipólisis en los adipocitos ocasiona un aumento en el nivel de triglicérido (TG), lipoproteína de baja densidad (LDL), y similares (por ejemplo, véase la bibliografía no de Patentes 1). Dicha anomalía en los niveles de lípidos en sangre ocasiona hiperlipidemia, arteriosclerosis, diabetes, síndrome metabólico, y similares. De acuerdo con ello, la supresión de la lipólisis en los adipocitos es útil para regular los niveles de lípidos en sangre, tales como (i) un aumento en el nivel de lipoproteína de alta densidad (HDL), o (ii) una disminución en el nivel de colesterol total (TC),
15 lipoproteína de baja densidad (LDL), lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), ácido graso no esterificado (NEFA), o triglicérido (TG). Se anticipa que un compuesto que tenga actividad supresora de la lipólisis será útil para el tratamiento o profilaxis de la dislipidemia con colesterol HDL bajo, hipercolesterolemia, dislipidemia con colesterol LDL alto, dislipidemia con colesterol VLDL alto, dislipidemia con triglicérido alto (hipertrigliceridemia), hiperlipidemia, dislipidemia, anomalía en el metabolismo de los lípidos, arteriosclerosis, diabetes mellitus tipo I, diabetes mellitus tipo II, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, enfermedad cardiovascular, coronaria, cardiopatía, ictus con apoplejía, adiposidad, angina, insuficiencia renal crónica, trastorno vascular periférico, esteatohepatitis no alcohólica, anorexia nerviosa, síndrome metabólico, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, esclerosis lateral amiotrófica, y similares, o en la reducción de la aparición de un evento o mortalidad debido a enfermedad cardiovascular o cardiopatía coronaria (por ejemplo, véase el Ejemplo E de la bibliografía de Patentes 7, o el Ejemplo 4 de la bibliografía de Patentes 8).

25 Se conoce un derivado del ácido antranílico con acción reguladora sobre el nivel de lípidos de la sangre (por ejemplo, véase la bibliografía de Patente de 1 a 7). En particular, los compuestos de la bibliografía de patente 5 incluyen un anillo de tiazol o tiofeno unido al átomo de nitrógeno del grupo amida. Sin embargo, el compuesto de la presente invención se diferencia del derivado de ácido antranílico anteriormente descrito en lo que respecta a la estructura del anillo heterociclilo al que está unido un grupo amida.

Bibliografía de la técnica anterior**Bibliografía de patentes**

35 Bibliografía de patentes 1: Folleto de publicación internacional WO 2006/052555 (US 2007/0299101)
Bibliografía de patentes 2: Folleto de publicación internacional WO 2006/057922 (US 2007/0281969)
Bibliografía de patentes 3: Folleto de publicación internacional WO 2007/002557 (US 2006/0293364)
Bibliografía de patentes 4: Folleto de publicación internacional WO 2007/092364 (US 2009/0062269)
Bibliografía de patentes 5: Folleto de publicación internacional WO 2007/120575
Bibliografía de patentes 6: Folleto de publicación internacional WO 2006/085113 (US 2008/0200468)
Bibliografía de patentes 7: Folleto de publicación internacional WO 2007/015744
40 Bibliografía de patentes 8: Folleto de publicación internacional WO 2006/052569
Bibliografía no de patentes
Bibliografía no de patentes 1: Havel R.J., *Metabo Clin Exp*, 1961, Vol. 10, págs. 1031-1036

Sumario de la invención**Objeto que va a resolver la invención**

45 Los presentes inventores han realizado estudios relativos a compuestos que tienen una excelente acción reguladora sobre los niveles de lípidos en sangre. Como resultado, los inventores han descubierto que un compuesto heterociclilo aromático que contiene nitrógeno que tiene una estructura específica, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, tiene excelentes propiedades tales como actividad supresora de la lipólisis, acción reguladora del nivel de lípidos en sangre (por ejemplo, una reducción en la acción sobre el nivel de NEFA o TG), actividad *in vivo*, solubilidad,
50 propiedad de absorción oral, estabilidad metabólica, concentración en sangre, biodisponibilidad (BD), transitividad tisular, estabilidad física, interacción con fármaco, y seguridad [por ejemplo, lavado], y que dicho compuesto o sal del mismo es útil como principio farmacéutico (preferentemente, un principio farmacéutico para el tratamiento o profilaxis de la dislipidemia o anomalías en el metabolismo de los lípidos). Basándose en los hallazgos anteriormente descritos, se ha completado la presente invención.

55

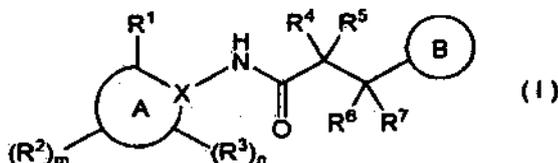
Solución del problema

La presente invención proporciona un novedoso compuesto heterociclilo aromático que contiene nitrógeno útil como principio farmacéutico, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

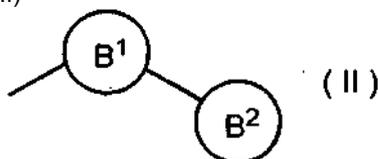
- 5 una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, el compuesto heterociclilo aromático que contiene nitrógeno o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, preferentemente, una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de la dislipidemia con colesterol HDL bajo, hipercolesterolemia, dislipidemia con colesterol LDL alto, dislipidemia con colesterol VLDL alto, dislipidemia con triglicérido alto (hipertrigliceridemia), hiperlipidemia, dislipidemia, anomalía en el metabolismo de los lípidos, arteriosclerosis, diabetes mellitus tipo I, diabetes mellitus tipo II, resistencia a la insulina, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, enfermedad cardiovascular, ictus con apoplejía, adiposidad, angina, insuficiencia renal crónica, trastorno vascular periférico, esteatohepatitis no alcohólica, anorexia nerviosa, síndrome metabólico, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, o esclerosis lateral amiotrófica, o en la reducción de la aparición de un evento o mortalidad debido a enfermedad cardiovascular o cardiopatía coronaria, más preferentemente, una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de hiperlipidemia, dislipidemia, anomalía en el metabolismo de los lípidos, arteriosclerosis, o diabetes mellitus tipo II, e incluso más preferentemente, una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis (preferentemente, tratamiento) de la dislipidemia o anomalías en el metabolismo de los lípidos; uso del compuesto heterociclilo aromático que contiene nitrógeno o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis, (preferentemente, tratamiento) de enfermedades (preferentemente, las enfermedades anteriormente descritas);
- 20 un compuesto para su uso en el tratamiento o profilaxis (preferentemente, tratamiento) de enfermedades (preferentemente, las enfermedades anteriormente descritas), que comprende administrar una cantidad farmacológicamente eficaz del compuesto heterociclilo aromático que contiene nitrógeno o una sal farmacológicamente aceptable del mismo a un animal de sangre caliente (preferentemente, un ser humano); y un procedimiento para producir el compuesto heterociclilo aromático que contiene nitrógeno o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

En un aspecto, la presente invención proporciona lo siguiente.

- (1) Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo



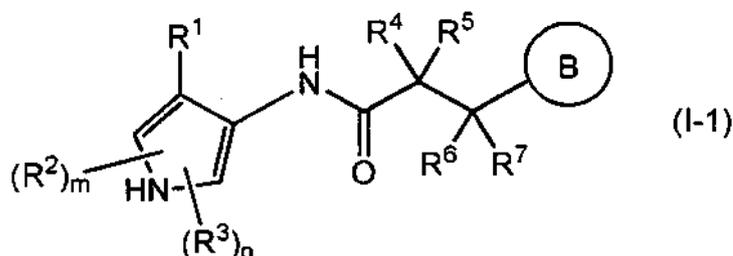
- 30 en la que A incluyendo X representa un grupo pirrolilo, y X representa un átomo de carbono; o A incluyendo X representa un grupo pirazolilo,
 R¹ representa un grupo carboxilo, un grupo carboximetilo, o un grupo tetrazolilo, cada R² representa independientemente un grupo seleccionado del grupo sustituyente α,
 cada R³ representa independientemente un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, un grupo de heterociclilo aromático de 5 o 6 miembros, un grupo de heterociclilo aromático de 5 o 6 miembros en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, un grupo de heterociclil(alquilo C₁-C₆) aromático de 5 o 6 miembros, o un grupo de heterociclil(alquilo C₁-C₆) aromático de 5 o 6 miembros sustituido, en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, m representa 0, 1, 2, o 3, n representa 0 o 1, con la condición de que cuando m sea 3, n es 0,
 cada uno de R⁴, R⁵, R⁶, y R⁷ representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo halógeno(alquilo C₁-C₆), un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, o un grupo halógeno,
 B representa un grupo naftilo, un grupo naftilo sustituido en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, un grupo de heterociclilo aromático de 9 o 10 miembros, un grupo de heterociclilo aromático de 9 o 10 miembros en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, o un grupo representado por la siguiente fórmula (II)



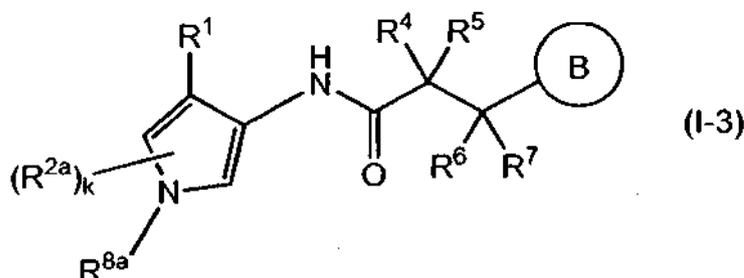
en la que cada B¹ y B² representa independientemente un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α , un grupo de heterocicli de 5 o 6 miembros, o un grupo de heterocicli aromático de 5 o 6 miembros en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente

entre el grupo sustituyente α , y el grupo sustituyente α representa el grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxil(alquilo C₁-C₆), un grupo (alcoxi C₁-C₆)-(alquilo C₁-C₆), un grupo halógeno(alquilo C₁-C₆), un grupo (cicloalquil C₃-C₈)-(alquilo C₁-C₆), un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alquino C₂-C₆, un grupo hidroxil, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo halógeno(alcoxi C₁-C₆), un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquilsulfinilo C₁-C₆, un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆, un grupo amino, un grupo alquilamino C₁-C₆, un grupo di(alquil C₁-C₆)amino, un grupo formilamino, un grupo (alquil C₁-C₆) carbonilamino, un grupo (alcoxi C₁-C₆) carbonilamino, un grupo (alquil C₁-C₆) sulfonilamino, un grupo formilo, un grupo (alquil C₁-C₆) carbonilo, un grupo carboxilo, un grupo (alcoxi C₁-C₆) carbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo (alquilamino C₁-C₆) carbonilo, un grupo di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, un grupo aminosulfonilo, un grupo (alquilamino C₁-C₆) sulfonilo, un grupo di(alquil C₁-C₆)aminosulfonilo, un grupo ciano, un grupo nitro, y un grupo halógeno.

(2) El compuesto de acuerdo con el punto (1) anterior o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que se representa por la fórmula general (I-1) siguiente



(3) El compuesto de acuerdo con el punto (1) anterior o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que se representa por la fórmula general (I-3) siguiente



en la que R^{8a} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxil(alquilo C₁-C₆), un grupo (alcoxi C₁-C₆)-(alquilo C₁-C₆), un grupo halógeno(alquilo C₁-C₆), un grupo (cicloalquil C₃-C₈)-(alquilo C₁-C₆), un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alquino C₂-C₆, un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆, un grupo formilo, un grupo (alquil C₁-C₆) carbonilo, un grupo (alcoxi C₁-C₆) carbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo (alquilamino C₁-C₆) carbonilo, un grupo di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, un grupo aminosulfonilo, un grupo (alquilamino C₁-C₆) sulfonilo, o un grupo di(alquil C₁-C₆)aminosulfonilo, cada R^{2a} representa independientemente un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo halógeno(alquilo C₁-C₄), un grupo (cicloalquil C₃-C₆)-(alquilo C₁-C₄), un grupo cicloalquilo C₃-C₆, un grupo alqueno C₂-C₄, un grupo alquino C₂-C₄, un grupo hidroxil, un grupo alcoxi C₁-C₄, un grupo formilo, un grupo (alquil C₁-C₄) carbonilo, un grupo ciano, o un grupo halógeno, y k representa 0, 1, o 2.

(4) El compuesto de acuerdo con el punto (3) anterior o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que R^{8a} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo (alcoxi C₁-C₂)-(alquilo C₁-C₄), un grupo (cicloalquil C₃-C₆)-(alquilo C₁-C₄), un grupo halógeno(alquilo C₁-C₄), un grupo cicloalquilo C₃-C₆, un grupo alqueno C₂-C₄, o un grupo alqueno C₂-C₄,

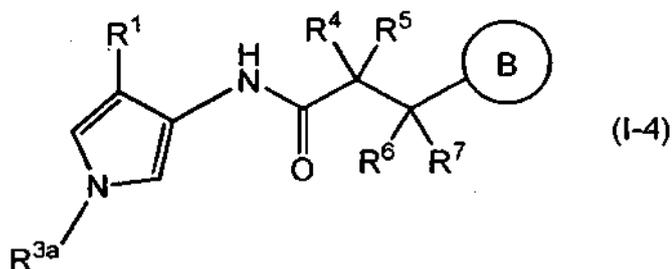
cada R^{2a} representa un grupo alquilo C₁-C₂, un grupo halógeno (alquilo C₁-C₂) en el que el grupo o grupos halógeno representan de 1 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en un grupo flúor y un grupo cloro, un grupo cicloalquilo C₃-C₄, un grupo ciano, un grupo flúor, o un grupo cloro, y k representa 0 o 1.

(5) El compuesto de acuerdo con el punto (3) anterior o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que R^{8a} representa un grupo alquilo C₁-C₄, y k representa 0.

(6) El compuesto de acuerdo con el punto (3) anterior o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que R^{8a} representa un grupo etilo, y k representa 0.

(7) El compuesto de acuerdo con el punto (1) anterior o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que se

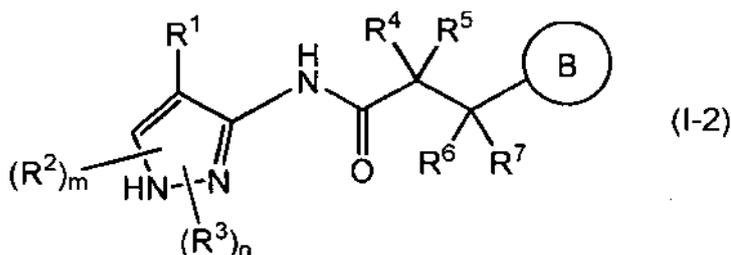
representa por la fórmula general (I-4) siguiente



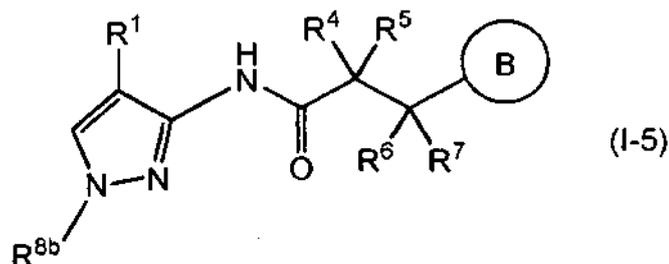
5 en la que R^{3a} representa un grupo fenil(alquilo C₁-C₂) o un grupo fenil(alquilo C₁-C₂) sustituido (en el que los sustituyentes) representan de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α1, y el grupo sustituyente α1 representa el grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₂, un grupo halógeno(alquilo C₁-C₂) en el que el grupo o grupos halógeno representan de 1 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en un grupo flúor y un grupo cloro, un grupo flúor, y un grupo cloro.

10 (8) El compuesto de acuerdo con el punto (7) anterior o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que R^{3a} representa un grupo fenilmetilo o un grupo fenilmetilo sustituido en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α2, y el grupo sustituyente α2 representa el grupo que consiste en un grupo metilo, un grupo trifluorometilo, y un grupo flúor.

(9) El compuesto de acuerdo con el punto (1) anterior o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que se representa por la fórmula general (I-2) siguiente



15 (10) El compuesto de acuerdo con el punto (1) anterior o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que se representa por la fórmula general (I-5) siguiente



20 en la que R^{8b} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo (alcoxi C₁-C₂)-(alquilo C₁-C₄), un grupo halógeno(alquilo C₁-C₄), un grupo cicloalquilo C₃-C₆, un grupo alqueno C₂-C₄, o un grupo alquino C₂-C₄.

(11) El compuesto de acuerdo con el punto (10) anterior o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que R^{8b} representa un grupo alquilo C₁-C₄.

25 (12) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (11) anteriores o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R¹ representa un grupo carboxilo.

(13) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (12) anteriores o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R⁴, R⁵, R⁶, y R⁷ representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₂, un grupo halógeno(alquilo C₁-C₂) en el que el grupo o grupos halógeno representan de 1 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en un grupo flúor y un grupo cloro, un grupo flúor, o un grupo cloro.

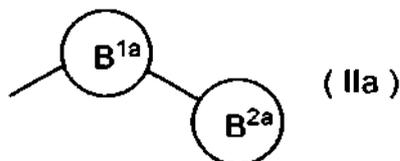
30 (14) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (12) anteriores o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R⁴, R⁵, R⁶, y R⁷ representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo flúor.

(15) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (12) anteriores o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que cada R⁴ y R⁵ representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo flúor, y cada uno de R⁶ y R⁷ representa un átomo de hidrógeno.

35 (16) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (15) anteriores o una sal farmacológicamente

aceptable del mismo, en la que B representa un grupo naftilo o un grupo naftilo sustituido en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente $\alpha 3$, y el grupo sustituyente $\alpha 3$ representa el grupo que consiste en un grupo alquilo C_1-C_2 , un grupo halógeno(alquilo C_1-C_2) en el que el grupo o grupos halógeno representan de 1 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en un grupo flúor y un grupo cloro, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_2 , un grupo flúor, y un grupo cloro.

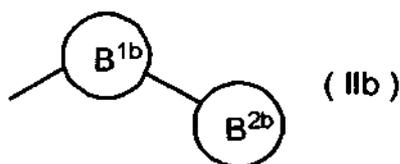
5 (17) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (15) anteriores o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que B representa un grupo representado por la siguiente fórmula (IIa)



10 en la que B^{1a} representa un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente $\alpha 4$, un grupo de heterociclilo de 5 miembros, o un grupo de heterociclilo aromático de 5 miembros en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente $\alpha 4$, B^{2a} representa un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente $\alpha 5$, un grupo piridilo, o un grupo piridilo sustituido en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente $\alpha 5$,

15 el grupo sustituyente $\alpha 4$ representa el grupo que consiste en un grupo alquilo C_1-C_4 , un grupo halógeno(alquilo C_1-C_4), un grupo (cicloalquil C_3-C_6)-(alquilo C_1-C_4), un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo alcoxi C_1-C_4 , un grupo formilo, un grupo (alquil C_1-C_4) carbonilo, un grupo ciano, un grupo flúor, un grupo cloro, y un grupo bromo, y el grupo sustituyente $\alpha 5$ representa el grupo que consiste en un grupo alquilo C_1-C_4 , un grupo halógeno(alquilo C_1-C_4), un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_4 , un grupo flúor, un grupo cloro, y un grupo bromo.

20 (18) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (15) anteriores o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que B representa un grupo representado por la siguiente fórmula (IIb)

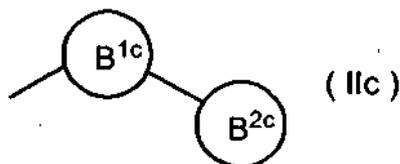


25 en la que B^{1b} representa un grupo heterociclilo aromático de 5 miembros que contiene nitrógeno o un grupo heterociclilo aromático de 5 miembros que contienen nitrógeno sustituido, en el que el sustituyente o sustituyentes representan 1 o 2 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente $\alpha 6$,

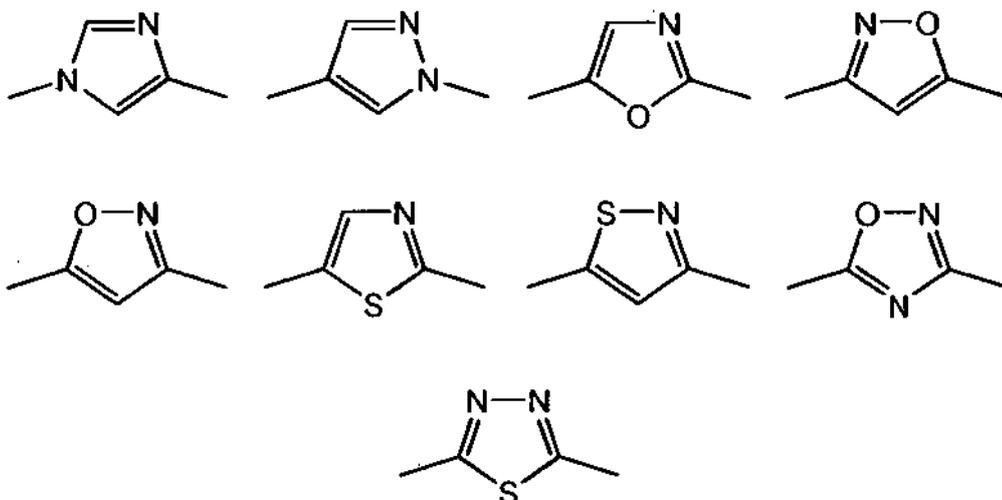
30 B^{2b} representa un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido en el que el sustituyente o sustituyentes representan 1 o 2 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente $\alpha 7$, un grupo piridilo, o un grupo piridilo sustituido en el que el sustituyente o sustituyentes representan 1 o 2 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente $\alpha 7$,

35 el grupo sustituyente $\alpha 6$ representa el grupo que consiste en un grupo alquilo C_1-C_4 , un grupo halógeno (alquilo C_1-C_2) en el que el grupo o grupos halógeno representan de 1 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en un grupo flúor y un grupo cloro, un grupo (cicloalquil C_3-C_4)-(alquilo C_1-C_2), un grupo cicloalquilo C_3-C_4 , un grupo (alquil C_1-C_2) carbonilo, un grupo ciano, un grupo flúor, y un grupo cloro, y el grupo sustituyente $\alpha 7$ representa el grupo que consiste en un grupo alquilo C_1-C_2 , un grupo hidroxilo, un grupo flúor, y un grupo cloro.

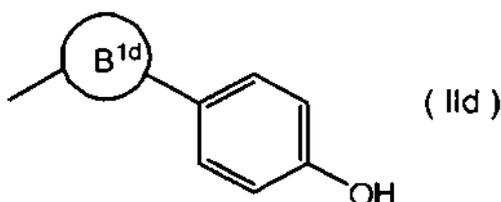
(19) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (15) anteriores o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que B representa un grupo representado por la siguiente fórmula (IIc)



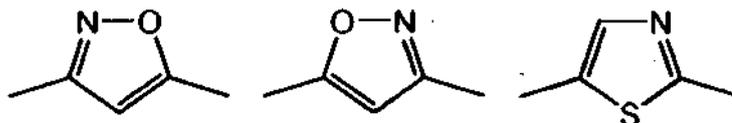
40 en la que B^{1c} representa un grupo seleccionado entre los siguientes grupos, o un grupo seleccionado entre los siguientes grupos y grupos sustituidos, en el que el sustituyente representa un grupo seleccionado independientemente entre el grupo sustituyente $\alpha 8$



- 5 B^{2c} representa un grupo fenilo o un grupo 4-hidroxifenilo, y el grupo sustituyente $\alpha 8$ representa el grupo que consiste en un grupo alquilo C_1-C_4 , un grupo halógeno (alquilo C_1-C_2) en el que el grupo o grupos halógeno representan de 1 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en un grupo flúor y un grupo cloro, un grupo ciclopropilo, un grupo metilcarbonilo, un grupo ciano, un grupo flúor, y un grupo cloro.
- (20) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (15) anteriores o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que B representa un grupo representado por la siguiente fórmula (II d)



- 10 en la que B^{1d} representa un grupo seleccionado entre los siguientes grupos, o un grupo seleccionado entre los siguientes grupos y grupos sustituidos, en el que el sustituyente representa un grupo seleccionado entre el grupo sustituyente $\alpha 9$



- 15 y el grupo sustituyente $\alpha 9$ representa el grupo que consiste en un grupo metilo, un grupo etilo, y un grupo cloro.
- (21) El compuesto de acuerdo con el punto (1) anterior o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que se selecciona entre el grupo que consiste de

- 20 ácido 4-{3-[2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;
 ácido 4-{3-[2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;
 ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)-4-etilisoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;
 ácido 4-{3-[4-cloro-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;
 ácido 4-{3-[4-etil-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;
 ácido 4-{3-[(4-hidroxifenil)-4-metilisoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;
 ácido 4-{3-[2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;
 25 ácido 4-{3-[4-etil-3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;
 ácido 4-{3-[4-etil-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;
 ácido 4-{3-[4-cloro-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-1-3-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;
 ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico; y
 ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico.

- 30 En la presente invención, son preferibles los compuestos de los Ejemplos 13, 22, 25, 33, 35, 38, 39, 40, 41, 46, 62, y 63, que se han descrito en el punto (21) anterior.

En la fórmula general (I) de la presente invención, es preferible cualquier combinación dada de los grupos descritos en los puntos (1) a (20) anteriores. Por ejemplo, las siguientes combinaciones son preferibles.

- (22) A, R^{2a}, R^{8a}, k: (3); R¹: (12); R⁴, R⁵, R⁶, R⁷: (13); B: (17).
 (23) A, R^{2a}, R^{8a}, k: (4); R¹: (12); R⁴, R⁵, R⁶, R⁷: (14); B: (18).
 (24) A, R^{2a}, R^{8a}, k: (5); R¹: (12); R⁴, R⁵, R⁶, R⁷: (15); B: (19).
 (25) A, R^{2a}, R^{8a}, k: (6); R¹: (12); R⁴, R⁵, R⁶, R⁷: (15); B: (20).
 5 (26) A, R^{2a}, R^{8a}, k: (6); R¹: (12); R⁴, R⁵, R⁶, R⁷: (15); B: (16).

En otro aspecto, la presente invención proporciona lo siguiente.

- (27) Una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (21) anteriores o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.
 10 (28) La composición farmacéutica de acuerdo con el punto (27) anterior, que es para el tratamiento o la profilaxis de la hiperlipidemia, dislipidemia, anomalía en el metabolismo de los lípidos, arteriosclerosis, o diabetes mellitus tipo II.
 (29) La composición farmacéutica de acuerdo con el punto (27) anterior, que es para el tratamiento o la profilaxis de la dislipidemia.
 15 (30) La composición farmacéutica de acuerdo con el punto (27) anterior, que es para el tratamiento o la profilaxis de las anomalías en el metabolismo de los lípidos.
 (31) Uso del compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (21) anteriores o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la hiperlipidemia, dislipidemia, anomalía en el metabolismo de los lípidos, arteriosclerosis, o diabetes mellitus tipo II.
 20 (32) El uso de acuerdo con el punto (31) anterior, en el que la enfermedad es dislipidemia.
 (33) El uso de acuerdo con el punto (31) anterior, en el que la enfermedad es la anomalía en el metabolismo de los lípidos.
 (34) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (21) anteriores o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la hiperlipidemia, dislipidemia, anomalía en el
 25 metabolismo de los lípidos, arteriosclerosis, o diabetes mellitus tipo II.
 (35) El compuesto descrito en uno cualquiera de los puntos (1) a (21) anteriores o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la dislipidemia.
 (36) El compuesto descrito en uno cualquiera de los puntos (1) a (21) anteriores o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o la anomalía en el metabolismo de los lípidos.

- 30 En la fórmula general (I) de la presente invención, el grupo heterociclilo de 5 miembros que contiene nitrógeno representado por A es un grupo pirrolilo o un grupo pirazolilo.

El "grupo heterociclilo aromático de 5 o 6 miembros" significa un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un
 35 átomo de azufre, y puede ser por ejemplo, un grupo pirrolilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo piranilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, o un grupo pirazinilo. En el caso de R³ y R^{3a}, el grupo heterociclilo aromático de 5 o 6 miembros es preferentemente un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo triazolilo, o un grupo piridilo, y más preferentemente un grupo piridilo. En el caso de B¹, el grupo heterociclilo aromático de 5 o 6 miembros es preferentemente un grupo heterociclilo aromático de 5 miembros, más preferentemente un grupo pirrolilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo oxadiazolilo, o un grupo tiadiazolilo, incluso más preferentemente un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo oxadiazolilo, o un grupo tiadiazolilo, e incluso más preferentemente un
 40 grupo isoxazolilo o un grupo tiazolilo. En el caso de B², el grupo heterociclilo aromático de 5 o 6 miembros es preferentemente un grupo pirrolilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo tiadiazolilo, o un grupo piridilo, más preferentemente un grupo furilo, un grupo tienilo, o un grupo piridilo, e incluso más preferentemente un grupo piridilo.

El "grupo fenil(alquilo C₁-C₆)" significa el grupo alquilo C₁-C₆ anteriormente descrito que está sustituido con un grupo fenilo y puede ser, por ejemplo, un grupo fenilmetilo (grupo bencilo), un grupo feniletilo, un grupo fenilpropilo, un grupo fenilbutilo, un grupo fenilpentilo, o un grupo fenilhexilo, preferentemente un grupo fenil(alquilo C₁-C₄), más preferentemente un grupo fenil(alquilo C₁-C₂), y lo más preferible un grupo fenilmetilo.

El "grupo de heterocicliil(alquilo C₁-C₆) aromático de 5 o 6 miembros" significa el grupo alquilo C₁-C₆ anteriormente descrito que está sustituido con un grupo heterociclilo aromático de 5 o 6 miembros como se ha descrito anteriormente y es, preferentemente, un grupo heterocicliil(alquilo C₁-C₄) aromático de 5 o 6 miembros, más preferentemente un grupo heterocicliil(alquilo C₁-C₂) aromático de 5 o 6 miembros, incluso más preferentemente un grupo pirrolilmetilo, un grupo pirroetilo, un grupo imidazolilmetilo, un grupo imidazoliletilo, un grupo oxazolilmetilo, un grupo oxazoliletilo, un grupo tiazolilmetilo, un grupo tiazoliletilo, un grupo triazolilmetilo, un grupo triazoliletilo, un grupo piridilmetilo, o un grupo piridiletilo, y aún más preferentemente un grupo pirrolilmetilo, un grupo imidazolilmetilo, un grupo oxazolilmetilo, un grupo tiazolilmetilo, un grupo triazolilmetilo, o un grupo piridilmetilo.

El "grupo alquilo C₁-C₆" significa un grupo de cadena lineal o de cadena ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y puede ser, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo 1-propilo, un grupo 2-propilo, un grupo 1-butilo, un grupo 2-butilo, un grupo 2-metil-1-propilo, un grupo 2-metil-2-propilo, un grupo 1-pentilo, un grupo 2-pentilo, un grupo 3-pentilo, un grupo 3-metil-1-butilo, un grupo 2-metil-1-butilo, un grupo 2-metil-2-butilo, un grupo 3-metil-2-butilo, un grupo 2,2-dimetil-1-propilo, un grupo 1-hexilo, un grupo 2-hexilo, un grupo 3-hexilo, un grupo 2-metil-1-pentilo, un grupo 3-metil-1-pentilo, un grupo 2-etil-1-butilo, un grupo 2,2-dimetil-1-butilo, o un grupo 2,3-dimetil-1-butilo, preferentemente un grupo alquilo C₁-C₄, más preferentemente un grupo alquilo C₁-C₂, y lo más preferible un grupo metilo. Además, en el caso de uno de los grupos R², R^{8a} y R^{8b}, el grupo alquilo C₁-C₆ es preferentemente un grupo alquilo C₁-C₅, más preferentemente un grupo alquilo C₁-C₄, aún más preferentemente un grupo alquilo C₂-C₄, y lo más preferible un grupo etilo.

El grupo "halógeno(alquilo C₁-C₆)" significa el grupo alquilo C₁-C₆ que está sustituido con de 1 a 7 grupos halógeno iguales o diferentes como se describe a continuación y puede ser, por ejemplo, un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo diclorometilo, un grupo dibromometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2-bromoetilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo 2-yodoetilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo tricloroetilo, un grupo pentafluoroetilo, un grupo 3-fluoropropilo, un grupo 3,3,3-trifluoropropilo, un grupo 3-cloropropilo, un grupo 4-fluorobutilo, un grupo 4,4,4-trifluorobutilo, un grupo 5-fluoropentilo, un grupo 5,5,5-trifluoropentilo, un grupo 6-fluorohexilo, o un grupo 6,6,6-trifluorohexilo, preferentemente un grupo halógeno(alquilo C₁-C₄), más preferentemente un grupo halógeno(alquilo C₁-C₄) (en el que el grupo o grupos halógeno representan de 1 a 7 grupos seleccionados del grupo que consiste en un grupo flúor y un grupo cloro), incluso más preferentemente un grupo halógeno(alquilo C₁-C₂) (en el que el grupo o grupos halógeno representan de 1 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en un grupo flúor y un grupo cloro), aún más preferentemente un grupo trifluorometilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, o un grupo pentafluoroetilo, y lo más preferible un grupo trifluorometilo. Además, en el caso de uno de los grupos R², R^{8a} y R^{8b}, el grupo halógeno(alquilo C₁-C₆) es preferentemente un grupo halógeno(alquilo C₁-C₅), más preferentemente un grupo halógeno(alquilo C₁-C₄), incluso más preferentemente un grupo halógeno(alquilo C₁-C₄) (en el que el grupo o grupos halógeno representan de 1 a 7 grupos seleccionados del grupo que consiste en un grupo flúor y un grupo cloro), y aún más preferentemente un grupo halógeno(alquilo C₂-C₄) (en el que el grupo o grupos halógeno representan de 1 a 7 grupos seleccionados del grupo que consiste en un grupo flúor y un grupo cloro).

El grupo "alcoxi C₁-C₆", significa un grupo hidroxilo que está sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ como se ha descrito anteriormente y puede ser, por ejemplo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo 1-propoxi, un grupo 2-propoxi, un grupo 1-butoxi, un grupo 2-butoxi, un grupo 2-metil-1-propoxi, un grupo 2-metil-2-propoxi, un grupo 1-pentiloxi, un grupo 2-pentiloxi, un grupo 3-pentiloxi, un grupo 2-metil-2-butoxi, un grupo 3-metil-2-butoxi, un grupo 1-hexiloxi, un grupo 2-hexiloxi, un grupo 3-hexiloxi, un grupo 2-metil-1-pentiloxi, un grupo 3-metil-1-pentiloxi, un grupo 2-etil-1-butoxi, un grupo 2,2-dimetil-1-butoxi, o un grupo 2,3-dimetil-1-butoxi, preferentemente un grupo alcoxi C₁-C₄, más preferentemente un grupo alcoxi C₁-C₂, y lo más preferible un grupo metoxi. Además, en el caso de uno de los grupos R², el grupo alcoxi C₁-C₆ es preferentemente un grupo alcoxi C₁-C₅, más preferentemente un grupo alcoxi C₁-C₄, e incluso más preferentemente un grupo alcoxi C₂-C₄.

El "grupo halógeno" puede ser un grupo flúor, un grupo cloro, un grupo bromo, o un grupo yodo, preferentemente un grupo flúor, un grupo cloro, o un grupo bromo, más preferentemente un grupo flúor o un grupo cloro, y lo más preferentemente un grupo flúor.

El "grupo heterociclilo aromático de 9 o 10 miembros" significa un grupo heterociclilo aromático de 9 o 10 miembros que contiene de 1 a 4 átomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un grupo azufre, y puede ser por ejemplo, un grupo indolilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzotienilo, un grupo bencimidazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo bencisoxazolilo, un grupo benzotiazolilo, a bencisotiazolilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo quinoxalinilo, o un grupo quinazolinilo, preferentemente un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo quinoxalinilo, o un grupo quinazolinilo.

El "grupo hidroxil(alquilo C₁-C₆)" significa el grupo alquilo C₁-C₆ que está sustituido con un grupo hidroxilo y puede ser, por ejemplo, un grupo hidroximetilo, un grupo hidroxietilo, un grupo hidroxil(1-propilo), un grupo hidroxil(2-propilo), un grupo hidroxil(1-butilo), un grupo hidroxil(2-butilo); un grupo hidroxil(2-metil-1-propilo), un grupo hidroxil(2-metil-2-propilo), un grupo hidroxil(1-pentilo), o un grupo hidroxil(1-hexilo), preferentemente un grupo hidroxil(alquilo C₁-C₄), más preferentemente un grupo hidroxil(alquilo C₁-C₂), y lo más preferible un grupo hidroximetilo. Además, en el caso de uno de los grupos R², R^{8a} y R^{8b}, el grupo hidroxil(alquilo C₁-C₆) es preferentemente un grupo hidroxil(alquilo C₁-C₅), más preferentemente un grupo hidroxil(alquilo C₁-C₄), e incluso más preferentemente un grupo hidroxil(alquilo C₂-C₄).

El "grupo (alcoxi C₁-C₆)-(alquilo C₁-C₆)" significa el grupo alquilo C₁-C₆ que está sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₆ como se ha descrito anteriormente y puede ser, por ejemplo, un grupo metoximetilo, un grupo etoximetilo, un grupo propoximetilo, un grupo butoximetilo, un grupo pentiloximetilo, un grupo hexiloximetilo, un grupo metoxipropilo, un grupo metoxibutilo, un grupo metoxipentilo, o un grupo metoxihexilo, preferentemente un grupo (alcoxi C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₄), y más preferentemente un grupo (alcoxi C₁-C₂)-(alquilo C₁-C₂). Además, en el caso de uno de los grupos R², R^{8a} y R^{8b}, el grupo (alcoxi C₁-C₆)-(alquilo C₁-C₆) es preferentemente un grupo (alcoxi C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₅), más preferentemente un grupo (alcoxi C₁-C₂)-(alquilo C₁-C₄), e incluso más preferentemente un

grupo (alcoxi C₁-C₂)-(alquilo C₂-C₄).

El grupo "(cicloalquil C₃-C₈)-(alquilo C₁-C₆)" significa el grupo alquilo C₁-C₆ que está sustituido por un grupo cicloalquilo C₃-C₈ como se describe a continuación y puede ser, por ejemplo, un grupo ciclopropilmetilo, un grupo ciclobutilmetilo, un grupo ciclopentilmetilo, un grupo ciclohexilmetilo, un grupo cicloheptilmetilo, un grupo ciclooctilmetilo, un grupo ciclopropiletilo, un grupo ciclobutiletilo, un grupo ciclopentiletilo, un grupo ciclohexiletilo, un grupo ciclopropilpropilo, un grupo ciclobutilpropilo, un grupo ciclopentilpropilo, un grupo ciclohexilpropilo, un grupo ciclopropilbutilo, un grupo ciclobutilbutilo, un grupo ciclopentilbutilo, o un grupo ciclopropilhexilo, preferentemente un grupo (cicloalquil C₃-C₆)-(alquilo C₁-C₄), y más preferentemente un grupo (cicloalquil C₃-C₅)-(alquilo C₁-C₂). Además, en el caso de uno de los grupos R² y R^{8a}, el grupo (cicloalquil C₃-C₈)-(alquilo C₁-C₆) es preferentemente un grupo (cicloalquil C₃-C₆)-(alquilo C₁-C₅), más preferentemente un grupo (cicloalquil C₃-C₅)-(alquilo C₁-C₄), e incluso más preferentemente un grupo (cicloalquil C₃-C₄)-(alquilo C₂-C₄).

El "grupo cicloalquil C₃-C₈" significa un grupo alquilo cíclico que contiene de 3 a 8 átomos de carbono y puede ser, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, o un grupo ciclooctilo, preferentemente un grupo cicloalquilo C₃-C₆, más preferentemente un grupo cicloalquilo C₃-C₅, incluso más preferentemente un grupo cicloalquilo C₃-C₄, y lo más preferible un grupo ciclopropilo.

El "grupo alqueno C₂-C₆" significa un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, que puede tener uno o más dobles enlaces carbono-carbono y puede ser, por ejemplo, un grupo vinilo, un grupo 2-propenilo (un grupo alilo), un grupo 2-butenilo, un grupo 2-pentenilo, un grupo 3-metil-2-butenilo, un grupo 2-hexenilo, o un grupo 3-metil-2-pentenilo, preferentemente un grupo C₂-C₄ alqueno, y más preferentemente un grupo alqueno C₂-C₃. Además, en el caso de uno de los grupos R², R^{8a} y R^{8b}, el grupo alqueno C₂-C₆ es preferentemente un grupo alqueno C₂-C₅, y más preferentemente un grupo alqueno C₂-C₄.

El "grupo alquino C₂-C₆" significa un grupo alquino de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 6 átomos de carbono que puede tener uno o más triples enlaces carbono-carbono y puede ser, por ejemplo, un grupo etinilo, un grupo 1-propinilo, un grupo 2-propinilo, un grupo 1-butinilo, un grupo 2-butinilo, un grupo 1-pentinilo, un grupo 2-pentinilo, o un grupo 1-hexinilo, preferentemente un grupo C₂-C₄ alquino, y más preferentemente un grupo alquino C₂-C₃. Además, en el caso de uno de los grupos R², R^{8a} y R^{8b}, el grupo alquino C₂-C₆ es preferentemente un grupo alquino C₂-C₅, y más preferentemente un grupo alquino C₂-C₄.

El "grupo halógeno(alcoxi C₁-C₆)" significa el grupo alcoxi C₁-C₆ anteriormente descrito que está sustituido por de 1 a 7 grupos halógeno como se ha descrito anteriormente y puede ser, por ejemplo, un grupo fluorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo diclorometoxi, un grupo dibromometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo triclorometoxi, un grupo 2-fluoroetoxi, un grupo 2-bromoetoxi, un grupo 2'-cloroetoxi, un grupo 2-yodoetoxi, un grupo 2,2-difluoroetoxi, un grupo 2,2,2-trifluoroetoxi, un grupo tricloroetoxi, un grupo pentafluoroetoxi, un grupo 3-fluoropropoxi, un grupo 3,3,3-trifluoropropoxi, un grupo 3-cloropropoxi, un grupo 4-fluorobutoxi, un grupo 4,4,4-trifluorobutoxi, un grupo 5-fluoropentiloxi, un grupo 5,5,5-trifluoropentiloxi, un grupo 6-fluorohexiloxi, o un grupo 6,6,6-trifluorohexiloxi, preferentemente un grupo halógeno(alcoxi C₁-C₄), más preferentemente un grupo halógeno(alcoxi C₁-C₄) (en el que el grupo o grupos halógeno representan de 1 a 7 grupos seleccionados del grupo que consiste en un grupo flúor y un grupo cloro), incluso más preferentemente un grupo halógeno(alcoxi C₁-C₂) (en el que el grupo o grupos halógeno representan de 1 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en un grupo flúor y un grupo cloro), aún más preferentemente un grupo trifluorometoxi, un grupo 2,2,2-trifluoroetoxi, o un grupo pentafluoroetoxi, y lo más preferible un grupo trifluorometoxi. Además, en el caso de uno de los grupos R², el grupo halógeno(alcoxi C₁-C₆) es preferentemente un grupo halógeno(alcoxi C₁-C₅), más preferentemente un grupo halógeno(alcoxi C₁-C₄), incluso más preferentemente un grupo halógeno(alcoxi C₁-C₄) (en el que el grupo o grupos halógeno representan de 1 a 7 grupos seleccionados del grupo que consiste en un grupo flúor y un grupo cloro), y aún más preferentemente un grupo halógeno(alcoxi C₂-C₄) (en el que el grupo o grupos halógeno representan de 1 a 7 grupos seleccionados del grupo que consiste en un grupo flúor y un grupo cloro).

El "grupo alquiltio C₁-C₆" significa un grupo mercapto que está sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ como se ha descrito anteriormente y puede ser, por ejemplo, un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo 1-propiltio, un grupo 2-propiltio, un grupo 1-butiltio, un grupo 2-butiltio, un grupo 2-metil-1-propiltio, un grupo 2-metil-2-propiltio, un grupo 1-pentiltio, un grupo 2-pentiltio, un grupo 3-pentiltio, un grupo 2-metil-2-butiltio, un grupo 3-metil-2-butiltio, un grupo 1-hexiltio, un grupo 2-hexiltio, un grupo 3-hexiltio, un grupo 2-metil-1-pentiltio, un grupo 3-metil-1-pentiltio, un grupo 2-etil-1-butiltio, un grupo 2,2-dimetil-1-butiltio, o un grupo 2,3-dimetil-1-butiltio, preferentemente un grupo alquiltio C₁-C₄, más preferentemente un grupo alquiltio C₁-C₂, y lo más preferible un grupo metiltio. Además, en el caso de uno de los grupos R², el grupo alquiltio C₁-C₆ es preferentemente un grupo alquiltio C₁-C₅, más preferentemente un grupo alquiltio C₁-C₄, e incluso más preferentemente un grupo alquiltio C₂-C₄.

El "grupo alquisulfínico C₁-C₆" significa un grupo sulfínico (-SO-) que está sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ como se ha descrito anteriormente y puede ser, por ejemplo, un grupo metilsulfínico, un grupo etilsulfínico, un grupo 1-propilsulfínico, un grupo 2-propilsulfínico, un grupo 1-butilsulfínico, un grupo 2-butilsulfínico, un grupo 2-metil-1-propilsulfínico, un grupo 2-metil-2-propilsulfínico, un grupo 1-pentilsulfínico, un grupo 2-pentilsulfínico, un grupo 3-pentilsulfínico, un grupo 2-metil-2-butilsulfínico, un grupo 3-metil-2-butilsulfínico, un grupo 1-hexilsulfínico, un grupo 2-hexilsulfínico, un grupo 3-hexilsulfínico, un grupo 2-metil-1-pentilsulfínico, un grupo 3-metil-1-pentilsulfínico, un grupo

2-etil-1-butilsulfino, un grupo 2,2-dimetil-1-butil-sulfino, o un grupo 2,3-dimetil-1-butilsulfino, preferentemente un grupo alquisulfino C_1-C_4 , más preferentemente un grupo alquisulfino C_1-C_2 , y lo más preferible un grupo metilsulfino. Además, en el caso de uno de los grupos R^2 , el grupo alquisulfino C_1-C_6 es preferentemente un grupo alquisulfino C_1-C_5 , más preferentemente un grupo alquisulfino C_1-C_4 , e incluso más preferentemente un grupo alquisulfino C_2-C_4 .

El "grupo alquisulfino C_1-C_6 " significa un grupo sulfino ($-SO_2-$) que está sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 como se ha descrito anteriormente y puede ser, por ejemplo, un grupo metanosulfino, un grupo etanosulfino, un grupo 1-propanosulfino, un grupo 2-propanosulfino, un grupo 1-butanosulfino, un grupo 2-butanosulfino, un grupo 2-metil-1-propanosulfino, un grupo 2-metil-2-propanosulfino, un grupo 1-pentanosulfino, un grupo 2-pentanosulfino, un grupo 3-pentanosulfino, un grupo 2-metil-2-butanosulfino, un grupo 3-metil-2-butanosulfino, un grupo 1-hexanosulfino, un grupo 2-hexanosulfino, un grupo 3-hexanosulfino, un grupo 2-metil-1-pentanosulfino, un grupo 3-metil-1-pentanosulfino, un grupo 2- etil-1-butanosulfino, un grupo 2,2-dimetil-1-butanosulfino, o un grupo 2,3-dimetil-1,1-butanosulfino, preferentemente un grupo alquisulfino C_1-C_4 , más preferentemente un grupo alquisulfino C_1-C_2 , y lo más preferible un grupo metanosulfino. Además, en el caso de que uno de los grupos R^2 y R^{8a} , el grupo alquisulfino C_1-C_6 es preferentemente un grupo alquisulfino C_1-C_5 , más preferentemente un grupo alquisulfino C_1-C_4 , e incluso más preferentemente un grupo alquisulfino C_2-C_4 .

El "grupo alquilamino C_1-C_6 " significa un grupo amino que está sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 como se ha descrito anteriormente. y puede ser, por ejemplo, un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo 1-propilamino, un grupo 2-propilamino, un grupo 1-butilamino, un grupo 2-butilamino, un grupo 2-metil-1-propilamino, un grupo 2-metil-2-propilamino, un grupo 1-pentilamino, un grupo 2-pentilamino, un grupo 3-pentilamino, un grupo 1-hexilamino, un grupo 2-hexilamino, o un grupo 3-hexilamino, preferentemente un grupo alquilamino C_1-C_4 , más preferentemente un grupo alquilamino C_1-C_2 , y lo más preferible un grupo metilamino. Además, en el caso de uno de los grupos R^2 , el grupo alquilamino C_1-C_6 es preferentemente un grupo alquilamino C_1-C_5 , más preferentemente un grupo alquilamino C_1-C_4 , e incluso más preferentemente un grupo alquilamino C_2-C_4 .

El "grupo di(alquil C_1-C_6)amino" significa un grupo amino que está sustituido con dos grupos alquilo C_1-C_6 iguales o diferentes como se ha descrito anteriormente y puede ser, por ejemplo, un grupo dimetilamino, un grupo metiletilamino, un grupo metilpropilamino [por ejemplo, un grupo N-metil-N-(1-propil)amino, etc.], un grupo metilbutilamino [por ejemplo, y un grupo N-(1-butil)-N-metilamino, etc.], un grupo metilpentilamino, un grupo metilhexilamino, un grupo dietilamino, un grupo etilpropilamino [por ejemplo, un grupo N-etil-N-(1-propil)amino, etc.], un grupo etilbutilamino, un grupo dipropilamino, un grupo propilbutilamino, un grupo dibutilamino, un grupo dipentilamino, o un grupo dihexilamino, preferentemente un grupo di(alquil C_1-C_4)amino, más preferentemente un grupo di(alquil C_1-C_2)amino, y lo más preferible un grupo dimetilamino. Además, en el caso de uno de los grupos R^2 , el grupo di(alquil C_1-C_6)amino es preferentemente un grupo di(alquil C_1-C_5), más preferentemente un grupo di(alquil C_1-C_4)amino, e incluso más preferentemente un grupo di(alquil C_2-C_4).

El "grupo (alquil C_1-C_6) carbonilamino" significa un grupo amino que está sustituido con un grupo (alquil C_1-C_6) carbonilo como se describe a continuación y puede ser, por ejemplo, un grupo metilcarbonilamino, un grupo etilcarbonilamino, un grupo 1-propilcarbonilamino, un grupo 2-propilcarbonilamino, un grupo 1-butilcarbonilamino, un grupo 2-butilcarbonilamino, un grupo 2-metil-1-propilcarbonilamino, un grupo 2-metil-2-propilcarbonilamino, un grupo 1-pentilcarbonilamino, un grupo 2-pentilcarbonilamino, un grupo 3-pentilcarbonilamino, un grupo 2-metil-2-butilcarbonilamino, un grupo 3-metil-2-butilcarbonilamino, un grupo 1-hexilcarbonilamino, un grupo 2-hexilcarbonilamino, un grupo 3-hexilcarbonilamino, un grupo 2-metil-1-pentilcarbonilamino, un grupo 3-metil-1-pentilcarbonilamino, un grupo 2-etil-1-butil-carbonilamino, un grupo 2,2-dimetil-1-butilcarbonilamino, o un grupo 2,3-dimetil-1-butilcarbonilamino, preferentemente un grupo (alquil C_1-C_4)carbonilamino, más preferentemente un grupo (alquil C_1-C_2)carbonilamino, y lo más preferible un grupo metilcarbonilamino. Además, en el caso de uno de los grupos R^2 , el grupo (alquil C_1-C_6)carbonilamino es preferentemente un grupo (alquil C_1-C_5)carbonilamino, más preferentemente un grupo (alquil C_1-C_4)carbonilamino, e incluso más preferentemente un grupo (alquil C_2-C_4)carbonilamino.

El grupo "(alcoxi C_1-C_6)carbonilamino" significa un grupo amino que está sustituido con un grupo (alcoxi C_1-C_6) carbonilo como se describe a continuación y puede ser, por ejemplo, un grupo metoxicarbonilamino, un grupo etoxicarbonilamino, un grupo 1-propoxicarbonilamino, un grupo 2-propoxicarbonilamino, un grupo 1-butoxicarbonilamino, un grupo 2-butoxicarbonilamino, un grupo 2-metil-1-propoxicarbonilamino, un grupo 2-metil-2-propoxicarbonilamino, un grupo 1-pentiloxicarbonilamino, un grupo 2-pentiloxicarbonilamino, un grupo 3-pentiloxicarbonilamino, un grupo 2-metil-2-butoxicarbonilamino, un grupo 3-metil-2-butoxicarbonilamino, un grupo 1-hexiloxicarbonilamino, un grupo 2-hexiloxicarbonilamino, un grupo 3-hexiloxicarbonilamino, un grupo 2-metil-1-pentiloxicarbonilamino, un grupo 3-metil-1-pentiloxicarbonilamino, un grupo 2-etil-1-butoxicarbonilamino, un grupo 2,2-dimetil-1-butoxicarbonilamino, o un grupo 2,3-dimetil-1-butoxicarbonilamino, preferentemente un grupo (alcoxi C_1-C_4)carbonilamino, más preferentemente un grupo (alcoxi C_1-C_2)carbonilamino, y lo más preferible un grupo metoxicarbonilamino. Además, en el caso de uno de los grupos R^2 , el grupo (alcoxi C_1-C_6)carbonilamino es preferentemente un grupo (alcoxi C_1-C_5)carbonilamino, más preferentemente un grupo (alcoxi C_1-C_4)carbonilamino, e incluso más preferentemente un grupo (alcoxi C_2-C_4)carbonilamino.

El "grupo alquilsulfonilamino C₁-C₆" significa un grupo amino que está sustituido con un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆ como se ha descrito anteriormente y puede ser, por ejemplo, un grupo metanosulfonilamino, un grupo etanosulfonilamino, un grupo 1-propanosulfonilamino, un grupo 2-propanosulfonilamino, un grupo 1-butanosulfonilamino, un grupo 2-butanosulfonilamino, un grupo 2-metil-1-propanosulfonilamino, un grupo 2-metil-2-propanosulfonilamino, un grupo 1-pentanosulfonilamino, un grupo 2-pentanosulfonilamino, un grupo 3-pentanosulfonilamino, un grupo 2-metil-2-butanosulfonilamino, un grupo 3-metil-2-butanosulfonilamino, un grupo 1-hexanosulfonilamino, un grupo 2-hexanosulfonilamino, un grupo 3-hexanosulfonilamino, un grupo 2-metil-1-pentanosulfonilamino, un grupo 3-metil-1-pentanosulfonilamino, un grupo 2- etil-1-butanosulfonilamino, un grupo 2,2-dimetil-1-butanosulfonilamino, o un grupo 2,3-dimetil-1-butanosulfonilamino, preferentemente un grupo alquilsulfonilamino C₁-C₄, más preferentemente un grupo alquilsulfonilamino C₁-C₂, y lo más preferible un grupo metanosulfonilamino. Además, en el caso de uno de los grupos R², el grupo alquilsulfonilamino C₁-C₆ es preferentemente un grupo alquilsulfonilamino C₁-C₅, más preferentemente un grupo alquilsulfonilamino C₁-C₄, e incluso más preferentemente un grupo alquilsulfonilamino C₂-C₄.

El "grupo (alquil C₁-C₆)carbonilo" significa un grupo carbonilo que está sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ como se ha descrito anteriormente y puede ser, por ejemplo, un grupo metilcarbonilo (un grupo acetilo), un grupo etilcarbonilo, un grupo 1-propilcarbonilo, un grupo 2-propilcarbonilo, un grupo 1-butilcarbonilo, un grupo 2-butilcarbonilo, un grupo 2-metil-1-propil- carbonilo, un grupo 2-metil-2-propilcarbonilo, un grupo 1-pentilcarbonilo, un grupo 2-pentilcarbonilo, un grupo 3-pentilcarbonilo, un grupo 2-metil-2-butilcarbonilo, un grupo 3-metil-2-butilcarbonilo, un grupo 1-hexilcarbonilo, un grupo 2-hexilcarbonilo, un grupo 3-hexilcarbonilo, un grupo 2-metil-1-pentilcarbonilo, un grupo 3-metil-1-pentilcarbonilo, un grupo 2- etil-1-butilcarbonilo, un grupo 2,2-dimetil-1-butilcarbonilo, o un grupo 2,3-dimetil-1-butilcarbonilo, preferentemente un grupo (alquil C₁-C₄)carbonilo, más preferentemente un grupo (alquil C₁-C₂)carbonilo, y lo más preferible un grupo metilcarbonilo. Además, en el caso de que uno de los grupos R² y R^{8a}, el grupo (alquil C₁-C₆)carbonilo es preferentemente un grupo (alquil C₁-C₅)carbonilo, más preferentemente un grupo (alquil C₁-C₄)carbonilo, e incluso más preferentemente un grupo (alquil C₂-C₄)carbonilo.

El "grupo (alcoxi C₁-C₆)carbonilo" significa un grupo carbonilo que está sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₆ como se ha descrito anteriormente y puede ser, por ejemplo, un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo 1-propoxicarbonilo, un grupo 2-propoxicarbonilo, un grupo 1-butoxicarbonilo, un grupo 2-butoxicarbonilo, un grupo 2-metil-propoxicarbonilo, un grupo 2-metil-2-propoxicarbonilo, un grupo 1-pentiloxicarbonilo, un grupo 2-pentiloxicarbonilo, un grupo 3-pentiloxi- carbonilo, un grupo 2-metil-2-butoxicarbonilo, un grupo 3-metil-2-butoxicarbonilo, un grupo 1-hexiloxicarbonilo, un grupo 2-hexiloxicarbonilo, un grupo 3-hexiloxicarbonilo, un grupo 2-metil-1-pentiloxicarbonilo, un grupo 3-metil-1-pentiloxicarbonilo, un grupo 2-etil-1-butoxicarbonilo, un grupo 2,2-dimetil-1-butoxicarbonilo, o un grupo 2,3-dimetil-1-butoxicarbonilo, preferentemente un grupo (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, más preferentemente un grupo (alcoxi C₁-C₂)carbonilo, y lo más preferible un grupo metoxicarbonilo. Además, en el caso de uno de los grupos R², y R^{8a}, el grupo (alcoxi C₁-C₆)carbonilo es preferentemente un grupo (alcoxi C₁-C₅)carbonilo, más preferentemente un grupo (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, e incluso más preferentemente un grupo (alcoxi C₂-C₄)carbonilo.

El "(grupo alquilamino C₁-C₆)carbonilo" significa un grupo carbonilo que está sustituido con un grupo alquilamino C₁-C₆ como se ha descrito anteriormente y puede ser, por ejemplo, un grupo metilaminocarbonilo, un grupo etilaminocarbonilo, un grupo 1-propilaminocarbonilo, un grupo 2-propilaminocarbonilo, un grupo 1-butilaminocarbonilo, un grupo 2-butilaminocarbonilo, un grupo 2-metil-1-propilaminocarbonilo, un grupo 2-metil-2-propilaminocarbonilo, un grupo 1-pentilaminocarbonilo, un grupo 2-pentilaminocarbonilo, un grupo 3-pentilaminocarbonilo, un grupo 1-hexilaminocarbonilo, un grupo 2-hexilaminocarbonilo, o un grupo 3-hexilaminocarbonilo, preferentemente un grupo (alquilamino C₁-C₄)carbonilo, más preferentemente un grupo (alquilamino C₁-C₂)carbonilo, y lo más preferible un grupo metilaminocarbonilo. Además, en el caso de que uno de los grupos R² y R^{8a}, el grupo (alquilamino C₁-C₆)carbonilo es preferentemente un grupo (alquilamino C₁-C₅) carbonilo, más preferentemente un grupo (alquilamino C₁-C₄)carbonilo, e incluso más preferentemente un grupo (alquilamino C₂-C₄)carbonilo.

El grupo "di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo" significa un grupo carbonilo que está sustituido con un grupo di(alquil C₁-C₆)amino como se ha descrito anteriormente y puede ser, por ejemplo, un grupo dimetilaminocarbonilo, un grupo metiletilaminocarbonilo, un grupo metilpropilaminocarbonilo [por ejemplo, un grupo N-metil-N-(1-propil)aminocarbonilo, etc.], un grupo metilbutilaminocarbonilo [por ejemplo, un grupo N-(1-butil)-N-metilaminocarbonilo, etc.], un grupo metilpentilaminocarbonilo, un grupo metilhexilaminocarbonilo, un grupo dietilaminocarbonilo, un grupo etilpropilaminocarbonilo [por ejemplo, un grupo N-etil-N-(1-propil)aminocarbonilo, etc.], un grupo etilbutilaminocarbonilo, un grupo dipropilaminocarbonilo, un grupo propilbutilaminocarbonilo, un grupo dibutilaminocarbonilo, un grupo dipentilaminocarbonilo, o un grupo dihexilaminocarbonilo, preferentemente un grupo di(alquil C₁-C₄)aminocarbonilo, más preferentemente un grupo di(alquil C₁-C₂)aminocarbonilo, y lo más preferible un grupo dimetilaminocarbonilo. Además, en el caso de que uno de los grupos R² y R^{8a}, el grupo di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo es preferentemente un grupo di(alquil C₁-C₅)aminocarbonilo, más preferentemente un grupo di(alquil C₁-C₄)aminocarbonilo, e incluso más preferentemente un grupo di(alquil C₂-C₄)aminocarbonilo.

El grupo "(alquilamino C₁-C₆)sulfonilo" significa un grupo sulfonilo (-SO₂-) que está sustituido con un grupo alquilamino C₁-C₆ como se ha descrito anteriormente y puede ser, por ejemplo, un grupo (metilamino)sulfonilo, un grupo (etilamino)sulfonilo, un grupo (1-propilamino)sulfonilo, un grupo (2-propilamino)sulfonilo, un grupo (1-butilamino)sulfonilo, un grupo (2-butilamino)sulfonilo, un grupo (2-metil-1-propilamino)sulfonilo, un grupo

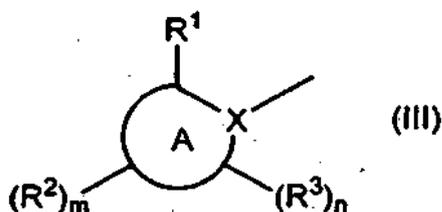
5 (2-metil-2-propilamino)sulfonilo, un grupo (1-pentilamino)sulfonilo, un grupo (2-pentilamino)sulfonilo, un grupo (3-pentilamino)sulfonilo, un grupo (1-hexilamino)sulfonilo, un grupo (2-hexilamino)sulfonilo, o un grupo (3-hexilamino)sulfonilo, preferentemente un grupo (alquilamino C₁-C₄)sulfonilo, más preferentemente un grupo (alquilamino C₁-C₂)sulfonilo, y lo más preferible un grupo (metilamino)sulfonilo. Además, en el caso de que uno de los grupos R² y R^{8a}, el grupo (alquilamino C₁-C₆)sulfonilo es preferentemente un grupo (alquilamino C₁-C₅)sulfonilo, más preferentemente un grupo (alquilamino C₁-C₄)sulfonilo, e incluso más preferentemente un grupo (alquilamino C₂-C₄)sulfonilo.

10 El grupo "di(alquil C₁-C₆)aminosulfonilo" significa un grupo sulfonilo (-SO₂-) que está sustituido con un grupo di(alquil C₁-C₆)amino como se ha descrito anteriormente y puede ser, por ejemplo, un grupo (dimetilamino)sulfonilo, un grupo (metiletilamino)sulfonilo, un grupo (metilpropilamino)sulfonilo [por ejemplo, un grupo N-metil-N-(1-propil)amino]sulfonilo, etc.], un grupo (metilbutilamino)sulfonilo [por ejemplo, un grupo N-(1-butil)-N-metilamino]sulfonilo, etc.], un grupo (metilpentilamino)sulfonilo, un grupo (metilhexilamino)sulfonilo, un grupo (dietilamino)sulfonilo, un grupo (etilpropilamino)sulfonilo [por ejemplo, un grupo N-etil-N-(1-propil)amino]sulfonilo, etc.], un grupo (etilbutilamino)sulfonilo, un grupo (dipropilamino)sulfonilo, un grupo (propilbutilamino)sulfonilo, un grupo (dibutilamino)sulfonilo, un grupo (dipentilamino)sulfonilo, o un grupo (dihexilamino)sulfonilo, preferentemente un grupo di(alquil C₁-C₄)aminosulfonilo, más preferentemente un grupo di(alquil C₁-C₂)aminosulfonilo, y lo más preferible un grupo (dimetilamino)sulfonilo. Además, en el caso de que uno de los grupos R² y R^{8a}, el grupo di(alquil C₁-C₆)aminosulfonilo es preferentemente un grupo di(alquil C₁-C₅)aminosulfonilo, más preferentemente un grupo di(alquil C₁-C₄)aminosulfonilo, e incluso más preferentemente un grupo di(alquil C₂-C₄)aminosulfonilo.

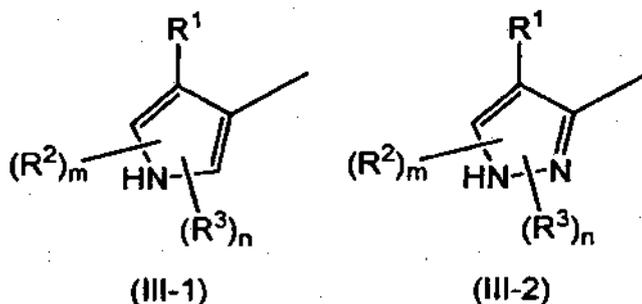
15 Los símbolos "m" y "n" indican el número de grupos R² y el número de grupos R³, respectivamente. El símbolo "m" representa 0, 1, 2, o 3, preferentemente 0, 1, o 2, más preferentemente 1 o 2, y lo más preferente 1. El símbolo "n" representa 0 o 1. Preferentemente, cuando m es 1 o 2, n es 0, y cuando m es 0, n es 1. Cuando m es 3, n es 0.

25 X es un átomo que forma A. X representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, y preferentemente representa un átomo de carbono.

En la fórmula general (I), el grupo representado por la siguiente fórmula (III)

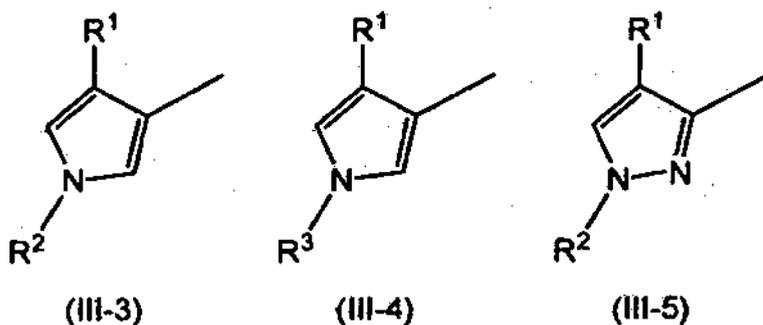


es preferentemente un grupo representado por la siguiente fórmula (III-1) o (III-2),



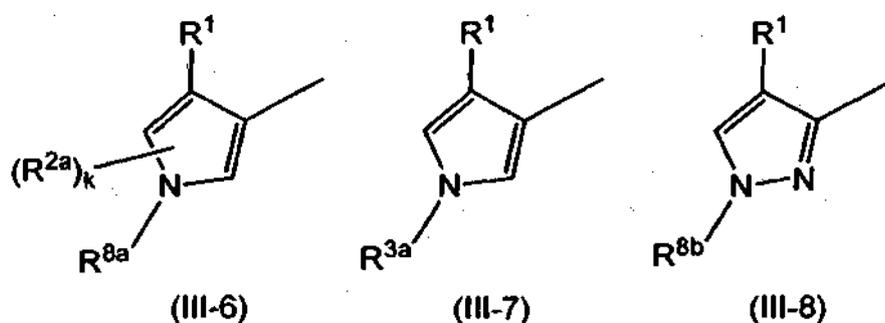
30

más preferentemente un grupo representado por la siguiente fórmula (III-3), (III-4), o (III-5),



incluso más preferentemente un grupo representado por la fórmula (III-3) o (III-4), y lo más preferentemente un grupo representado por la fórmula (III-3).

5 Además, en la fórmula general (I), el grupo representado por la fórmula (III) anteriormente descrita es, preferentemente, un grupo representado por la siguiente fórmula (III-6), (III-7), o (III-8),



más preferentemente un grupo representado por la fórmula (III-6) o (III-7), y lo más preferentemente un grupo representado por la fórmula (III-6).

10 El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención tiene un grupo ácido, y se puede combinar con una base para formar sales. Dichas sales también están incluidas en la presente invención. Los ejemplos de dichas sales pueden incluir sales metálicas, sales de amina inorgánicas, sales de amina orgánicas, y sales de aminoácidos. Los ejemplos de dichas sales metálicas pueden incluir sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, sales de potasio, o sales de litio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio o sales de magnesio; sales de aluminio; sales de hierro; sales de cinc; sales de cobre; sales de níquel; y sales de cobalto. Los
15 ejemplos de dichas sales de aminas inorgánicas pueden ser sales de amonio. Los ejemplos de dichas sales de aminas orgánicas pueden incluir sales de morfolina, sales de glucosamina, sales de etilendiamina, sales de guanidina, sales de dietilamina, sales de trietilamina, sales de dicitohexilamina, sales de dietanolamina, sales de piperazina, sales de tetrametilamonio. Los ejemplos de dichas sales de aminoácido pueden incluir sales de glicina, sales de lisina, sales de arginina, sales de ornitina, sales de ácido glutámico, y sales de ácido aspártico.

20 Cuando el compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención tiene un grupo básico, se puede combinar con un ácido para formar sales. Dichas sales también están incluidas en la presente invención. Los ejemplos de dichas sales pueden incluir sales de ácido inorgánico, sales orgánicas ácidas, y sales de ácido sulfónico. Los ejemplos de dichas sales de ácido inorgánico incluyen clorhidrato, bromhidrato, sulfato, nitrato, y fosfato. Los ejemplos de dichas sales de ácido orgánico incluyen acetato, oxalato, malonato, fumarato, maleato, ftalato y trifluoroacetato. Los
25 ejemplos de dichas sales de ácido sulfónico pueden incluir metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, 2,4-dimetilbencenosulfonato, 2,4,6-trimetilbencenosulfonato, 4-etilbencenosulfonato, y naftalenosulfonato.

El compuesto representado mediante la fórmula general (I) de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo puede formar un hidrato o un solvato. Dichos hidratos, solvatos, y mezclas de los mismos también están incluidas en la presente invención.

30 Cuando el compuesto representado mediante la fórmula general (I) de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo tienen al menos un centro asimétrico, un doble enlace carbono-carbono, y similares, pueden existir isómeros ópticos (incluyendo enantiómeros y diastereoisómeros) o isómeros geométricos. Dichos isómeros y las mezclas de los mismos se representan mediante una fórmula única tal como una fórmula (I). La presente invención también incluye dichos isómeros, y sus mezclas, que se mezclan en cualquier relación dada
35 (incluyendo un racemato).

El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo pueden formar compuestos isotópicos en los que uno o más átomos constituyentes se han sustituido por

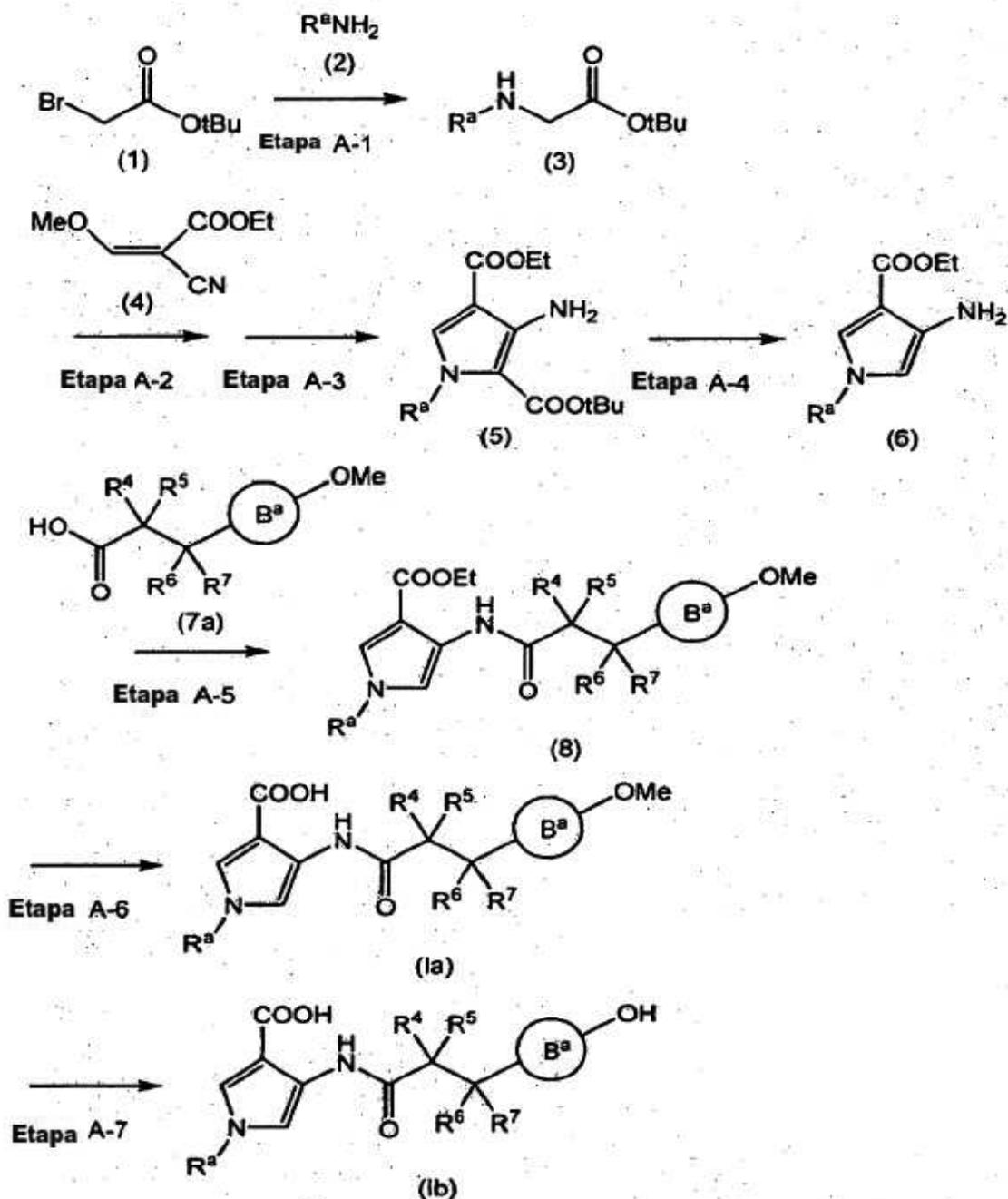
átomos isotópicos en una relación no natural. Dichos átomos isotópicos pueden ser átomos radiactivos o no radiactivos. Los ejemplos de dichos átomos isotópicos incluyen deuterio (^2H ; D), tritio (^3H ; T), carbono 14 (^{14}C), y yodo 125 (^{125}I). Se puede utilizar un compuesto marcado con átomos isotópicos radiactivos como agente para el tratamiento o profilaxis de enfermedades, un reactivo utilizado en investigación (por ejemplo, un reactivo utilizado para ensayo), un agente diagnóstico (por ejemplo, un agente para el diagnóstico por imagen), o similares. La presente invención también incluye un compuesto isotópico radiactivo o no radiactivo.

5

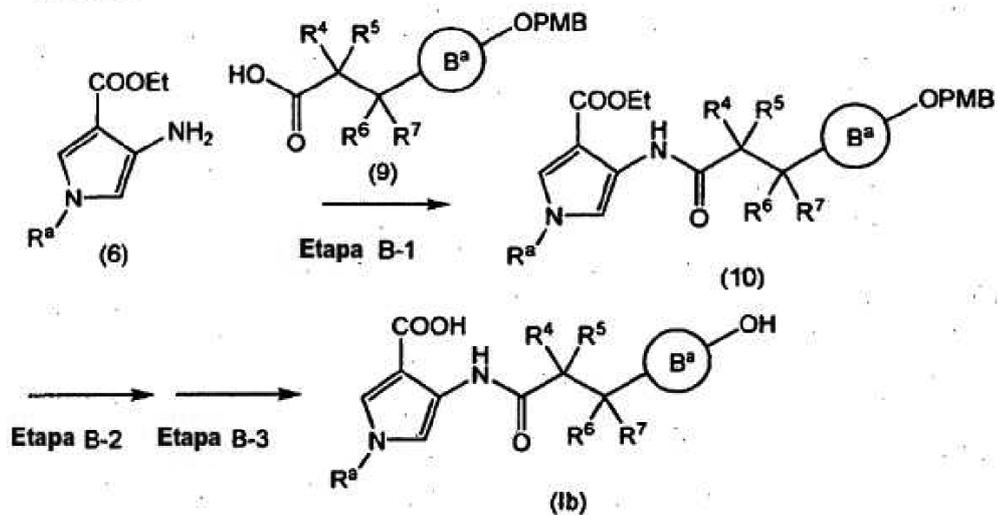
El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención se puede producir de acuerdo con los siguientes procedimientos, del procedimiento A al procedimiento T. A partir de ahora en el presente documento, el compuesto representado mediante la fórmula general (I) también se denomina algunas veces como el compuesto (I). Lo mismo se aplica a los casos de utilizar otras fórmulas.

10

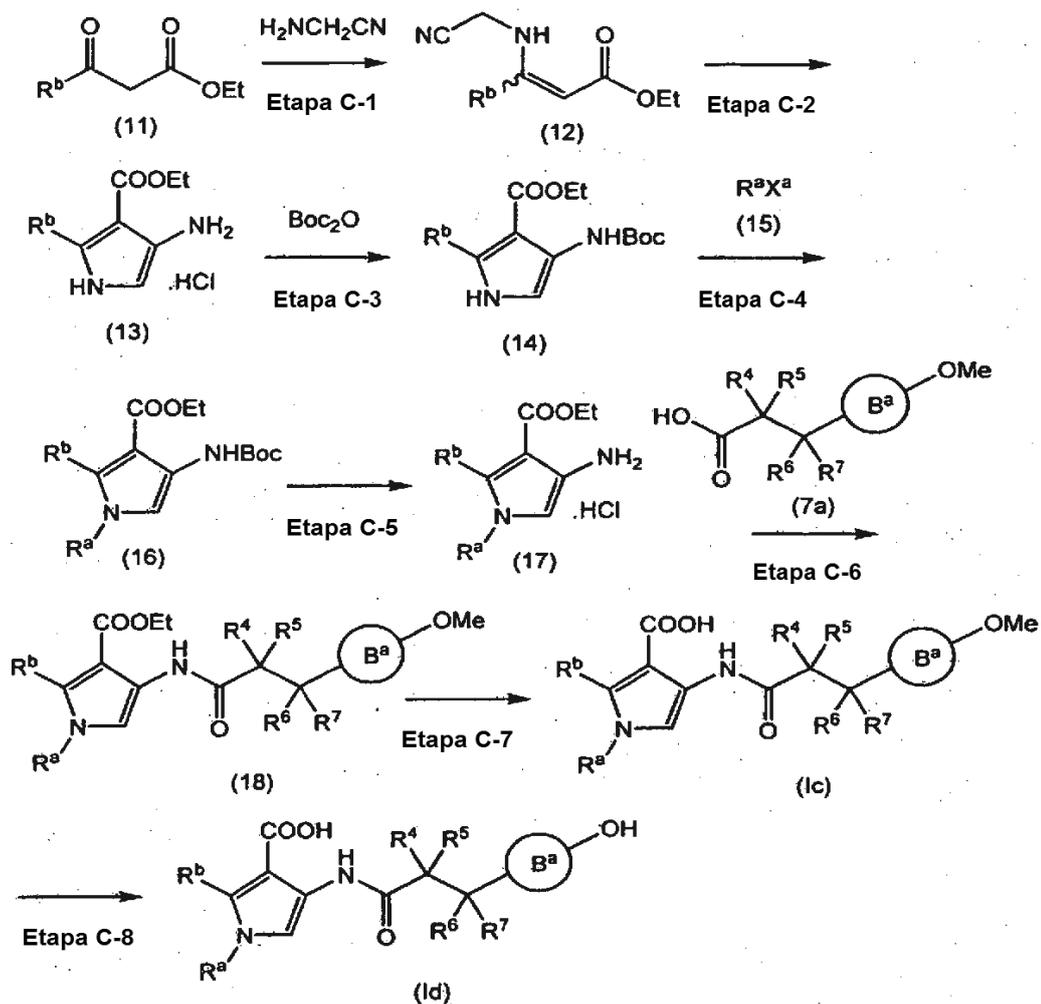
Procedimiento A



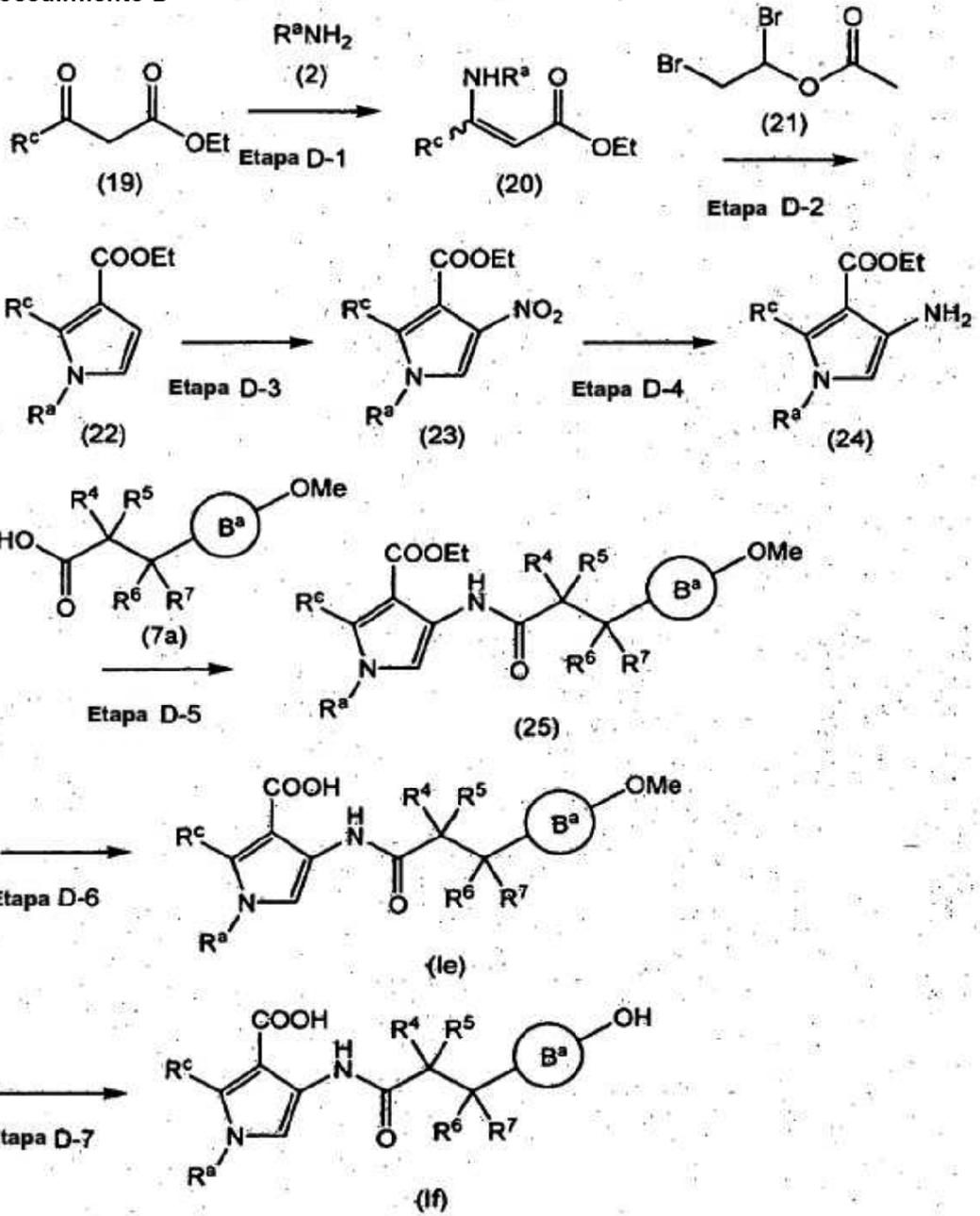
Procedimiento B



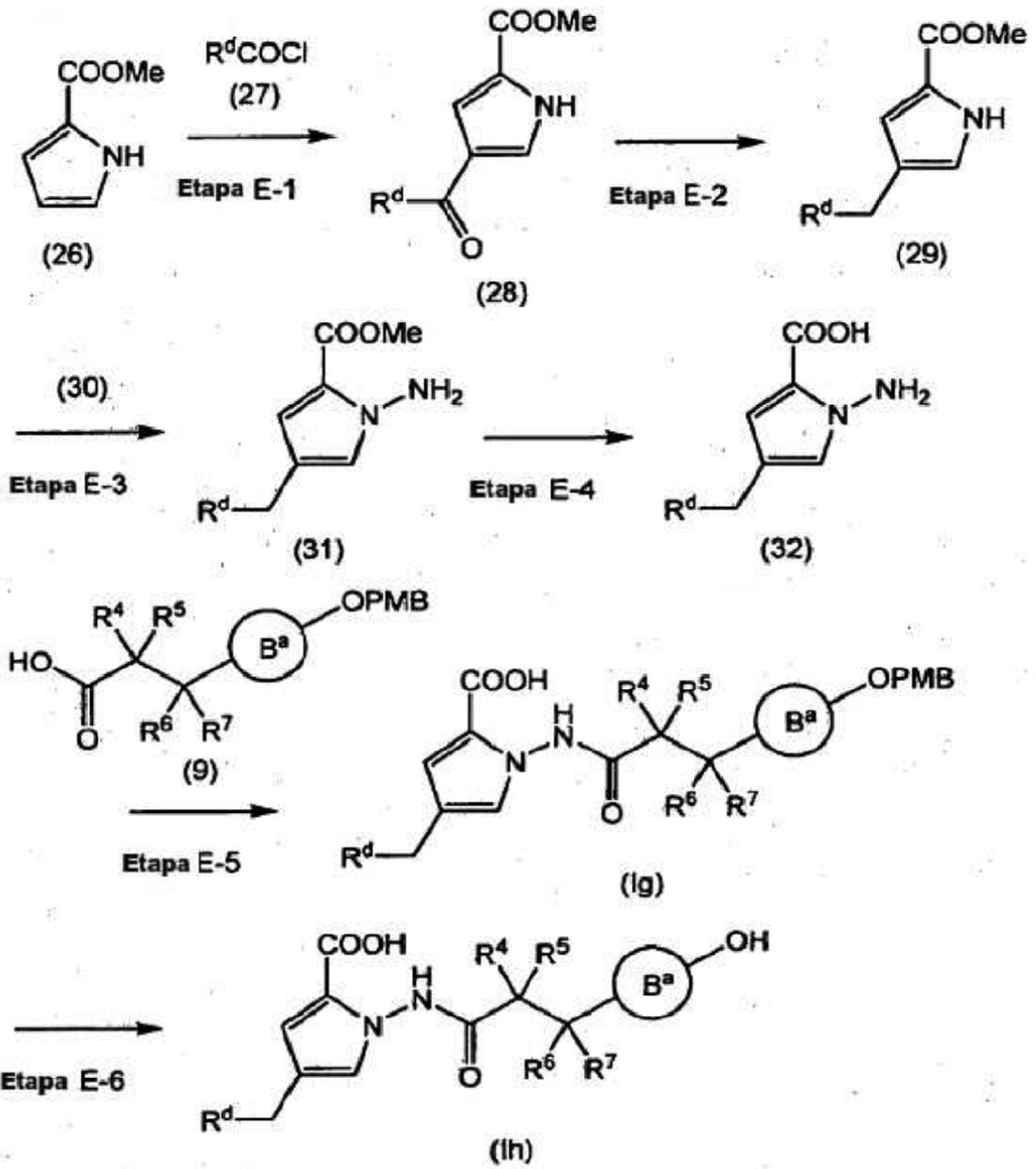
Procedimiento C



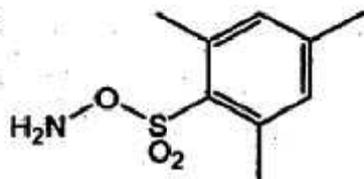
Procedimiento D



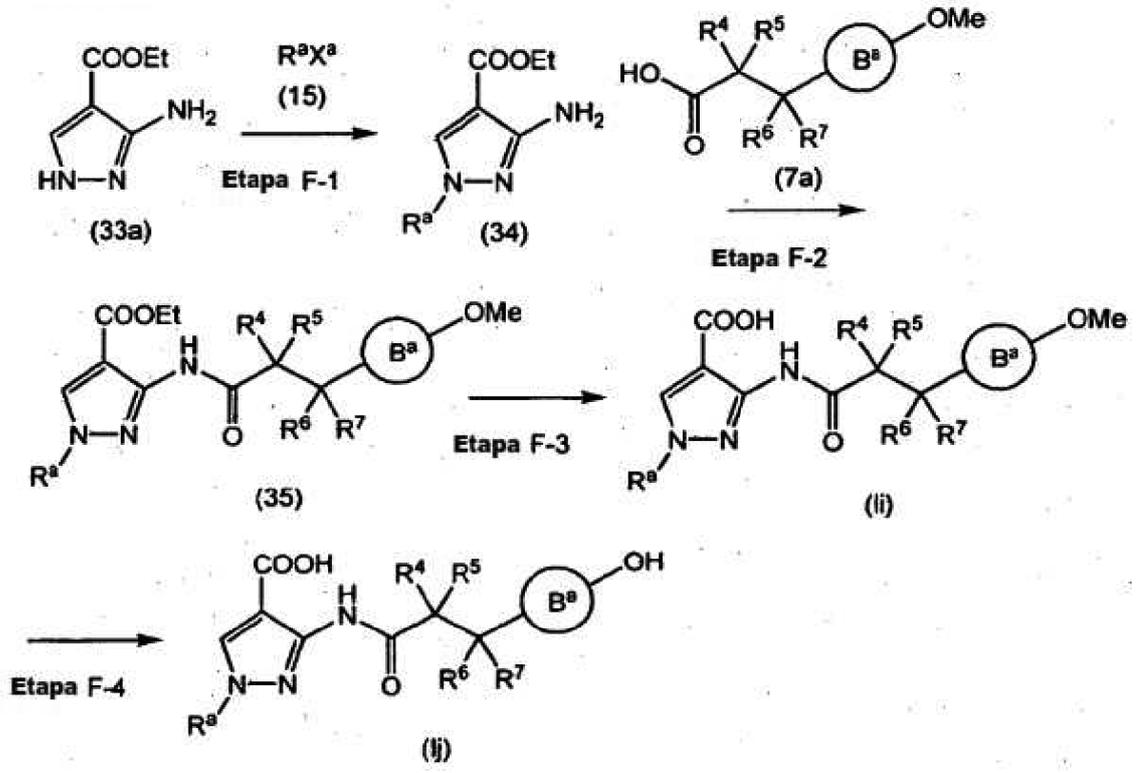
Procedimiento E



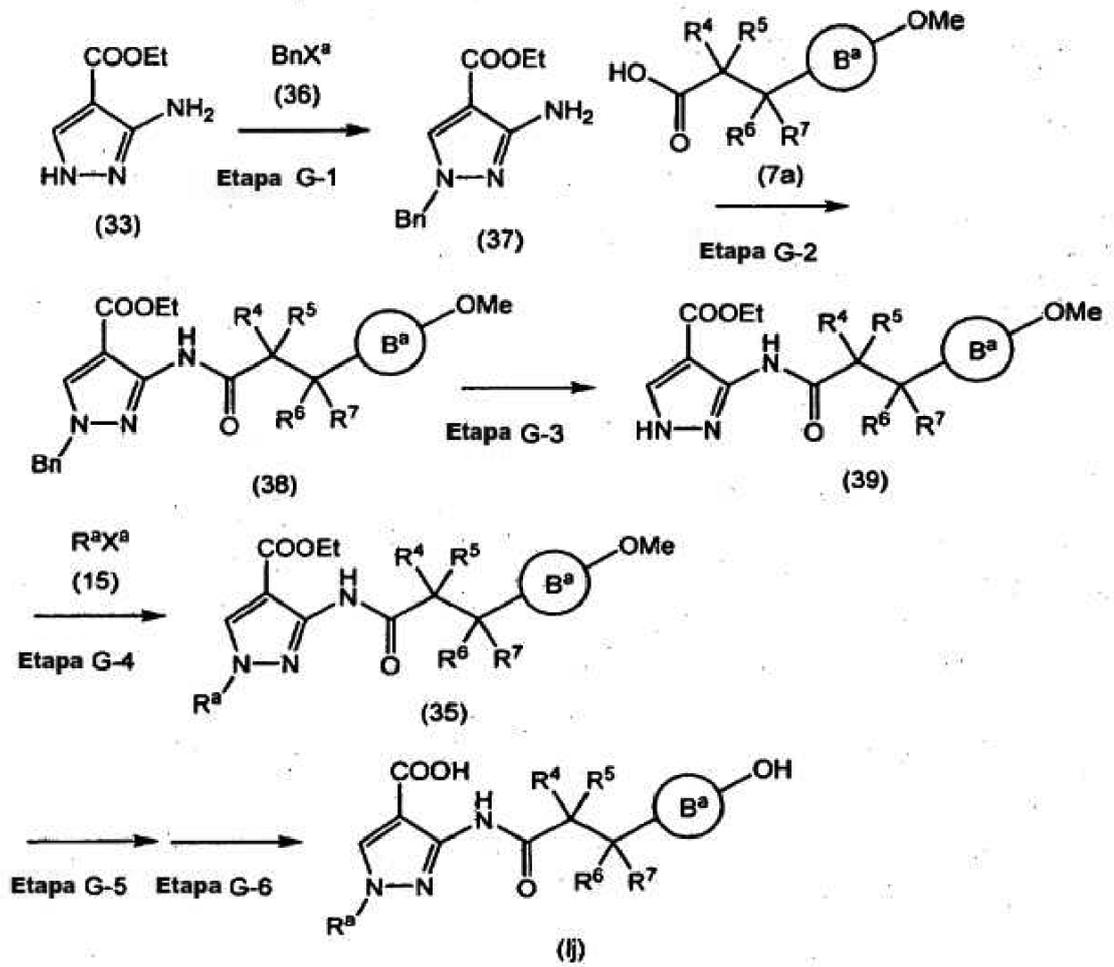
(30):



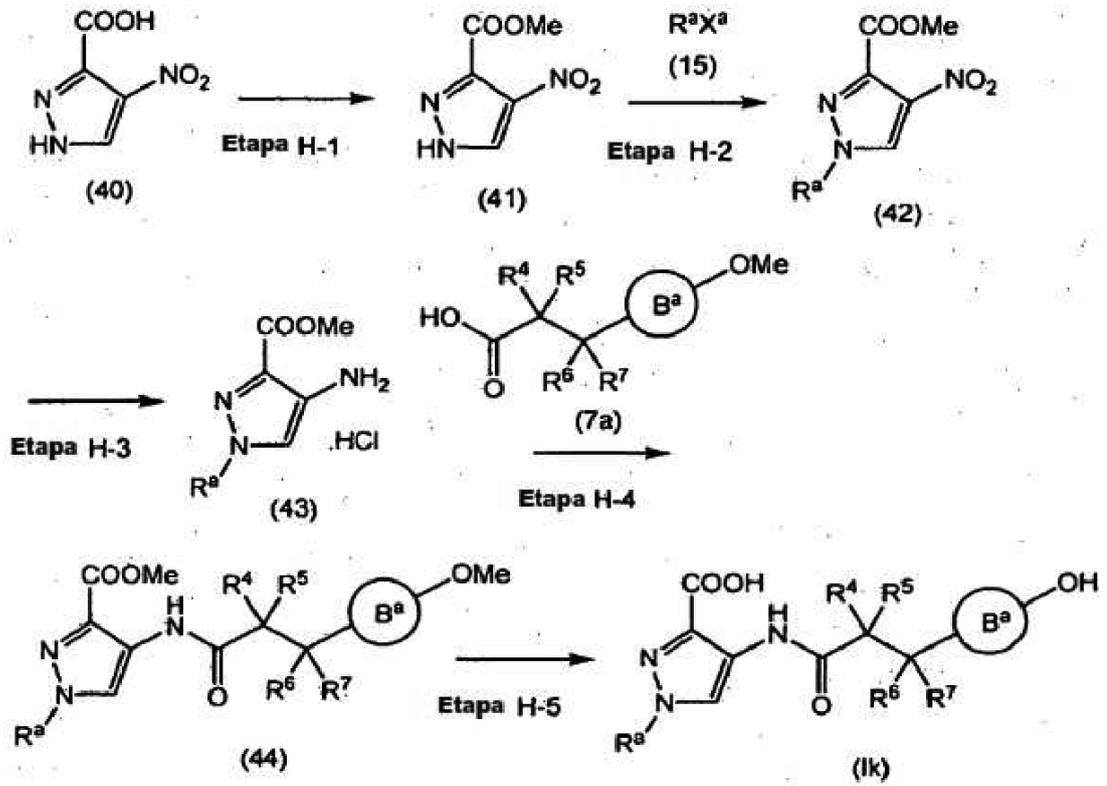
Procedimiento F



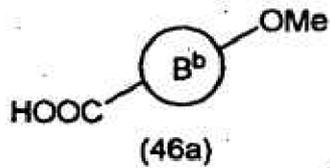
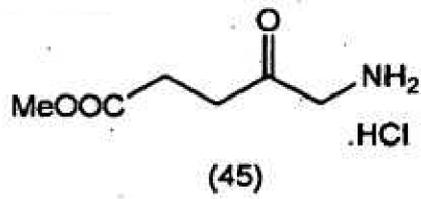
Procedimiento G



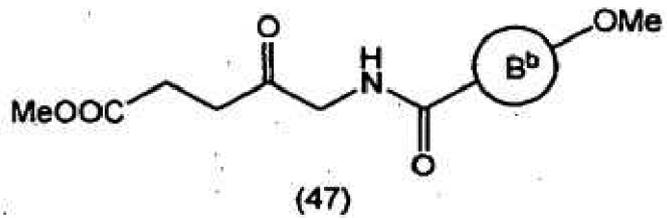
Procedimiento H



Procedimiento I



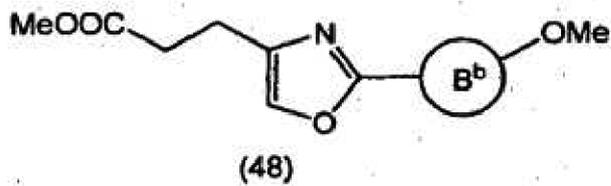
Etapa I-1



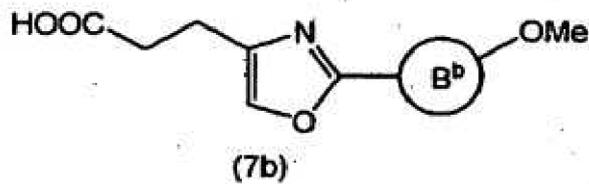
Reactivo de Burgess



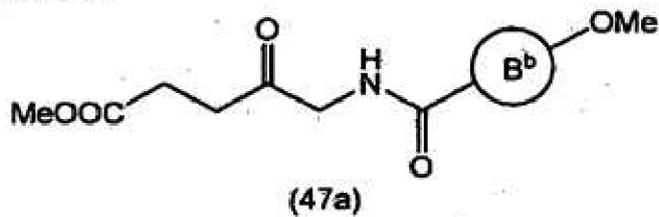
Etapa I-2



Etapa I-3



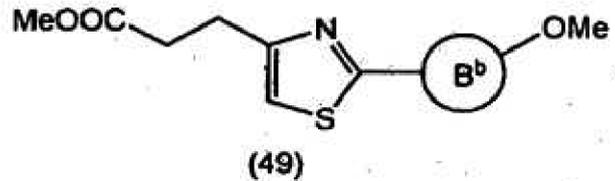
Procedimiento J



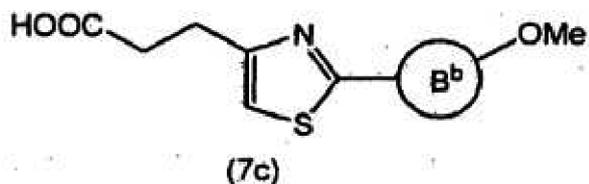
Reactivo de Lawesson



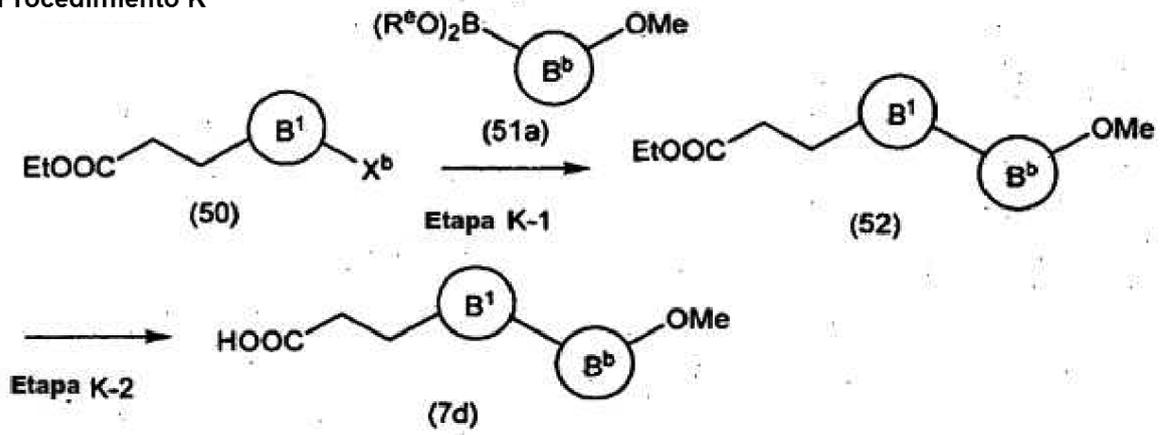
Etapa J-1



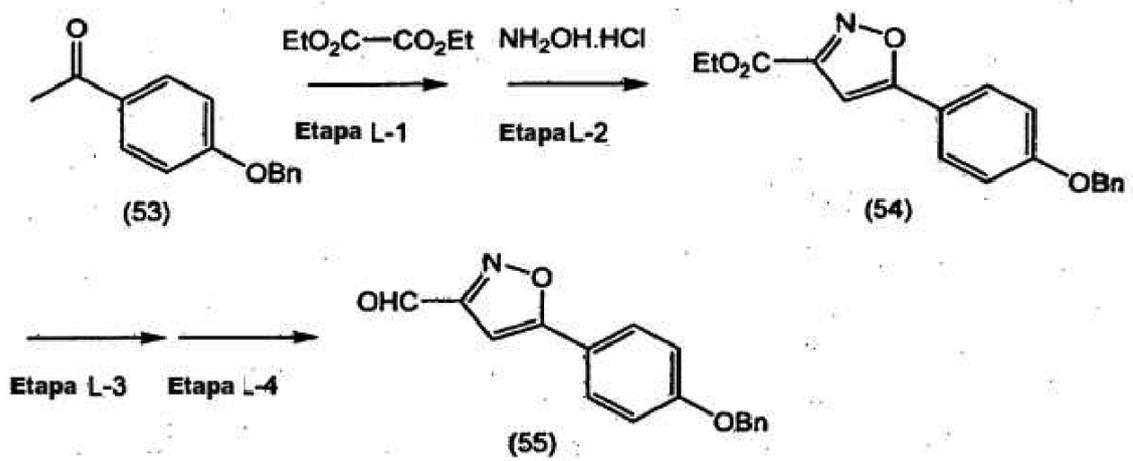
Etapa J-2



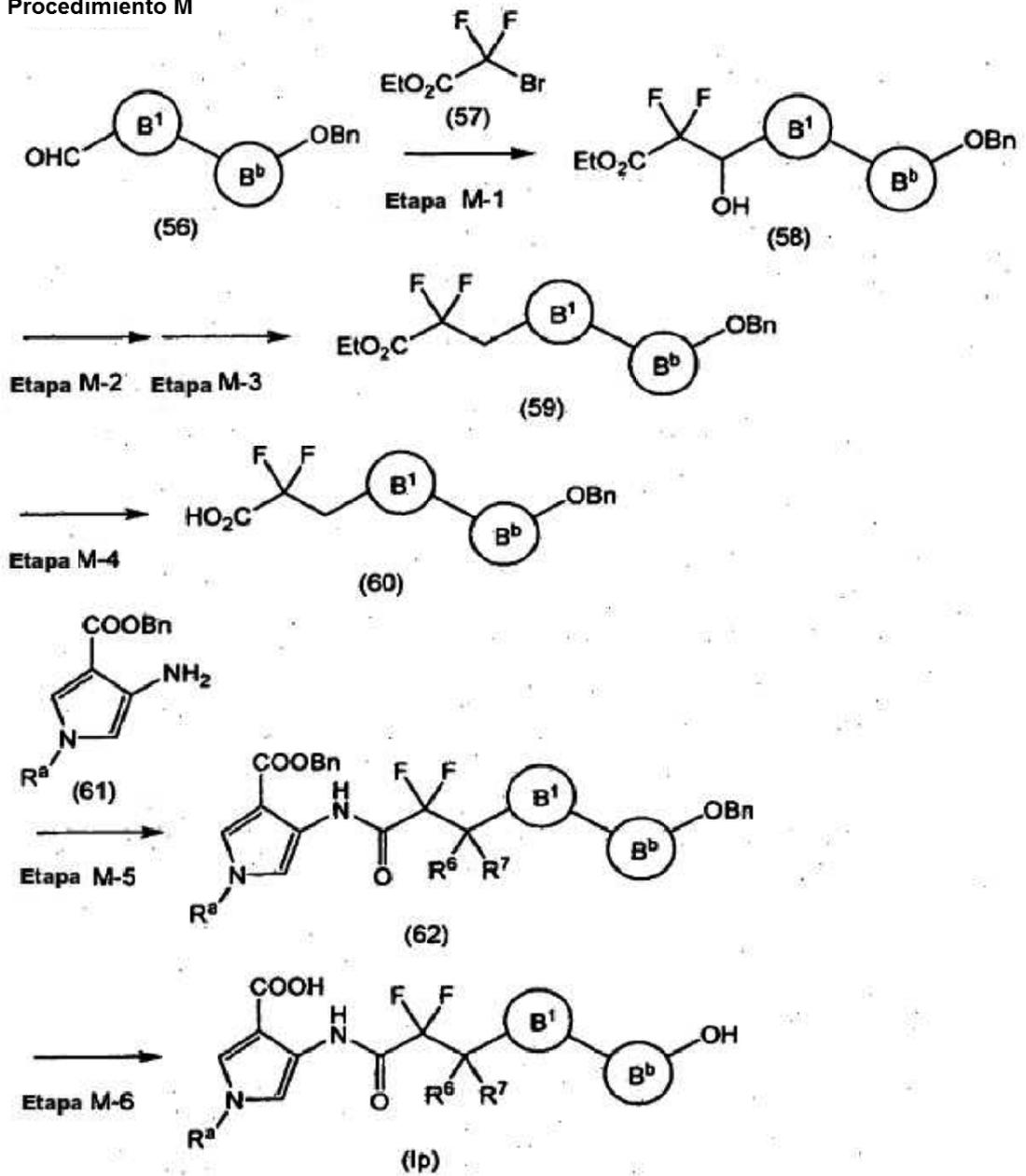
Procedimiento K



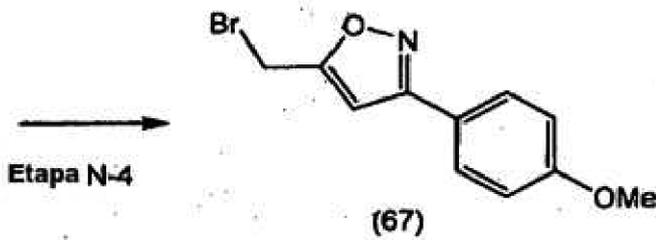
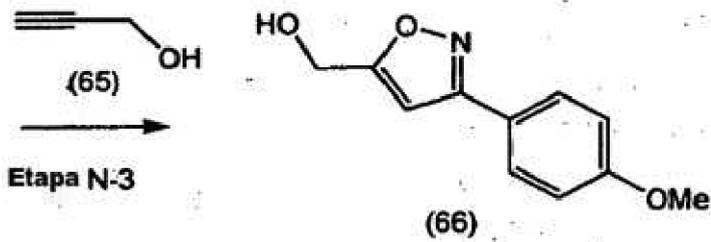
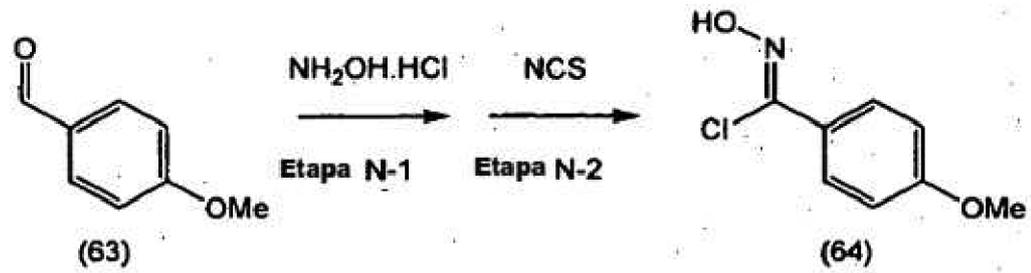
Procedimiento L



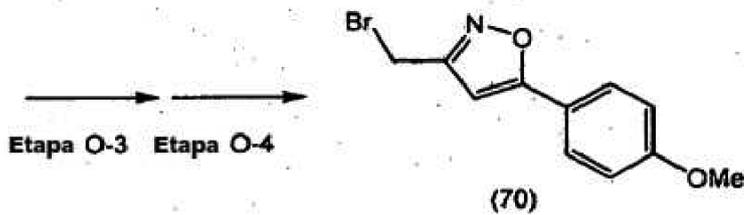
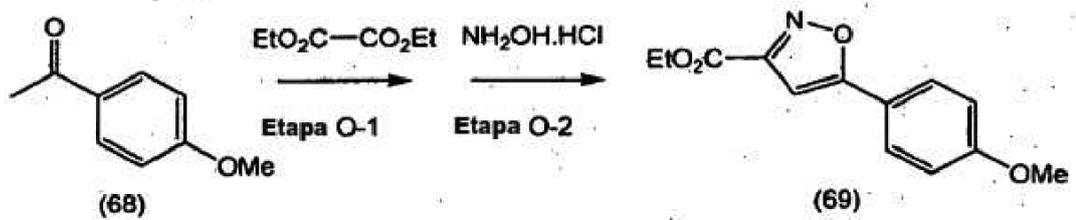
Procedimiento M



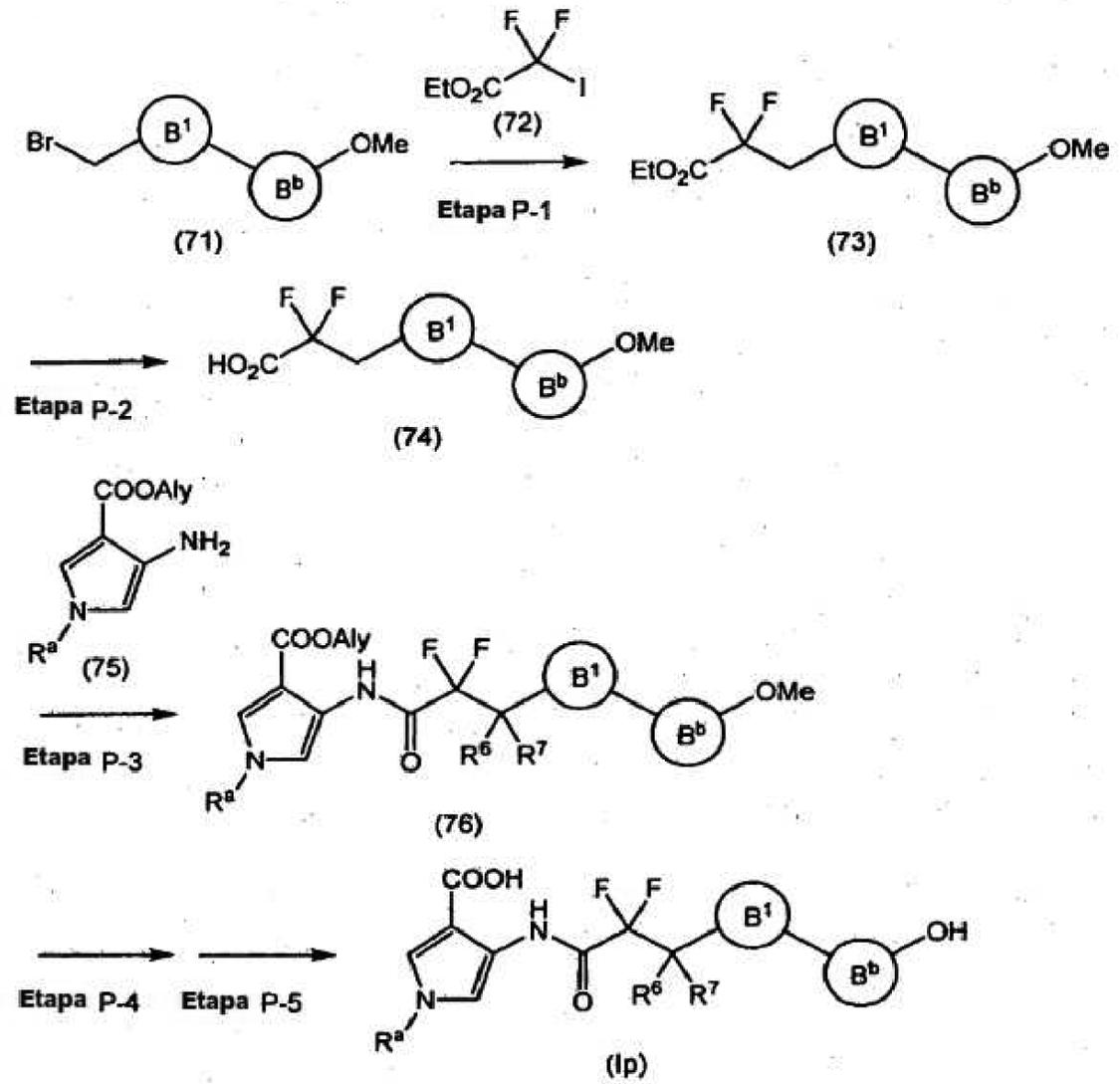
Procedimiento N



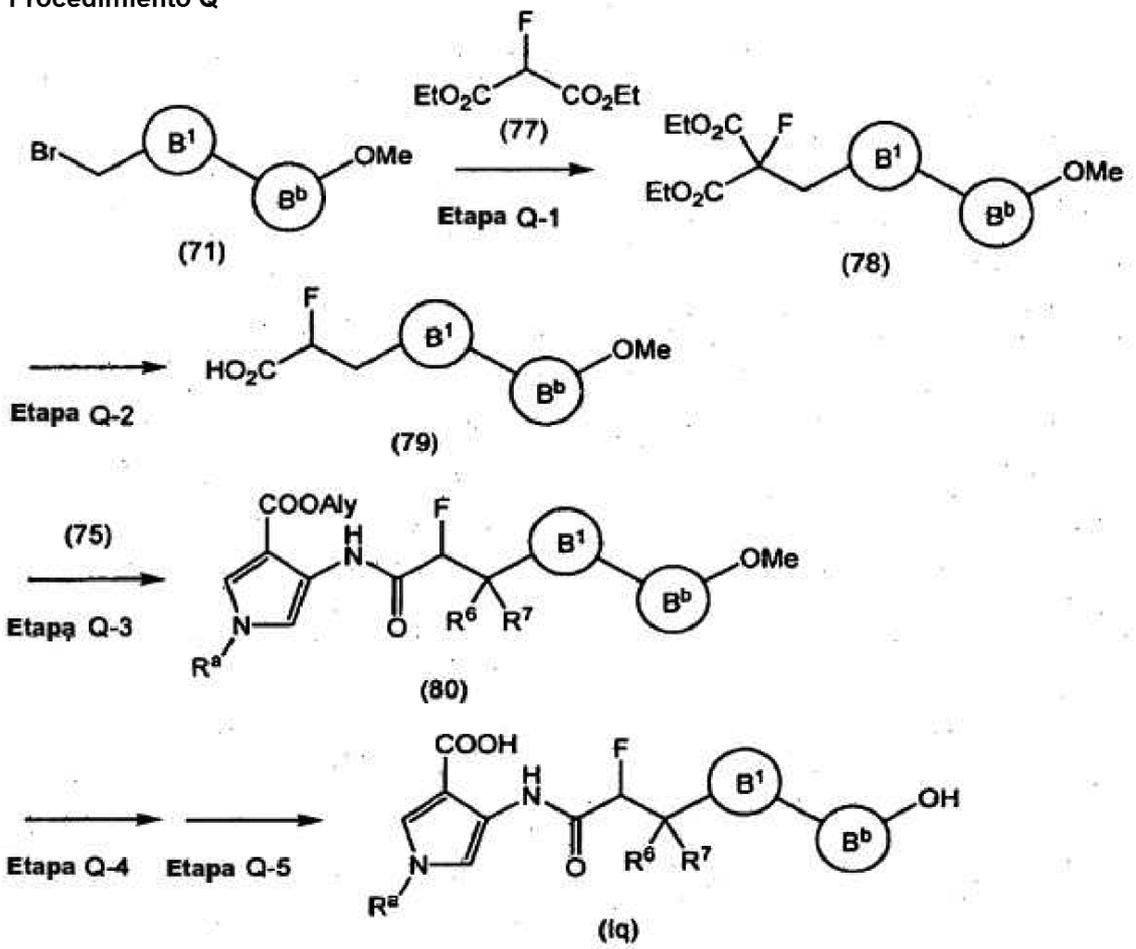
Procedimiento O



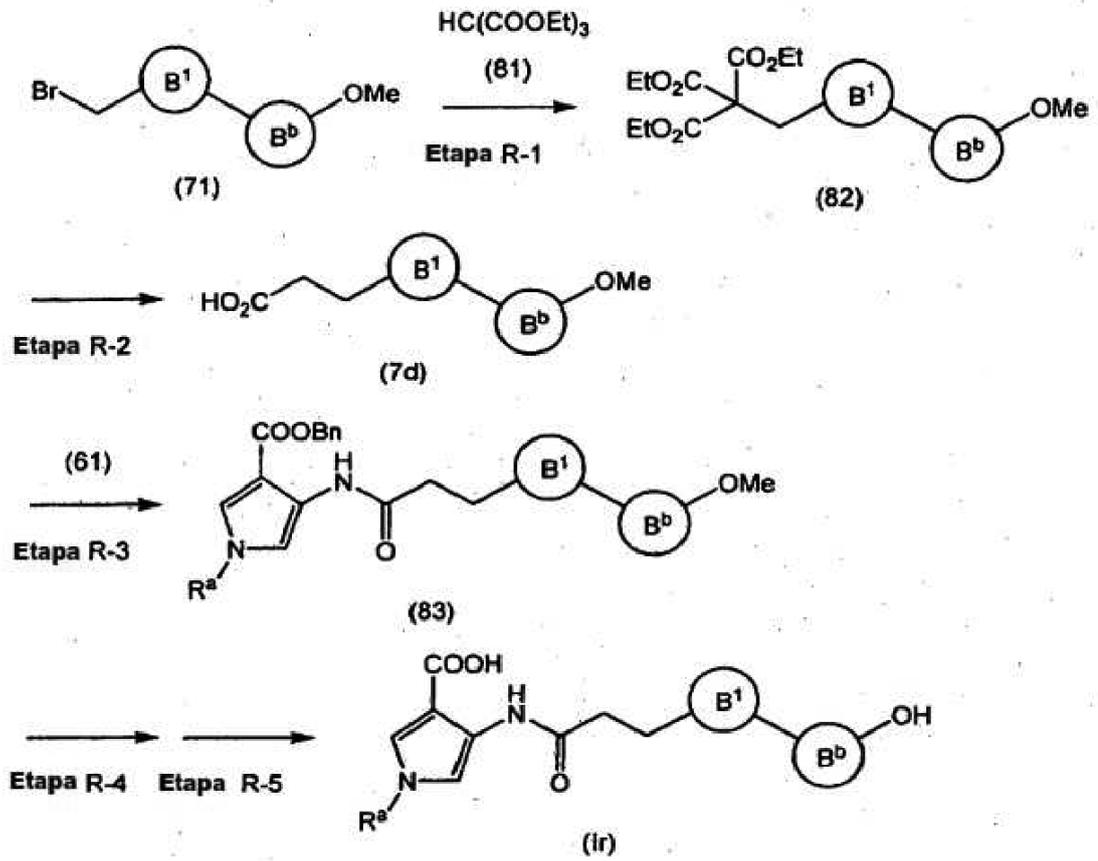
Procedimiento P



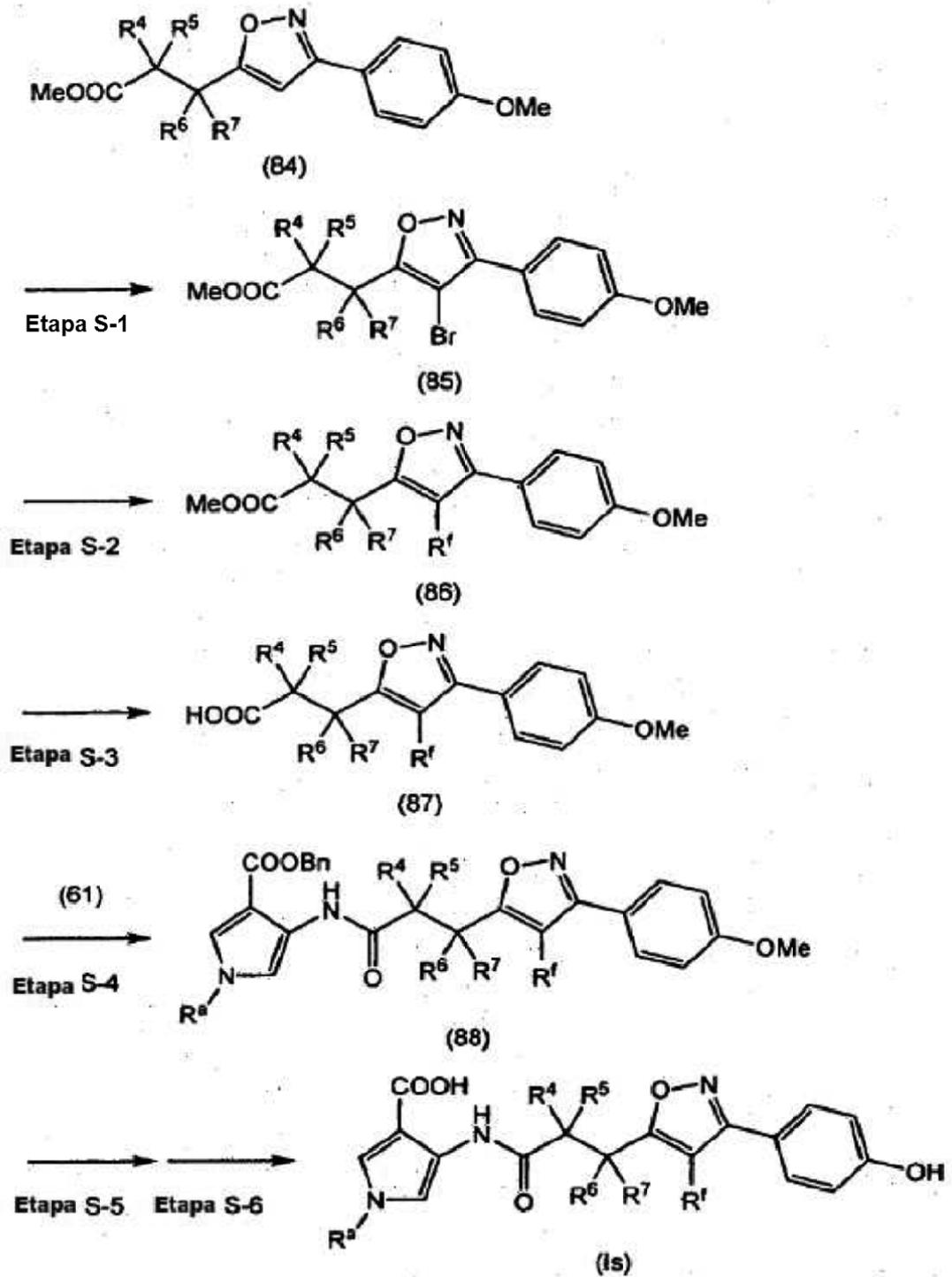
Procedimiento Q



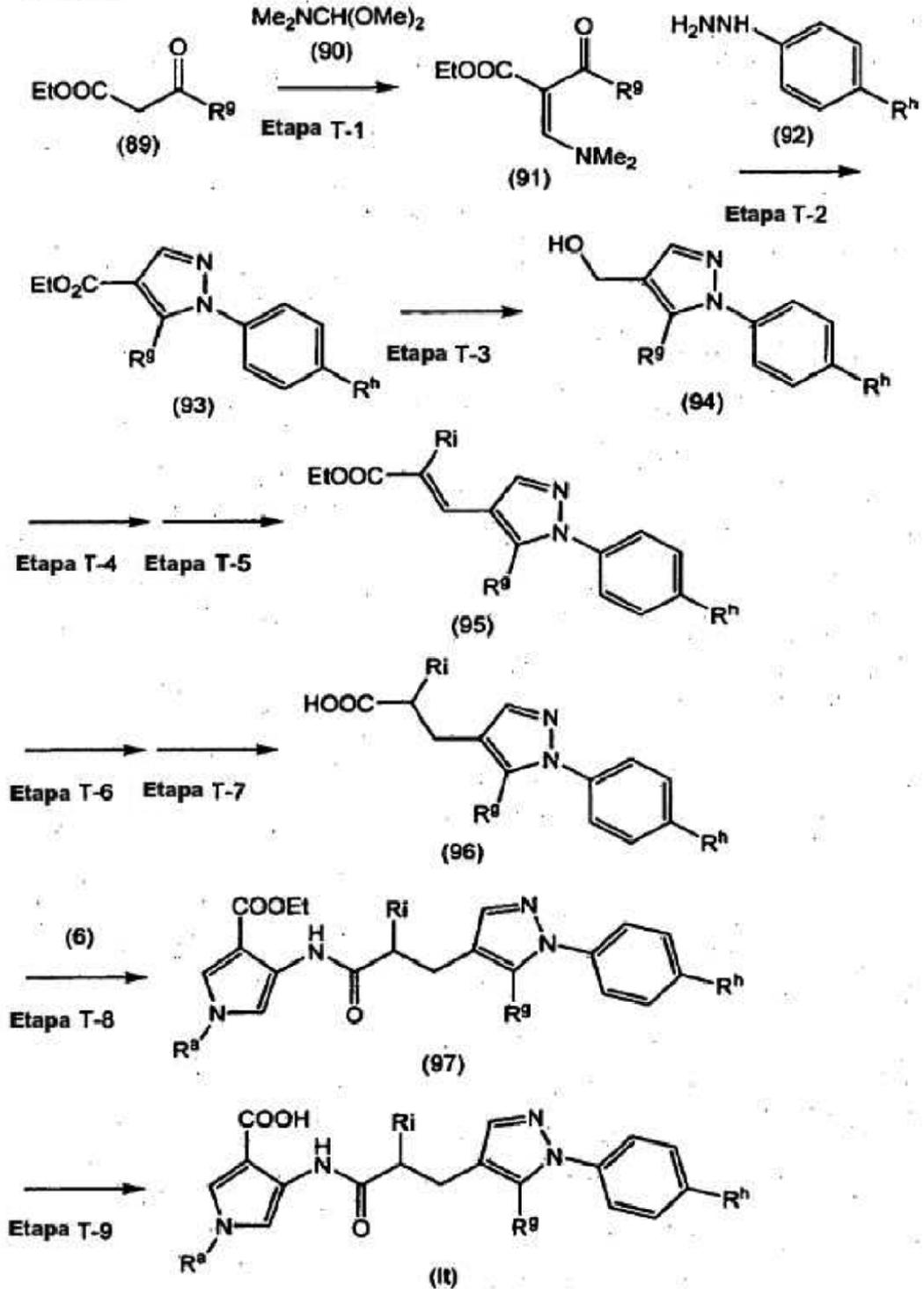
Procedimiento R



Procedimiento S



Procedimiento T



En las fórmulas estructurales de los compuestos de los procedimientos anteriormente citados, del procedimiento A al procedimiento T, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , y B tienen los mismos significados que en la fórmula (I). Además, B^a representa el grupo obtenido eliminando un grupo hidroxilo del grupo B que tiene dicho grupo hidroxilo; y B^b representa el grupo obtenido eliminando un grupo hidroxilo del grupo B^2 que tiene dicho grupo hidroxilo. R^a tiene el mismo significado que el de R^2 o R^3 (de lo que se excluyen los grupos incapaces de unirse a un átomo de nitrógeno); R^b y R^c tienen los mismos significados que los de R^2 o R^3 ; y R^d , junto con un grupo metileno unido al anterior, tiene el mismo significado que el de

R^2 o R^3 . R^e representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; R^f representa un grupo que se selecciona entre el grupo sustituyente α y puede utilizarse en una reacción de formación de enlace carbono-carbono en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, un grupo vinilo, un grupo ciclopropilo, etc.); y cada uno de R^g y R^h representa independientemente un grupo seleccionado entre el grupo sustituyente α . R^i representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor; X^a representa un grupo cloro, un grupo bromo, un grupo yodo, un grupo metanosulfonilo, o un grupo p-toluenosulfonilo; y X^b representa un grupo bromo, un grupo yodo, o un grupo trifluorometanosulfonilo. Ali representa un grupo alilo; Bn representa un grupo bencilo; Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo; tBu representa un grupo 2-metil-2-propilo; y PMB representa un grupo p-metoxibencilo.

En las reacciones de cada etapa de los procedimientos A a T como se describe a continuación, cuando un compuesto que sirve como sustrato de reacción tiene un grupo que inhibe la reacción, tal como un grupo amino, un grupo hidroxilo, o un grupo carboxilo, se puede llevar a cabo la introducción de un grupo protector en dicho grupo, y la posterior eliminación del grupo protector introducido, según sea necesario. Dicho grupo protector no está especialmente limitado, siempre que sea un grupo protector utilizado normalmente y pueden ser, por ejemplo, los grupos protectores descritos en T. W. Greene, P. G. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, 1999, John Wiley & Sons, Inc. Las reacciones para introducir y eliminar dichos grupos protectores se pueden llevar a cabo de acuerdo con procedimientos bien conocidos, tales como los descritos en la referencia anteriormente citada.

El disolvente o disolventes utilizados en las reacciones de cada etapa de los procedimientos A a T como se ha descrito a continuación no están especialmente limitados, siempre que no inhiban la reacción, y disuelvan un material de partida en parte, y se seleccionan, por ejemplo, del siguiente grupo de disolventes. El grupo de disolventes consiste en hidrocarburos alifáticos tales como hexano, pentano, éter de petróleo, o ciclohexano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, o xileno; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno, o diclorobenceno; éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, o dietilenglicol dimetil éter; cetonas tales como acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, o ciclohexanona; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de propilo, o acetato de butilo; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo o isobutironitrilo; ácidos carboxílicos tales como ácido acético o ácido propiónico; alcoholes tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 2-metil-1-propanol, o 2-metil-2-propanol; amidas tales como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, o hexametilfosforotriamida; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido o sulfolano; agua; y mezclas de los mismos.

El ácido o ácidos usados en las reacciones de cada etapa de los procedimientos A a T como se ha descrito a continuación no están especialmente limitados siempre que no inhiban la reacción y se seleccionan entre los siguientes grupos de ácidos. El grupo de ácidos consiste de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, o nítrico; ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, o pentafluoropropiónico; y ácidos organosulfónicos tales como ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, o ácido alcanforsulfónico.

La base o bases usadas en las reacciones de cada etapa de los procedimientos A a T como se ha descrito a continuación no están especialmente limitadas siempre que no inhiban la reacción y se seleccionan entre los siguientes grupos de bases. El grupo de bases consiste en carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato potásico, o carbonato de cesio; hidrogenocarbonatos de metales alcalinos tales como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio, o hidrogenocarbonato de potasio; hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido sódico, o hidróxido de potasio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como hidróxido de calcio o hidróxido de bario; hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro de litio, hidruro de sodio, o hidruro de potasio; amidas de metales alcalinos tales como amida de litio, amida de sodio, o amida de potasio; alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de litio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, o terc-butóxido de potasio; amidas de alquil litio tales como diisopropilamida de litio; sililamidas tales como bis(trimetilsilil)amida de litio o bis(trimetilsilil)amida de sodio; alquil litios tales como n-butil litio, sec-butil litio, o terc-butil litio; y aminas orgánicas, tales como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, N-metil piperidina, N-metil morfolina, N-etil morfolina, piridina, picolina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, 4-pirrolidinopiridina, 2,6-di(terc-butil)-4-metilpiridina, quinolina, N, N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO), o 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU).

En las reacciones de cada etapa de los procedimientos A a T como se describe a continuación, la temperatura de reacción difiere dependiendo del disolvente o disolventes, el material o materiales de partida, el reactivo o reactivos, y similares, y los tiempos de reacción difieren dependiendo del disolvente o disolventes, el material o materiales de partida, el reactivo o reactivos, la temperatura de reacción, y similares.

En las reacciones de cada etapa de los procedimientos A a T como se describe a continuación, el compuesto deseado en cada etapa se puede aislar de la mezcla de reacción de acuerdo con un procedimiento bien conocido tras finalizar la reacción. El compuesto deseado se puede obtener, por ejemplo, mediante (i) eliminación de los materiales insolubles tales como un catalizador mediante filtración, según sea necesario, (ii) adición de agua y un disolvente no miscible con el agua (por ejemplo, acetato de etilo, etc.) a la mezcla de reacción para extraer el compuesto deseado, (iii) lavado de una capa orgánica con agua, y secado con un agente desecante tal como sulfato de magnesio anhidro, y (iv) eliminación del disolvente por destilación. El compuesto deseado obtenido anteriormente se puede purificar, según

sea necesario, de acuerdo con un procedimiento bien conocido tal como recristalización, reprecipitación, o cromatografía en columna de gel de sílice. Además, el compuesto deseado obtenido en cada etapa se puede utilizar directamente en la reacción siguiente sin purificarse.

(Procedimiento A)

- 5 El procedimiento A es un procedimiento para producir el compuesto (Ia) o (Ib) incluido en el compuesto (I).

(Etapa A-1)

La etapa A-1 es una etapa que permite al compuesto (1) reaccionar con el compuesto (2) en presencia de una base. El compuesto (1) y el compuesto (2) se conocen públicamente, o se pueden producir fácilmente a partir de compuestos conocidos públicamente.

- 10 La base utilizada es, preferentemente, una amina orgánica, y lo más preferentemente trietilamina. En la etapa A-1, en lugar de una base se puede utilizar un exceso de compuesto (2).

El disolvente utilizado es, preferentemente, un éter, y más preferentemente éter dietílico o t-butil metil éter.

La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre -20 °C y 50 °C.

El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 30 minutos y 24 horas.

- 15 (Etapa A-2)

La etapa A-2 es una etapa que permite al compuesto (3) reaccionar con el compuesto (4). El compuesto (4) se conoce públicamente, o se puede producir fácilmente a partir de compuestos conocidos públicamente.

El disolvente utilizado es, preferentemente, un éter, y más preferentemente tetrahidrofurano.

La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre -20 °C y 100 °C.

- 20 El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 30 minutos y 24 horas.

(Etapa A-3)

La etapa A-3 es una etapa que trata el compuesto obtenido en la etapa A-2 con una base.

La base utilizada es, preferentemente, un hidruro de metal alcalino, y lo más preferido hidruro de sodio.

El disolvente utilizado es, preferentemente, un éter, y lo más preferido es tetrahidrofurano.

- 25 La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre -20 °C y 100 °C.

El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 30 minutos y 12 horas.

(Etapa A-4)

La etapa A-4 es una etapa que trata el compuesto (5) con un ácido.

El ácido utilizado es, preferentemente, ácido clorhídrico.

- 30 El disolvente utilizado es, preferentemente, un éter, y lo más preferido, 1,4-dioxano.

La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre -20 °C y 150 °C.

El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 30 minutos y 12 horas.

(Etapa A-5)

- 35 La etapa A-5 es una etapa que permite al compuesto (6) reaccionar con el compuesto (7a) en presencia de un reactivo de condensación y una base. El compuesto (7a) se conoce públicamente, o se puede producir fácilmente a partir de compuestos conocidos públicamente. Por otra parte, el compuesto (7a) se puede producir según el procedimiento I, procedimiento J, o el procedimiento K.

- 40 El reactivo de condensación utilizado no está limitado, siempre que se pueda usar en una reacción de amidación de un grupo carboxi y es, preferentemente, un compuesto de tetrametiluronio tal como un hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), o hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), y lo más preferible es hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio.

La base utilizada es, preferentemente, una amina orgánica, y lo más preferentemente trietilamina.

El disolvente utilizado es, preferentemente, una amida, y lo más preferido es dimetilformamida.

La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre -20 °C y 100 °C.

El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 5 minutos y 6 horas.

5 (Etapa A-6)

La etapa A-6 es una etapa que hidroliza el compuesto (8) en presencia de una base.

La base utilizada es, preferentemente, un hidróxido de metal alcalino, y más preferentemente hidróxido de litio o hidróxido de sodio.

10 El disolvente utilizado es, preferentemente, un éter, un alcohol, o una mezcla de los anteriores, más preferentemente tetrahidrofurano, metanol, o una mezcla de los anteriores, y lo más preferido es una mezcla de tetrahidrofurano y metanol. La etapa A-6 se lleva a cabo en la presencia de agua.

La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre -20 °C y 100 °C.

El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 30 minutos y 12 horas.

(Etapa A-7)

15 La etapa A-7 es una etapa para convertir un grupo metoxi del compuesto (la) en un grupo hidroxilo.

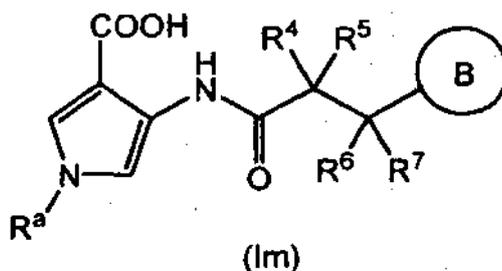
El reactivo utilizado no está limitado siempre que pueda convertir un grupo metoxi en un grupo hidroxilo y es, preferentemente, un boro halogenado tal como trifluoruro de boro, tribromuro de boro o tribromuro de boro, o yoduro de trimetilsililo, y lo más preferentemente tribromuro de boro.

20 El disolvente utilizado es, preferentemente, un hidrocarburo halogenado, y lo más preferentemente cloruro de metileno.

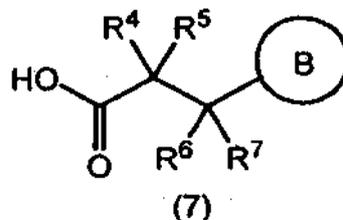
La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre -20 °C y 100 °C.

El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 30 minutos y 12 horas.

En el procedimiento A, el compuesto (Im) incluido en el compuesto (I), que se representa mediante la siguiente fórmula



25 se puede producir usando el compuesto (7) representado mediante la siguiente fórmula



en lugar del compuesto (7a).

(Procedimiento B)

El procedimiento B es un procedimiento para producir el compuesto (Ib) incluido en el compuesto (I).

30

(Etapa B-1)

La etapa B-1 es una etapa que permite al compuesto (5) reaccionar con el compuesto (9) en presencia de una base. El compuesto (9) se conoce públicamente, o se puede producir fácilmente a partir de compuestos conocidos públicamente.

- 5 La etapa B-1 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa A-5.

(Etapa B-2)

La etapa B-2 es una etapa que trata el compuesto (10) con un compuesto de silano en presencia de un ácido, de forma que se elimine el grupo p-metoxibencilo del compuesto (10).

- 10 El compuesto de silano utilizado no está limitado, siempre que se pueda eliminar el grupo p-metoxibencilo y es, preferentemente, un trialkilsilano, y lo más preferido es trietilsilano.

El ácido utilizado es, preferentemente, un ácido orgánico, y lo más preferente ácido trifluoroacético.

El disolvente utilizado es, preferentemente, un hidrocarburo halogenado, y lo más preferentemente cloruro de metileno.

- 15 La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre -20 °C y 50 °C.

El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 30 minutos y 12 horas.

(Etapa B-3)

La etapa B-3 es una etapa que hidroliza el compuesto obtenido en la etapa B-2 en presencia de una base.

- 20 La etapa B-3 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa A-6.

(Procedimiento C)

El procedimiento C es un procedimiento para producir el compuesto (Ic) o (Id) incluido en el compuesto (I).

(Etapa C-1)

- 25 La etapa C-1 es una etapa que permite al compuesto (11) reaccionar con el aminoacetonitrilo en presencia de una base. El compuesto (11) se conoce públicamente, o se puede producir fácilmente a partir de compuestos conocidos públicamente.

La base utilizada es, preferentemente, una amina orgánica, y lo más preferentemente trietilamina.

El disolvente utilizado es, preferentemente, un alcohol, y lo más preferido es etanol.

La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre 0 °C y 150 °C.

- 30 El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 30 minutos y 6 horas.

(Etapa C-2)

La etapa C-2 es una etapa que trata el compuesto (12) con una base.

La base utilizada es, preferentemente, un alcóxido de metal alcalino, y lo más preferido etóxido de sodio.

El disolvente utilizado es, preferentemente, un alcohol, y lo más preferido es etanol.

- 35 La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre 0 °C y 100 °C.

El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 6 horas y 3 días.

En la etapa C-2, el compuesto (13) se puede obtener en forma de una amina libre.

(Etapa C-3)

- 40 La etapa C-3 es una etapa que permite al compuesto (13) reaccionar con dicarbonato de di-terc-butilo en presencia de una base.

La base utilizada es, preferentemente, una amina orgánica, y lo más preferentemente, una mezcla de trietilamina y 4-(N,N-dimetilamino)piridina.

El disolvente utilizado es, preferentemente, un hidrocarburo halogenado, y lo más preferentemente cloruro de metileno.

5 La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre -20 °C y 50 °C.

El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 30 minutos y 24 horas.

(Etapa C-4)

10 La etapa C-4 es una etapa que permite al compuesto (14) reaccionar con el compuesto (15) en presencia de una base. El compuesto (15) se conoce públicamente, o se puede producir fácilmente a partir de compuestos conocidos públicamente.

La base utilizada es, preferentemente, un hidruro de metal alcalino, y lo más preferido hidruro de sodio.

El disolvente utilizado es, preferentemente, un nitrilo o una amida, y más preferentemente acetonitrilo o dimetilformamida.

La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre -20 °C y 100 °C.

15 El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 5 minutos y 2 horas.

(Etapa C-5)

La etapa C-5 es una etapa que trata el compuesto (16) con un ácido para eliminar un grupo terc-butoxicarbonilo en el compuesto (16).

20 El ácido utilizado es, preferentemente, una solución de cloruro de hidrógeno en disolvente orgánico, y lo más preferentemente, una solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo.

El disolvente utilizado es, preferentemente, un éster, y lo más preferible acetato de etilo.

La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre 0 °C y 50 °C.

El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 30 minutos y 12 horas.

En la etapa C-5, el compuesto (17) se puede obtener en forma de una amina libre.

25 (Etapa C-6)

La etapa C-6 es una etapa que permite al compuesto (17) reaccionar con el compuesto (7a) en presencia de una base.

La etapa C-6 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa A-5.

(Etapa C-7)

30 La etapa C-7 es una etapa que hidroliza el compuesto (18) en presencia de una base.

La etapa C-7 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa A-6.

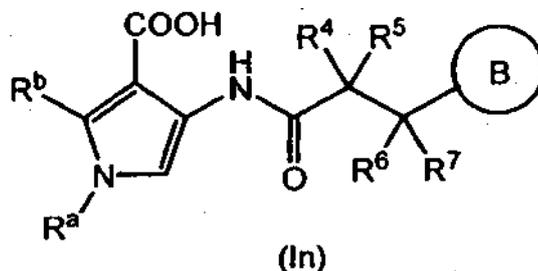
(Etapa C-8)

La etapa C-8 es una etapa para convertir un grupo metoxi del compuesto (1c) en un grupo hidroxilo.

35 La etapa C-8 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa A-7.

La producción de compuesto (1d) a partir del compuesto (17) en el procedimiento C también se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento B usando el compuesto (9).

En el procedimiento C, el compuesto (In) incluido en el compuesto (I), que se representa mediante la siguiente fórmula



se puede producir usando el compuesto (7) en lugar del compuesto (7a).

(Procedimiento D)

- 5 El procedimiento D es un procedimiento para producir el compuesto (Ie) o (If) incluido en el compuesto (I).

(Etapa D-1)

La etapa D-1 es una etapa que permite al compuesto (19) reaccionar con el compuesto (2) en presencia de un ácido. El compuesto (19) se conoce públicamente, o se puede producir fácilmente a partir de compuestos conocidos públicamente.

- 10 El ácido utilizado es, preferentemente, un ácido orgánico, y lo más preferente ácido acético.

El disolvente utilizado es, preferentemente, un hidrocarburo aromático, y lo más preferido es tolueno.

La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre 0 °C y 150 °C.

El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 30 minutos y 12 horas.

(Etapa D-2)

- 15 La etapa D-2 es una etapa que permite al compuesto (20) reaccionar con el compuesto (21). El compuesto (21) se puede producir permitiendo al acetato de vinilo reaccionar con bromo.

El disolvente utilizado es, preferentemente, un hidrocarburo aromático, y lo más preferido es tolueno.

La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre 0 °C y 150 °C.

El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 30 minutos y 12 horas.

- 20 (Etapa D-3)

La etapa D-3 es una etapa que trata el compuesto (22) con ácido nítrico en presencia de anhídrido acético.

El disolvente utilizado es, preferentemente, anhídrido acético.

La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre -20 °C y 50 °C.

El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 30 minutos y 6 horas.

- 25 (Etapa D-4)

La etapa D-4 es una etapa que reduce el compuesto (23) en presencia de un catalizador de paladio en atmósfera de hidrógeno.

- 30 El catalizador de paladio usado no está limitado siempre que se pueda usar en una reacción de reducción en atmósfera de hidrógeno y es, preferentemente, un compuesto de paladio tal como paladio-carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio, hidróxido de paladio-carbono o paladio-sulfato de bario, o un compuesto de platino tal como óxido de platino o negro de platino, y más preferentemente, paladio-carbono o hidróxido de paladio-carbono.

El disolvente utilizado es, preferentemente, un alcohol, y lo más preferido es etanol.

La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre 0 °C y 100 °C.

El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 30 minutos y 12 horas.

(Etapa D-5)

La etapa D-5 es una etapa que permite al compuesto (24) reaccionar con el compuesto (7a) en presencia de una base.

La etapa D-5 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa A-5.

5 (Etapa D-6)

La etapa D-6 es una etapa que hidroliza el compuesto (25) en presencia de una base.

La etapa D-6 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa A-6.

(Etapa D-7)

10 La etapa D-7 es una etapa para convertir un grupo metoxi del compuesto (1e) en un grupo hidroxilo.

La etapa D-7 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa A-7.

La producción de compuesto (1f) a partir del compuesto (24) en el procedimiento D también se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento B usando el compuesto (9).

15 (Procedimiento E)

El procedimiento E es un procedimiento para producir el compuesto (1e) o (1f) incluido en el compuesto (1).

(Etapa E-1)

20 La etapa E-1 es una etapa que permite al compuesto (26) reaccionar con el compuesto (27) en presencia de un compuesto de aluminio. El compuesto (26) y el compuesto (27) se conocen públicamente, o se pueden producir fácilmente a partir de compuestos conocidos públicamente.

El compuesto de aluminio utilizado no está limitado, siempre que se pueda usar en una reacción de Friedel-Craft y es, preferentemente, un aluminio halogenado tal como cloruro de aluminio o bromuro de aluminio, y lo más preferentemente cloruro de aluminio.

El disolvente utilizado es, preferentemente, un hidrocarburo halogenado, y lo más preferido, 1,2-dicloroetano.

25 La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre -20 °C y 150 °C.

El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 30 minutos y 12 horas.

(Etapa E-2)

La etapa E-2 es una etapa que reduce el compuesto (28) con un compuesto de silano en presencia de un ácido.

30 El compuesto de silano utilizado no está limitado, siempre que pueda reducir un grupo carbonilo y es, preferentemente, un trialkilsilano, y lo más preferido es trietilsilano.

El ácido utilizado es, preferentemente, un ácido orgánico, y lo más preferente ácido trifluoroacético.

El disolvente utilizado es, preferentemente, ácido trifluoroacético.

La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre -20 °C y 50 °C.

El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 30 minutos y 24 horas.

35 (Etapa E-3)

La etapa E-3 es una etapa que permite al compuesto (29) reaccionar con el compuesto (30) en presencia de una base. El compuesto (30) se puede producir permitiendo que la N-(terc-butoxicarbonil)hidroxilamina reaccione con cloruro de 2,4,6-trimetilbencenosulfonilo y eliminar el grupo terc-butoxicarbonilo.

La base utilizada es, preferentemente, un hidruro de metal alcalino, y lo más preferido hidruro de sodio.

40 El disolvente utilizado es, preferentemente, una amida, y lo más preferido es dimetilformamida.

La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre -20 °C y 50 °C.

El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 30 minutos y 12 horas.

(Etapa E-4)

La etapa E-4 es una etapa que hidroliza el compuesto (31) en presencia de una base.

La base utilizada es, preferentemente, un hidróxido de metal alcalino, y lo más preferido es hidróxido de sodio.

- 5 El disolvente utilizado es, preferentemente, un alcohol, y lo más preferido es metanol. La etapa E-4 se lleva a cabo en la presencia de agua.

La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre 0 °C y 100 °C.

El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 30 minutos y 24 horas.

(Etapa E-5)

- 10 La etapa E-5 es una etapa que permite al compuesto (32) reaccionar con el compuesto (9) en presencia de una base.

La etapa E-5 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa A-5.

(Etapa E-6)

- 15 La etapa E-6 es una etapa que trata el compuesto (lg) con un compuesto de silano en presencia de un ácido para eliminar el grupo p-metoxibencilo del compuesto (lg).

La etapa E-6 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa B-2.

(Procedimiento F)

El procedimiento F es un procedimiento para producir el compuesto (li) o (lj) incluido en el compuesto (l).

- 20 (Etapa F-1)

La etapa F-1 es una etapa que permite al compuesto (33) reaccionar con el compuesto (15) en presencia de una base. El compuesto (33) se conoce públicamente, o se puede producir fácilmente a partir de compuestos conocidos públicamente.

- 25 La etapa F-1 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa C-4.

(Etapa F-2)

La etapa F-2 es una etapa que permite al compuesto (34) reaccionar con el compuesto (7a) en presencia de una base.

La etapa F-2 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa A-5.

- 30 (Etapa F-3)

La etapa F-3 es una etapa que hidroliza el compuesto (35) en presencia de una base.

La etapa F-3 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa A-6.

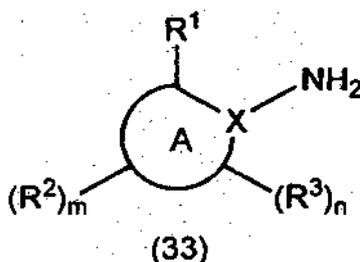
(Etapa F-4)

- 35 La etapa F-4 es una etapa para convertir un grupo metoxi del compuesto (li) en un grupo hidroxilo.

La etapa F-4 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa A-7.

La producción de compuesto (lj) a partir del compuesto (34) en el procedimiento F también se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento B usando el compuesto (9).

- 40 De acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento F, el compuesto (l) se puede producir usando el compuesto (33) representado mediante la siguiente fórmula



y el compuesto (7) en lugar del compuesto (33a) y el compuesto (7a), respectivamente.

(Procedimiento G)

El procedimiento G es un procedimiento para producir el compuesto (lj) incluido en el compuesto (l).

5 (Etapa G-1)

La etapa G-1 es una etapa que permite al compuesto (33) reaccionar con el compuesto (36) en presencia de una base. El compuesto (36) es conocido, o se puede producir fácilmente a partir de compuestos conocidos.

La etapa G-1 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa C-4.

10 (Etapa G-2)

La etapa G-2 es una etapa que permite al compuesto (37) reaccionar con el compuesto (7a) en presencia de una base.

La etapa G-2 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa A-5.

(Etapa G-3)

15 La etapa G-3 es una etapa que elimina un grupo bencilo del compuesto (38) en presencia de un catalizador de paladio en atmósfera de hidrógeno.

El catalizador de paladio usado no está limitado siempre que se pueda usar en una reacción de reducción para eliminar un grupo bencilo en atmósfera de hidrógeno y es, preferentemente, un compuesto de paladio tal como paladio-carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio o paladio-sulfato de bario, o un compuesto de platino tal como óxido de platino o negro de platino, y lo más preferido es hidróxido de paladio.

20

El disolvente utilizado es, preferentemente, ácido acético.

La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre 0 °C y 100 °C.

El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 30 minutos y 12 horas.

(Etapa G-4)

25 La etapa G-4 es una etapa que permite al compuesto (39) reaccionar con el compuesto (15) en presencia de una base.

La etapa G-4 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa C-4.

(Etapa G-5)

La etapa G-5 es una etapa que hidroliza el compuesto (35) en presencia de una base.

30 La etapa G-5 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa A-6.

(Etapa G-6)

La etapa G-6 es una etapa para convertir un grupo metoxi del compuesto obtenido en la etapa G-5 en un grupo hidroxilo.

La etapa G-6 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa A-7.

35

En la etapa G-5 y en la etapa G-6, puede darse el caso en que el compuesto (lj) se obtenga haciendo reaccionar un compuesto (35) de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa A-7.

(Procedimiento H)

El procedimiento H es un procedimiento para producir el compuesto (Ik) incluido en el compuesto (I).

(Etapa H-1)

5 La etapa H-1 es una etapa que esterifica el compuesto (40) en presencia de un ácido. El compuesto (40) se conoce públicamente, o se puede producir fácilmente a partir de compuestos conocidos públicamente.

El ácido utilizado no está limitado siempre que se pueda usar en una reacción de esterificación de un grupo carboxi y es, preferentemente, un ácido inorgánico, y lo más preferente ácido sulfúrico.

El disolvente utilizado es, preferentemente, metanol.

La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre 0 °C y 150 °C.

10 El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 30 minutos y 12 horas.

(Etapa H-2)

La etapa H-2 es una etapa que permite al compuesto (41) reaccionar con el compuesto (15) en presencia de una base.

La etapa H-2 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa C-4.

15 (Etapa H-3)

La etapa H-3 es una etapa que reduce el compuesto (42) en presencia de un catalizador de paladio en atmósfera de hidrógeno.

La etapa H-3 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa D-4.

20 En la etapa H-3, el compuesto (43) se puede obtener en forma de una amina libre.

(Etapa H-4)

La etapa H-4 es una etapa que permite al compuesto (43) reaccionar con el compuesto (7a) en presencia de una base.

La etapa H-4 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa A-5.

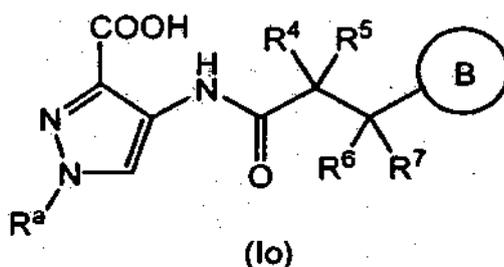
25 (Etapa H-5)

La etapa H-5 es una etapa que convierte el grupo metoxicarbonilo y el grupo metoxi del compuesto (44) en un grupo carboxi y un grupo hidroxilo, respectivamente.

La etapa H-5 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa A-7.

30 La producción de compuesto (Ik) a partir del compuesto (43) en el procedimiento H también se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento B usando el compuesto (9).

En un procedimiento H, el compuesto (Io) incluido en el compuesto (I), que se representa mediante la siguiente fórmula



se puede producir usando el compuesto (7) en lugar del compuesto (7a).

35 (Procedimiento I)

El procedimiento I es un procedimiento para producir el compuesto (7b) incluido en el compuesto (7).

(Etapa I-1)

5 La etapa I-1 es una etapa que trata el compuesto (45) con un reactivo de halogenación y, a continuación, deja que el compuesto de haluro de ácido obtenido reaccione con el compuesto (46) en presencia de una base. El compuesto (45) y el compuesto (46) se conocen públicamente, o se pueden producir fácilmente a partir de compuestos conocidos públicamente.

El reactivo de halogenación utilizado no está limitado siempre que pueda convertir un ácido carboxílico en un haluro de ácido y es, preferentemente, cloruro de oxalilo, o un haluro de tionilo tal como un cloruro de tionilo o bromuro de tionilo, y lo más preferible es cloruro de oxalilo. Cuando se utiliza cloruro de oxalilo como reactivo de halogenación, se utiliza preferiblemente una cantidad catalítica de dimetilformamida.

10 La base utilizada es, preferentemente, una amina orgánica, y lo más preferentemente trietilamina.

El disolvente utilizado es, preferentemente, un hidrocarburo halogenado, y lo más preferentemente cloruro de metileno.

La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre -20 °C y 100 °C.

El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 30 minutos y 12 horas.

15 (Etapa I-2)

La etapa I-2 es una etapa que trata el compuesto (47) con reactivo de Burgess en presencia de una base. El reactivo de Burgess indica N-(trimetilamoniosulfonil)carbamato de metilo (J. Am. Chem. Soc., 1968, Vol. 90, págs. 4744-4745).

La base utilizada es, preferentemente, una amina orgánica, y lo más preferentemente trietilamina.

El disolvente utilizado es, preferentemente, un nitrilo, y lo más preferido es acetonitrilo.

20 La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre 0 °C y 150 °C.

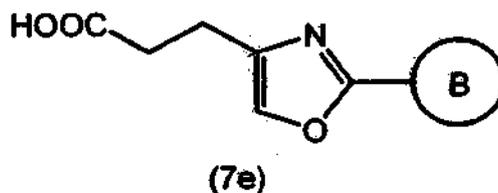
El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 30 minutos y 24 horas.

(Etapa I-3)

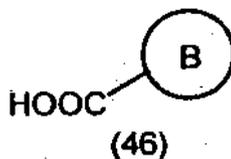
La etapa I-3 es una etapa que hidroliza el compuesto (48) en presencia de una base.

La etapa I-3 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa A-6.

25 En el procedimiento I, el compuesto (7e) incluido en el compuesto (7), que se representa mediante la siguiente fórmula



se puede producir usando el compuesto (46) representado mediante la siguiente fórmula



en lugar del compuesto (46a).

30 (Procedimiento J)

El procedimiento J es un procedimiento para producir el compuesto (7c) incluido en el compuesto (7).

(Etapa J-1)

La etapa J-1 es una etapa que trata el compuesto (47) con reactivo de Lawesson en presencia de una base. El reactivo de Lawesson indica 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditiazol-2,4-difosfetan-2,4-disulfuro.

35 La base utilizada es, preferentemente, una amina orgánica, y lo más preferido es piridina.

El disolvente utilizado es, preferentemente, un hidrocarburo aromático, y lo más preferido es tolueno.

La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre 0 °C y 150 °C.

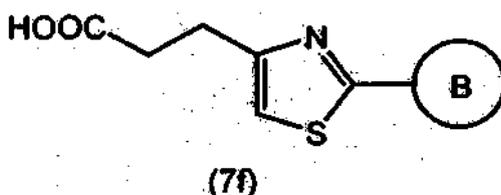
El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 30 minutos y 24 horas.

(Etapa J-2)

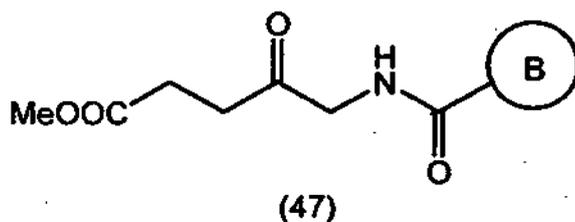
- 5 La etapa J-2 es una etapa que hidroliza el compuesto (49) en presencia de una base.

La etapa J-2 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa A-6.

En el procedimiento J, el compuesto (7f) incluido en el compuesto (7), que se representa mediante la siguiente fórmula



- 10 se puede producir usando el compuesto (47) representado mediante la siguiente fórmula



en lugar del compuesto (47a).

(Procedimiento K)

El procedimiento K es un procedimiento para producir el compuesto (7d) incluido en el compuesto (7).

- 15 (Etapa K-1)

La etapa K-1 es una etapa que permite al compuesto (50) reaccionar con el compuesto (51) en presencia de un reactivo de paladio y una base. El compuesto (50) y el compuesto (51) se conocen públicamente, o se pueden producir fácilmente a partir de compuestos conocidos públicamente.

- 20 El reactivo de paladio utilizado no está limitado, siempre que se pueda usar en una reacción de formación de enlaces carbono-carbono y puede ser, por ejemplo, un catalizador de paladio descrito en J. Tsuji, Palladium Reagents and Catalysis: New Perspectives for the 21st Century, 2004, John Wiley & Sons, Inc., etc. El catalizador de paladio es, preferentemente, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), cloruro de paladio (II), acetato de paladio (II) o diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), y lo más preferible, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0).

La base utilizada es, preferentemente, un carbonato de metal alcalino, y lo más preferido es carbonato de sodio.

- 25 El disolvente utilizado es, preferentemente, una amida, agua, o una mezcla de los anteriores, y lo más preferido es una mezcla de dimetilformamida y agua.

La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre 20 °C y 100 °C.

El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 30 minutos y 24 horas.

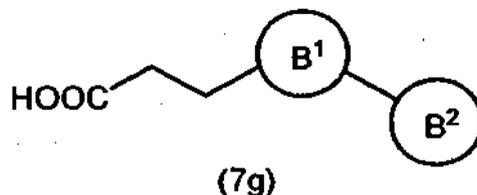
- 30 Cuando B¹ en el compuesto (50) es un grupo tiazolilo, el compuesto (50) se puede tratar con N-halogenosuccinimida (preferentemente N-clorosuccinimida) de forma que se puede introducir un grupo halógeno (preferentemente un grupo cloro) en la posición 4 del grupo tiazolilo.

(Etapa K-2)

La etapa K-2 es una etapa que hidroliza el compuesto (52) en presencia de una base.

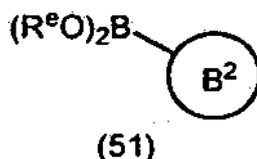
La etapa K-2 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa A-6.

En el procedimiento K, el compuesto (7g) incluido en el compuesto (7), que se representa mediante la siguiente fórmula



5

se puede producir usando el compuesto (51) representado mediante la siguiente fórmula



en lugar del compuesto (51a).

(Procedimiento L)

10 El procedimiento L es un procedimiento que produce el compuesto (55), que se utiliza en la etapa M-1.

(Etapa L-1)

La etapa L-1 es una etapa que permite al compuesto (53) reaccionar con oxalato de dietilo en presencia de una base. El compuesto (53) se conoce públicamente, o se puede producir fácilmente a partir de compuestos conocidos públicamente.

15 La base utilizada es, preferentemente, un alcóxido de metal alcalino, y lo más preferido etóxido de sodio.

El disolvente utilizado es, preferentemente, un alcohol, y lo más preferido es etanol.

La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre 0 °C y 150 °C.

El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 2 y 24 horas.

(Etapa L-2)

20 La etapa L-2 es una etapa que permite al compuesto obtenido en la etapa L-2 reaccionar con hidroxilamina.

El disolvente utilizado es, preferentemente, un alcohol, y lo más preferido es etanol.

La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre 0 °C y 150 °C.

El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 30 minutos y 12 horas.

(Etapa L-3)

25 La etapa L-3 es una etapa que reduce el compuesto (54).

El reactivo reductor utilizado no está limitado siempre que se pueda utilizar en una reacción para reducir un grupo éster en un grupo hidroximetilo y es, preferentemente, un compuesto de hidruro de aluminio, y más preferentemente hidruro de aluminio y litio.

El disolvente utilizado es, preferentemente, un éter, y lo más preferido es tetrahidrofurano.

30 La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre -20 °C y 60 °C.

El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 10 minutos y 24 horas.

(Etapa L-4)

La etapa L-4 es una etapa que oxida el compuesto obtenido en la etapa L-3.

El reactivo oxidante utilizado no está limitado siempre que se pueda usar en una reacción para oxidar un grupo hidroximetilo en un grupo formilo y es, preferentemente, dióxido de manganeso.

El disolvente utilizado es, preferentemente, un hidrocarburo halogenado, y lo más preferentemente cloruro de metileno.

5 La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre 0 °C y 50 °C.

El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 30 minutos y 24 horas.

(Procedimiento M)

El procedimiento M es un procedimiento para producir el compuesto (Ip) incluido en el compuesto (I).

(Etapa M-1)

10 La etapa M-1 es una etapa que permite al compuesto (56) reaccionar con el compuesto (57) en presencia de cinc y 1,2-dibromometano. El compuesto (56) se puede producir según el procedimiento L, por ejemplo. El compuesto (57) se conoce públicamente, o se puede producir fácilmente a partir de compuestos conocidos públicamente.

El disolvente utilizado es, preferentemente, un éter, y lo más preferido es tetrahidrofurano.

La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre 0 °C y 100 °C.

15 El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 30 minutos y 12 horas.

(Etapa M-2)

La etapa M-2 es una etapa que permite al compuesto (58) reaccionar sucesivamente con disulfuro de carbono y, después, con yoduro de metilo en presencia de una base.

La base utilizada es, preferentemente, una amina orgánica, y lo más preferido es DBU.

20 El disolvente utilizado es, preferentemente, una amida, y lo más preferido es dimetilformamida.

La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre 0 °C y 150 °C.

El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 10 minutos y 12 horas.

(Etapa M-3)

25 La etapa M-3 es una etapa que reduce el compuesto obtenido en la etapa M-2 con un reactivo de estaño en presencia de un iniciador radicalario.

El reactivo de estaño y el iniciador radicalario utilizados no están limitados, siempre que se puedan utilizar en la reacción de reducción deseada. Una combinación preferida de dicho reactivo de estaño e iniciador radicalario es una combinación de hidruro de tributilestaño y 2,2'-azobisisobutironitrilo.

El disolvente utilizado es, preferentemente, un hidrocarburo aromático, y lo más preferido es benceno.

30 La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre 0 °C y 150 °C.

El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 30 minutos y 12 horas.

(Etapa M-4)

La etapa M-4 es una etapa que hidroliza el compuesto (59) en presencia de una base.

35 La etapa M-4 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa A-6.

(Etapa M-5)

La etapa M-5 es una etapa que permite al compuesto (60) reaccionar con el compuesto (61) en presencia de un reactivo de condensación y una base. El compuesto (61) se puede producir según un procedimiento similar al de la etapa A-4.

40 La etapa M-5 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa A-5.

(Etapa M-6)

La etapa M-6 es una etapa que elimina dos grupos bencilo del compuesto (62) en presencia de un catalizador de paladio en atmósfera de hidrógeno.

- 5 La etapa M-6 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar a los procedimientos aplicados en la etapa G-3.

(Procedimiento N)

El procedimiento N es un procedimiento que produce el compuesto (67), que se puede utilizar en la etapa P-1, etapa Q-1, etapa R-1, o en otras etapas.

(Etapa N-1)

- 10 La etapa N-1 es una etapa que permite al compuesto (63) reaccionar con hidroxilamina. El compuesto (63) se conoce públicamente o se puede producir fácilmente a partir de un compuesto conocido públicamente.

El disolvente utilizado es, preferentemente, un alcohol, agua, o una mezcla de los anteriores, y lo más preferido es una mezcla de etanol y agua.

La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre 0 °C y 100 °C.

- 15 El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 30 minutos y 12 horas.

(Etapa N-2)

La etapa N-2 es una etapa que trata el compuesto obtenido en la etapa N-1 con N-clorosuccinimida.

El disolvente utilizado es, preferentemente, una amida, y lo más preferido es dimetilformamida.

La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre 0 °C y 100 °C.

- 20 El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 30 minutos y 12 horas.

(Etapa N-3)

La etapa N-3 es una etapa que permite al compuesto (64) reaccionar con el compuesto (65) en presencia de una base. El compuesto (65) se conoce públicamente, o se puede producir fácilmente a partir de compuestos conocidos públicamente.

- 25 La base utilizada es, preferentemente, una amina orgánica, y lo más preferentemente trietilamina.

El disolvente utilizado es, preferentemente, un hidrocarburo halogenado, y lo más preferentemente cloruro de metileno.

La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre 0 °C y 100 °C.

El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 30 minutos y 12 horas.

- 30 (Etapa N-4)

La etapa N-4 es una etapa que trata el compuesto (66) con tetrabromuro de carbono en presencia de trifenilfosfina.

El disolvente utilizado es, preferentemente, un hidrocarburo halogenado, y lo más preferentemente cloruro de metileno.

La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre 0 °C y 100 °C.

- 35 El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 30 minutos y 24 horas.

(Procedimiento O)

El procedimiento O es un procedimiento que produce el compuesto (70), que se puede utilizar en la etapa P-1, etapa Q-1, etapa R-1, o en otras etapas.

(Etapa O-1)

- 40 La etapa O-1 es una etapa que permite al compuesto (68) reaccionar con oxalato de dietilo en presencia de una base. El compuesto (68) se conoce públicamente, o se puede producir fácilmente a partir de compuestos conocidos públicamente.

La etapa O-1 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa L-1.

(Etapa O-2)

La etapa O-2 es una etapa que permite al compuesto obtenido en la etapa O-1 reaccionar con hidroxilamina.

5 La etapa O-2 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa L-2.

(Etapa O-3)

La etapa O-3 es una etapa que reduce el compuesto (69).

10 La etapa O-3 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa L-3.

(Etapa O-4)

La etapa O-4 es una etapa que trata el compuesto obtenido en la etapa O-3 con tetrabromuro de carbono en presencia de trifenilfosfina.

15 La etapa O-4 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar a los procedimientos aplicados en la etapa N-4.

(Procedimiento P)

El procedimiento P es un procedimiento para producir el compuesto (Ip) incluido en el compuesto (I).

(Etapa P-1)

20 La etapa P-1 es una etapa que permite al compuesto (71) reaccionar con el compuesto (72) en presencia de cobre. El compuesto (71) se puede producir según el procedimiento N o el procedimiento O, por ejemplo. El compuesto (72) se conoce públicamente, o se puede producir fácilmente a partir de compuestos conocidos públicamente.

El disolvente utilizado es, preferentemente, un sulfóxido, y lo más preferentemente dimetilsulfóxido.

La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre 0 °C y 100 °C.

El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 15 minutos y 12 horas.

25 (Etapa P-2)

La etapa P-2 es una etapa que hidroliza el compuesto (73) en presencia de una base.

La etapa P-2 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa A-6.

(Etapa P-3)

30 La etapa P-3 es una etapa que permite al compuesto (74) reaccionar con el compuesto (75) en presencia de un reactivo de condensación y una base. El compuesto (75) se puede producir según un procedimiento similar al de la etapa A-4.

La etapa P-3 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa A-5.

35 (Etapa P-4)

La etapa P-4 es una etapa que elimina el grupo alilo del compuesto (76).

El reactivo usado no está limitado siempre que se pueda usar en una reacción para eliminar un grupo alilo y es, preferentemente, una combinación de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y morfolina.

El disolvente utilizado es, preferentemente, un nitrilo, y lo más preferido es acetonitrilo.

40 La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre 0 °C y 100 °C.

El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 30 minutos y 24 horas.

(Etapa P-5)

La etapa P-5 es una etapa para convertir el grupo metoxi del compuesto obtenido en la etapa P-4 en un grupo hidroxilo.

La etapa P-5 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa A-7.

5 (Procedimiento Q)

El procedimiento Q es un procedimiento para producir el compuesto (Iq) incluido en el compuesto (I).

(Etapa Q-1)

10 La etapa Q-1 es una etapa que permite al compuesto (71) reaccionar con el compuesto (77) en presencia de una base. El compuesto (71) se puede producir según el procedimiento N o el procedimiento O, por ejemplo. El compuesto (77) se conoce públicamente, o se puede producir fácilmente a partir de compuestos conocidos públicamente.

La base utilizada es, preferentemente, un alcóxido de metal alcalino, y lo más preferentemente, terc-butóxido de potasio.

El disolvente utilizado es, preferentemente, un éter, y lo más preferido es tetrahidrofurano.

La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre -20 °C y 100 °C.

15 El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 30 minutos y 12 horas.

(Etapa Q-2)

La etapa Q-2 es una etapa que hidroliza el compuesto (78) en presencia de una base y, a continuación, lleva a cabo una reacción de descarboxilación.

20 La base utilizada en la hidrólisis es, preferentemente, un hidróxido de metal alcalino, y lo más preferido es hidróxido de sodio.

El disolvente utilizado es, preferentemente, una mezcla de un alcohol y agua, y lo más preferido es una mezcla de etanol y agua.

La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre 0 °C y 100 °C.

El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 30 minutos y 12 horas.

25 Una vez que la solución de reacción obtenida mediante la hidrólisis se acidifica mediante la adición de un ácido tal como ácido acético, la reacción de descarboxilación se lleva a cabo mediante el calentamiento en un disolvente. El disolvente utilizado es, preferentemente, una mezcla de dioxano y xileno. La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre 50 °C y 150 °C. El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 1 y 48 horas.

30 (Etapa Q-3)

La etapa Q-3 es una etapa que permite al compuesto (79) reaccionar con el compuesto (75) en presencia de un reactivo de condensación y una base. El compuesto (75) se puede producir según un procedimiento similar al de la etapa A-4.

35 La etapa Q-3 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa A-5.

(Etapa Q-4)

La etapa Q-4 es una etapa que elimina el grupo alilo del compuesto (80).

La etapa Q-4 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa P-4.

40 (Etapa Q-5)

La etapa Q-5 es una etapa para convertir el grupo metoxi del compuesto obtenido en la etapa Q-4 en un grupo hidroxilo.

La etapa Q-5 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa A-7.

(Procedimiento R)

El procedimiento R es un procedimiento para producir el compuesto (Ir) incluido en el compuesto (I).

(Etapa R-1)

5 La etapa R-1 es una etapa que permite al compuesto (71) reaccionar con el compuesto (81) en presencia de una base. El compuesto (71) se puede producir según el procedimiento N o el procedimiento O, por ejemplo. El compuesto (81) se conoce públicamente, o se puede producir fácilmente a partir de compuestos conocidos públicamente.

La base utilizada es, preferentemente, un carbonato de metal alcalino, y lo más preferido es carbonato de potasio.

El disolvente utilizado es, preferentemente, un nitrilo, y lo más preferido es acetonitrilo. La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre 0 °C y 100 °C.

10 El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 1 y 48 horas.

(Etapa R-2)

La etapa R-2 es una etapa que hidroliza el compuesto (82) en presencia de una base y, a continuación, lleva a cabo una reacción de descarboxilación.

15 La base utilizada en la hidrólisis es, preferentemente, un hidróxido de metal alcalino, y lo más preferido es hidróxido de sodio.

El disolvente utilizado es, preferentemente, una mezcla de un alcohol y agua, y lo más preferido es una mezcla de etanol y agua.

La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre 0 °C y 100 °C.

El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 30 minutos y 48 horas.

20 Una vez que la solución de reacción obtenida mediante la hidrólisis se acidifica mediante la adición de un ácido tal como ácido acético, la reacción de descarboxilación se lleva a cabo mediante el calentamiento en un disolvente. El disolvente utilizado es preferentemente el mismo disolvente que se utiliza en la hidrólisis. La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre 50 °C y 150 °C. El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 1 y 24 horas.

25 (Etapa R-3)

La etapa R-3 es una etapa que permite al compuesto (7d) reaccionar con el compuesto (61) en presencia de un reactivo de condensación y una base. El compuesto (61) se puede preparar según un procedimiento similar al de la etapa A-4.

30 La etapa R-3 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa A-5.

(Etapa R-4)

La etapa R-4 es la etapa que elimina el grupo bencilo del compuesto (83) en presencia de un catalizador de paladio en atmósfera de hidrógeno.

35 La etapa R-4 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa G-3.

(Etapa R-5)

La etapa R-5 es una etapa para convertir el grupo metoxi del compuesto obtenido en la etapa R-4 en un grupo hidroxilo.

La etapa R-5 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa A-7.

40 (Procedimiento S)

El procedimiento S es un procedimiento para producir el compuesto (Is) incluido en el compuesto (I).

(Etapa S-1)

45 La etapa S-1 es una etapa que trata el compuesto (84) con un agente de bromación. El compuesto (84) se puede producir según, por ejemplo, mediante la etapa M-3, etapa P-1, etapa Q-2, etapa R-2, o un procedimiento similar a los procedimientos de dichas etapas.

El reactivo de bromación utilizado no está limitado siempre que se pueda usar en una reacción de bromación en la posición 4 de un anillo de isoxazol y es, preferentemente, N-bromosuccinimida.

El disolvente utilizado es, preferentemente, una amida, y lo más preferido es dimetilformamida.

La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre 0 °C y 100 °C.

- 5 El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 30 minutos y 48 horas.

(Etapa S-2)

- 10 La etapa S-2 es una etapa que permite al compuesto (85) reaccionar con un compuesto representado mediante la fórmula $R^iB(OR^j)_2$ [en la que cada R^i representa independientemente un grupo alquilo C_1-C_6 , o dos R^i tomados conjuntamente representan un grupo alquileo C_1-C_6 (preferentemente, un grupo 1,2,3,4-tetrametiletileno; $-CMe_2CMe_2-$)] en presencia de un catalizador de paladio y una base.

El catalizador de paladio y la base utilizados no están limitados siempre que se puedan utilizar en reacciones de formación de enlaces carbono-carbono. El catalizador de paladio es, preferentemente, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0). La base utilizada es, preferentemente, un carbonato de metal alcalino, y lo más preferido es carbonato de sodio.

- 15 El disolvente utilizado es, preferentemente, una mezcla de una amida y agua, y lo más preferido es una mezcla de dimetilacetamida y agua.

La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre 50 °C y 150 °C.

El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 30 minutos y 12 horas.

- 20 Este puede ser el caso en el que el compuesto (87) se obtiene en la etapa S-2. En este caso, se puede omitir la posterior etapa S-3.

(Etapa S-3)

La etapa S-3 es una etapa que hidroliza el compuesto (86) en presencia de una base.

La etapa S-3 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa A-6.

- 25 (Etapa S-4)

La etapa S-4 es una etapa que permite al compuesto (87) reaccionar con el compuesto (61) en presencia de un reactivo de condensación y una base. El compuesto (61) se puede producir según un procedimiento similar al de la etapa A-4.

- 30 La etapa S-4 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa A-5.

(Etapa S-5)

La etapa S-5 es una etapa que elimina el grupo bencilo del compuesto (88) en presencia de un catalizador de paladio en atmósfera de hidrógeno.

- 35 La etapa S-5 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa G-3.

(Etapa S-6)

La etapa S-6 es una etapa para convertir el grupo metoxi del compuesto obtenido en la etapa S-5 en un grupo hidroxilo.

La etapa S-6 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa A-7.

- 40 (Procedimiento T)

El procedimiento T es un procedimiento para producir el compuesto (It) incluido en el compuesto (I).

(Etapa T-1)

- 45 La etapa T-1 es una etapa que permite al compuesto (89) reaccionar con el compuesto (90). El compuesto (89) y el compuesto (90) se conocen públicamente, o se pueden producir fácilmente a partir de compuestos conocidos públicamente.

ES 2 566 529 T3

La etapa T-1 se lleva a cabo preferentemente en ausencia de un disolvente.

La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre 0 °C y 150 °C.

El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 30 minutos y 24 horas.

(Etapa T-2)

- 5 La etapa T-2 es una etapa que permite al compuesto (91) reaccionar con el compuesto (92). El compuesto (92) se conoce públicamente, o se puede producir fácilmente a partir de compuestos conocidos públicamente.

El disolvente utilizado es, preferentemente, un alcohol, y lo más preferido es etanol.

La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre 0 °C y 100 °C.

El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 30 minutos y 24 horas.

- 10 (Etapa T-3)

La etapa T-3 es una etapa que reduce el compuesto (93).

La etapa T-3 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa L-3.

(Etapa T-4)

- 15 La etapa T-4 es una etapa que oxida el compuesto (94).

La etapa T-4 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa L-4.

(Etapa T-5)

- 20 La etapa T-5 es una etapa que somete el compuesto obtenido en la etapa T-4 a una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons (denominada a partir de ahora en el presente documento como reacción HWE) en presencia de una base.

El reactivo de la reacción HWE utilizado no está limitado siempre que se pueda usar en dicha reacción HWE y es, preferentemente un compuesto representado mediante la fórmula $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{COOEt}$ o $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}(\text{F})\text{COOEt}$.

La base utilizada es, preferentemente, un hidruro de metal alcalino, y lo más preferido hidruro de sodio.

- 25 El disolvente utilizado es, preferentemente, un éter, y lo más preferido es tetrahidrofurano.

La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre 0 °C y 100 °C.

El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 30 minutos y 24 horas.

(Etapa T-6)

- 30 La etapa T-6 es una etapa que reduce el compuesto (95) en presencia de un catalizador de paladio en atmósfera de hidrógeno.

El catalizador de paladio utilizado no está limitado, siempre que se pueda usar en una reacción de reducción en atmósfera de hidrógeno y es, preferentemente, un compuesto de paladio tal como paladio-carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio, o sulfato de paladio-bario, o un compuesto de platino tal como óxido de platino o negro de platino, y lo más preferido es paladio-carbono.

- 35 El disolvente utilizado es, preferentemente, un alcohol, ácido acético o mezclas de los anteriores, y lo más preferido es etanol, ácido acético o mezclas de los anteriores.

La temperatura de reacción está preferentemente comprendida entre 0 °C y 100 °C.

El tiempo de reacción está preferentemente comprendido entre 30 minutos y 12 horas.

(Etapa T-7)

- 40 La etapa T-7 es una etapa que hidroliza el compuesto obtenido en la etapa T-6 en presencia de una base.

La etapa T-7 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa A-6.

(Etapa T-8)

La etapa T-8 es una etapa que permite al compuesto (96) reaccionar con el compuesto (6) en presencia de un reactivo de condensación y una base. El compuesto (6) se puede producir según la etapa A-4.

5 La etapa T-8 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa A-5.

(Etapa T-9)

La etapa T-9 es una etapa que hidroliza el compuesto (97) en presencia de una base.

La etapa T-9 se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa A-6.

10 Cuando R^h del compuesto (I) es un metoxi, el grupo metoxi se puede convertir en un grupo hidroxilo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento aplicado en la etapa A-7, según sea necesario.

15 Cuando el compuesto representado mediante la fórmula general (I) de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo se utilizan como principio farmacéutico, se pueden administrar directamente como tal. Por otra parte, se puede mezclar con aditivos farmacológicamente aceptables, según sea apropiado, de forma que se pueda administrar por vía oral en la forma de una formulación tal como un comprimido, una cápsula o un gránulo, o se puede administrar parenteralmente en la forma de una formulación tal como una inyección o un supositorio.

20 Las formulaciones anteriormente descritas se producen por procedimientos bien conocidos usando aditivos tales como un excipiente, un aglutinante, un desintegrante, un lubricante, un emulsionante, un estabilizante, un diluyente, un disolvente utilizado para inyección, y similares.

Un excipiente puede ser, por ejemplo, un excipiente orgánico o un excipiente inorgánico. Un excipiente orgánico puede ser, por ejemplo, derivados de azúcar tales como lactosa o sacarosa; derivados de almidón tales como almidón de maíz o almidón de patata; derivados de celulosa tales como celulosa cristalina; o goma arábiga. Un excipiente inorgánico puede ser, por ejemplo, sulfatos tales como sulfato de calcio.

25 Un aglutinante puede ser, por ejemplo, los excipientes anteriormente descritos; gelatina; polivinilpirrolidona; o polietilenglicol.

Un desintegrante puede ser, por ejemplo, los excipientes anteriormente descritos; almidón químicamente modificado o derivados de celulosa tales como croscarmelosa de sodio o carboximetilalmidón sodio; o polivinilpirrolidona reticulada.

30 Un lubricante puede ser, por ejemplo, talco; ácido esteárico; sílice coloidal; ceras tales como cera de abeja o espermaceti; sulfatos tales como sulfato de sodio; laurilsulfatos tales como laurilsulfato de sodio; o los derivados de almidón descritos anteriormente como excipientes.

Un emulsionante puede ser, por ejemplo, arcilla coloidal tal como bentonita o veegum; tensioactivos aniónicos tales como laurilsulfato de sodio; tensioactivos catiónicos tales como cloruro de benzalconio; o tensioactivos no iónicos tales como alquiléter polioxietilenado.

35 Un estabilizante puede ser, por ejemplo, ésteres del ácido parahidroxibenzoico tales como metilparabeno o propilparabeno; alcoholes tales como clorobutanol; o fenoles tales como fenol o cresol.

Un diluyente puede ser, por ejemplo, agua, etanol, o propilenglicol.

Un disolvente usado para inyección puede ser, por ejemplo, agua, etanol, o glicerina.

40 El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo se puede administrar a una dosis desde 0,02 mg/kg como límite inferior (preferentemente, 0,1 mg/kg) hasta 100 mg/kg como límite superior (preferentemente, 20 mg/kg) por ser humano adulto por administración en el caso de administración oral, o a una dosis desde 0,002 mg/kg como límite inferior (preferentemente, 0,01 mg/kg) hasta 10 mg/kg como límite superior (preferentemente, 2 mg/kg) por ser humano adulto por administración en el caso de administración parenteral, de una a seis veces al día, dependiendo de los síntomas, edad, y el tipo de paciente.

45 **Efectos de la invención**

50 El compuesto representado mediante la fórmula general (I) de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene excelentes propiedades tales como una actividad supresora de la lipólisis, acción reguladora del nivel de lípidos en sangre (por ejemplo, una reducción en la acción sobre el nivel de NEFA o TG), actividad *in vivo*, solubilidad, propiedad de absorción oral, estabilidad metabólica, concentración en sangre, biodisponibilidad (BD), transitividad tisular, estabilidad física, interacción con fármaco, y seguridad [por ejemplo,

lavado]; y es útil como principio farmacéutico, preferentemente un principio farmacéutico para el tratamiento o profilaxis de la dislipidemia con colesterol HDL bajo, hipercolesterolemia, dislipidemia con colesterol LDL alto, dislipidemia con colesterol VLDL alto, dislipidemia con triglicérido alto (hipertrigliceridemia), hiperlipidemia, dislipidemia, anomalía en el metabolismo de los lípidos, arteriosclerosis, diabetes mellitus tipo I, diabetes mellitus tipo II, resistencia a la insulina, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, enfermedad cardiovascular, ictus con apoplejía, adiposidad, angina, insuficiencia renal crónica, trastorno vascular periférico, esteatohepatitis no alcohólica, anorexia nerviosa, síndrome metabólico, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, o esclerosis lateral amiotrófica, o en la reducción de la aparición de un evento o mortalidad debido a enfermedad cardiovascular o cardiopatía coronaria, más preferentemente, un principio farmacéutico para el tratamiento o la profilaxis de la hiperlipidemia, dislipidemia, anomalía en el metabolismo de los lípidos, arteriosclerosis, o diabetes mellitus tipo II, e incluso más preferentemente, un principio farmacéutico para el tratamiento o la profilaxis (preferentemente, tratamiento) de la dislipidemia o anomalías en el metabolismo de los lípidos.

Modo de llevar a cabo la invención

A partir de ahora en el presente documento, la presente invención se explica con mayor detalle, ilustrando Ejemplos, Ejemplos de ensayo, y Ejemplos de formulación. Sin embargo, el alcance de la presente invención no está limitado a los mismos.

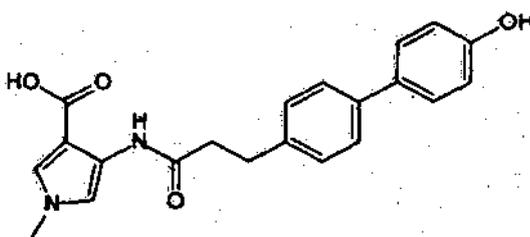
Las siguientes abreviaturas se utilizan en los Ejemplos.

Reactivo de Burgess: N-(trimetilamoniosulfonil)carbamato de metilo
 DMF: dimetilformamida
 DMSO: dimetilsulfóxido
 HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
 Reactivo de Lawesson: 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditiazol-2,4-disulfuro
 THF: tetrahidrofurano
 Boc₂O: dicarbonato de di-t-butilo
 DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
 DMA: dimetilacetamida
 dppf: 1, 1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
 HOBt: 1-hidroxibenzotriazol
 WSCI: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

Ejemplos

(Ejemplo 1)

Ácido 4-{3-[4-(4-hidroxifenil)fenil]propanoil}amino-1-metilpirrol-3-carboxílico



(a) Clorhidrato del éster etílico del ácido 4-amino-1-metilpirrol-3-carboxílico (a)-1

Se añadió clorhidrato del éter terc-butílico de sarcosina (7,19 g, 38,4 mmol) a una mezcla de cloruro de metileno (50 ml) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (20 ml), y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se extrajo con cloruro de metileno (150 ml), y se secó con sulfato de sodio y a continuación se concentró.

El residuo obtenido se disolvió en THF (30 ml), y 2-(etoximetileno)-2-cianoacetato de etilo (6,50 g, 38,4 mmol) se añadió a continuación a la solución. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, y después a 90 °C durante 4 horas. La solución de reacción se concentró, y después se sometió a destilación azeotrópica con tolueno. El residuo se disolvió en THF (30 ml), y se añadió a la solución hidruro de sodio (1,46 g, 38,4 mmol) a 0 °C. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A continuación, se añadió agua (10 ml) a la solución de reacción, y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y agua (30 ml) y las dos capas se separaron. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada (30 ml), y se secó con sulfato de sodio y a continuación se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto de pirrol (6,78 g, rendimiento: 66 %).

(a)-2

El compuesto de pirrol (6,78 g, 25,3 mmol) obtenido en el Ejemplo 1(a)-1 se disolvió en ácido clorhídrico 4 N en dioxano (25 ml), y la solución obtenida se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se concentró, de forma que se obtuvo el compuesto del título (4,67 g, rendimiento: 90 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9,80 (2H, s a), 7,47 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,99 (1H, s a), 4,22 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,66 (3H, s), 1,28 (3H, t, J = 7,1 Hz). EM m/z: 169 (M+H)⁺.

(b) Ácido 3-[4-(4-metoxifenil)fenil]propiónico

Una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (3,4 ml, 6,75 mmol) y tetraquitrifenilfosfina paladio (130 mg, 0,113 mmol) se añadió a una solución de 4-metoxibromobenceno (421 mg, 2,25 mmol) y ácido 4-(2-etoxicarboniletil)fenilborónico (500 mg, 2,25 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla obtenida se agitó a 80 °C durante 8 horas. A continuación, se añadió agua a la solución de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M, una solución saturada de bicarbonato de sodio, y una solución salina saturada. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, y el disolvente se eliminó después mediante destilación. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener un compuesto de éster. Una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (5 ml, 5,00 mmol) se añadió a una solución del compuesto de éster obtenido en etanol (20 ml), y la mezcla obtenida se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se añadió ácido clorhídrico 1 M (10 ml, 10,0 mmol) a la solución de reacción, y a continuación, los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, seguido por lavado con agua, de forma que se obtuvo el compuesto del título (453 mg, rendimiento en dos etapas: 79 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,53-7,47 (4H, m), 7,28 (2H, d, J = 8,2 Hz), 6,98 (2H, d, J = 9,0 Hz), 3,86 (3H, s), 3,01 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,73 (2H, t, J = 7,8 Hz).

(c) Ácido 4-{3-[4-(4-hidroxifenil)fenil]propanoil}amino-1-metilpirrol-3-carboxílico (c)-1

El compuesto (100 mg, 0,50 mmol) obtenido en el Ejemplo 1(a) y el compuesto (115 mg, 0,45 mmol) obtenido en el Ejemplo 1(b) se disolvieron en dimetilformamida (3 ml), y se añadió a continuación HATU (240 mg, 0,59 mmol) a la solución. La mezcla obtenida se enfrió sobre hielo en atmósfera de nitrógeno. Se añadió trietilamina (0,2 ml, 0,90 mmol) a la solución de reacción, y la mezcla obtenida se agitó a continuación con enfriamiento por hielo durante 30 minutos. A continuación, se añadió agua (15 ml) a la solución de reacción, y el precipitado generado se recogió seguidamente mediante filtración, se lavó con agua y, después, se secó a presión reducida, de forma que se obtuvo un compuesto de éster (130 mg, rendimiento: 71 %) en forma de un polvo incoloro.

(c)-2

El compuesto (129 mg, 0,32 mmol) obtenido en el Ejemplo 1(c)-1 se disolvió en una mezcla de THF (3 ml) y metanol (1 ml), y a continuación se añadió a la solución una solución acuosa de hidróxido de litio 1 N (1 ml). La mezcla obtenida se agitó a 70 °C durante 3 horas. La solución de reacción se concentró y a continuación se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N (0,6 ml). El precipitado generado se recogió mediante filtración y a continuación se lavó con agua. El sólido obtenido se secó a presión reducida, de forma que se obtuvo el compuesto del título (110 mg, rendimiento: 91 %).

(d) Ácido 4-{3-[4-(4-hidroxifenil)fenil]propanoil}amino-1-metilpirrol-3-carboxílico

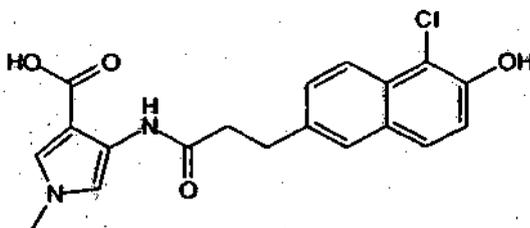
Se añadió cloruro de metileno (2 ml) al compuesto (105 mg, 0,28 mmol) obtenida en el Ejemplo 1(c), y la mezcla obtenida se enfrió después a 78 °C en atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadió una solución de cloruro de metileno-tribromuro de boro 1 N (1,4 ml) a la solución de reacción, y la mezcla obtenida se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras confirmar que la reacción había finalizado, la solución de reacción se enfrió a -78 °C. Posteriormente, se añadió agua a la solución de reacción, la temperatura de la mezcla de reacción se aumentó hasta temperatura ambiente, y la mezcla obtenida se agitó después. El precipitado generado se recogió mediante filtración y después se lavó con agua y cloruro de metileno y se secó a presión reducida, de forma que se obtuvo el compuesto del título (94 mg, rendimiento: 93 %) en forma de un polvo incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12,2 (1H, s a), 9,50 (1H, s a), 9,34 (1H, s a), 7,46 (4H, dd, J = 10,9 y 8,5 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,25 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,21 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,82 (2H, d, J = 8,8 Hz), 3,60 (3H, s), 2,90 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,68 (2H, t, J = 7,6 Hz).

EM m/z: 363 (M - H).

(Ejemplo 2)

Ácido 4-[3-(5-cloro-6-hidroxi-2-naftil)propanoil]amino-1-metilpirrol-3-carboxílico

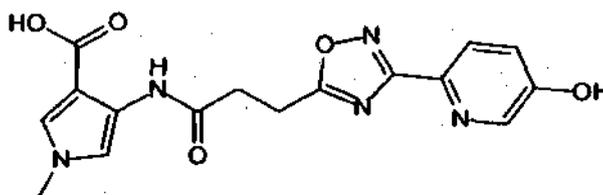


Las reacciones se llevaron a cabo de la misma forma que en los Ejemplos 1(c) y 1(d) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 1(a) y el ácido 3-(5-cloro-6-hidroxi-2-naftil)propiónico sintetizado según un procedimiento similar al procedimiento descrito en el documento WO 2007/120575, de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12,2 (1H, s a), 10,3 (1H, s), 9,33 (1H, s), 7,93 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,72-7,68 (2H, m), 7,52 (1H, dd, J = 8,6, 1,5 Hz), 7,26-7,21 (3H, m), 3,60 (3H, s), 3,03 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,76 (2H, t, J = 7,6 Hz). EM m/z: 371 (M - H).

(Ejemplo 3)

Ácido 4-{3-[(5-hidroxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-1-metilpirrol-3-carboxílico



(a) 2-Ciano-5-(4-metoxibenciloxi)piridina

Se disolvió hidruro de sodio (1,44 g, 33 mmol) en DMF (20 ml), y a continuación se añadió alcohol 4-metoxibencilico (3,74 ml, 33 mmol) a la solución en atmósfera de nitrógeno y con enfriamiento con hielo. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se añadió 5-bromo-2-cianopiridina (4,58 g, 25 mmol) a la solución de reacción, y la mezcla obtenida se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se añadió agua a la solución de reacción, y se extrajo después con acetato de etilo y se lavó con agua. Las capas acuosas se combinaron y se extrajeron con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio y a continuación se concentraron. El residuo obtenido se recrystalizó en acetato de etilo, de forma que se obtuvo el compuesto del título (3,57 g, rendimiento: 60 %) en forma de cristales de color amarillo.

(b) Ácido 3-[[5-(4-metoxibenciloxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]propiónico

El compuesto (3,57 g, 15 mmol) obtenido en el Ejemplo 2(a) y clorhidrato de hidroxilamina (1,24 g, 18 mmol) se disolvieron a continuación en etanol (70 ml), y se añadió después una mezcla de hidróxido de sodio (0,7 g, 16 mmol) y agua (7 ml) a la solución a temperatura ambiente. La mezcla obtenida se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado generado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol y después se secó a presión reducida para obtener un compuesto deseado (4,52 g, rendimiento: 100 %). El compuesto obtenido se disolvió en piridina (10 ml), y se añadió a continuación cloruro de maloniletilo (2,5 ml, 2,0 mmol) a la solución. La mezcla obtenida se agitó a 130 °C durante 4 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. A continuación, se añadió agua al concentrado, y después se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con agua, y se secó con sulfato de sodio y a continuación se concentró. El precipitado generado se recogió mediante filtración y a continuación se lavó con metanol para obtener un compuesto deseado (2,89 g, rendimiento: 51 %) en forma de cristales de color rojo claro. El compuesto obtenido (2,89 g, 7,5 mmol) se disolvió en una mezcla de THF (50 ml) y metanol (20 ml), y a continuación se añadió a la solución una solución acuosa de hidróxido de litio 1 N (30 ml). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y a continuación se añadió ácido clorhídrico 2 N (15 ml) al concentrado para su neutralización. El precipitado generado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y, después, se secó a presión reducida, de forma que se obtuvo el compuesto del título (2,23 g, rendimiento: 83 %) en forma de cristales de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8,54 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,39-7,35 (3H, m), 6,94 (2H, d, J = 8,6 Hz), 5,11 (2H, s), 3,83 (3H, s), 3,29 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,06 (2H, t, J = 7,2 Hz).

(c) Éster etílico del ácido 4-{3-[(5-(4-metoxibenciloxi)piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil} amino-1-metilpirrol-3-carboxílico

Se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 1-(c)-1 usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 1(a) y el ácido carboxílico obtenido en el Ejemplo 3(b), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo incoloro.

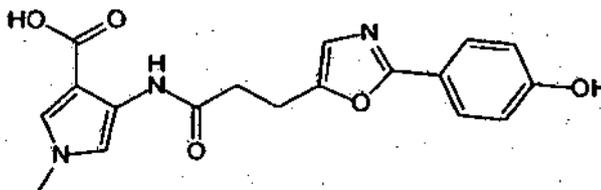
(d) Ácido 4-{3-[(5-hidroxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-1-metilpirrol-3-carboxílico

El compuesto (126 mg, 0,25 mmol) obtenido en el Ejemplo 3(c) se disolvió en cloruro de metileno (2,0 ml), y a continuación se añadieron triisopropilsilano (0,51 ml, 2,50 mmol) y ácido trifluoroacético (1,0 ml) a la solución a 0 °C. La solución de reacción se agitó durante 2 horas, y después se concentró. Se añadieron al residuo etanol (5,0 ml) y una solución acuosa de hidróxido de litio 1 N (2,5 ml) al residuo, y la mezcla obtenida se agitó a continuación a 100 °C durante 3 horas. La solución de reacción se concentró, y posteriormente se añadieron ácido clorhídrico 1 N (3 ml) y cloruro de metileno (3 ml) a la anterior. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y a continuación se lavó con agua (10 ml). El sólido precipitado se purificó mediante cromatografía líquida en fase invertida (acetonitrilo/agua), de forma que se obtuvo el compuesto del título (24 mg, rendimiento: 27 %) en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (500 MHz, MeOH-d₄): δ (ppm) = 8,21 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,99 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,22 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,16 (1H, d, J = 2,4 Hz), 3,64 (3H, s), 3,33 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,05 (2H, t, J = 6,9 Hz). EM m/z: 358 (M+H)⁺.

(Ejemplo 4)

Ácido 4-{3-[2-(4-hidroxifenil)oxazol-5-il]propanoil}amino-1-metilpirrol-3-carboxílico



(a) Éster metílico del ácido 5-(4-metoxibenzoil)aminolevulínico

En atmósfera de nitrógeno, una cantidad catalítica de dimetilformamida se añadió a una solución de ácido p-metoxibenzoico (5 g, 33,0 mmol) en diclorometano (50 ml), y la mezcla obtenida se enfrió después a 0 °C. Posteriormente, se añadió cloruro de oxalilo (5,8 ml, 66,1 mmol) a la solución de reacción, y la mezcla obtenida se agitó después a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, el disolvente se eliminó por destilación, y el residuo obtenido se añadió después a una solución de clorhidrato de metilo del ácido 5-aminolevulínico (1,0 g, 5,50 mmol) y trietilamina (2,3 ml, 16,5 mmol) en diclorometano (80 ml) que se había enfriado a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, el disolvente se eliminó por destilación, y el residuo obtenido se purificó después mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), de forma que se obtuvo el compuesto del título (6,46 g, rendimiento: 84 %).

(b) Ácido 3-[2-(4-metoxifenil)oxazol-5-il]propiónico

En atmósfera de nitrógeno, el reactivo de Burgess (6,65 g, 27,9 mmol) se añadió a una solución del éster metílico del ácido 5-(4-metoxibenzoil)aminolevulínico (4,46 g, 18,6 mmol) y trietilamina (3,41 ml, 24,2 mmol) en acetonitrilo (50 ml). La mezcla obtenida se agitó a 80 °C durante 5 horas. El disolvente se eliminó por destilación, y el residuo obtenido se purificó a continuación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto ciclado (3,7 g, rendimiento: 76 %). Una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (50 ml, 50 mmol) se añadió a una solución del compuesto ciclado obtenido (3,7 g, 14,2 mmol) en metanol (100 ml), y la mezcla obtenida se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, se añadió a la solución de reacción ácido clorhídrico 1 M (55 ml, 55 mmol), y el sólido generado se recogió seguidamente mediante filtración, se lavó con agua y, a continuación, se lavó con una mezcla de n-hexano y diclorometano, de forma que se obtuvo el compuesto del título, (3,5 mg, rendimiento: 99 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,94 (2H, dt, J = 9,4 y 2,5 Hz), 6,97 (2H, dt, J = 9,4 y 2,4 Hz), 6,88 (1H, s), 3,86 (3H, s), 3,08 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,79 (2H, t, J = 7,4 Hz).

(c) Ácido 4-{3-[2-(4-hidroxifenil)oxazol-5-il]propanoil}amino-1-metilpirrol-3-carboxílico

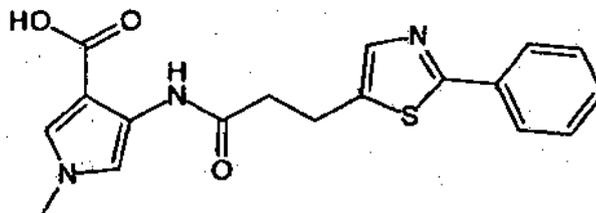
Las reacciones se llevaron a cabo de la misma forma que en los Ejemplos 1(c) y 1(d) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 1(a) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 4(b), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12,2 (1H, s a), 10,0 (1H, s), 9,39 (1H, s), 7,74 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,28 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,24 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,93 (1H, s), 6,85 (2H, d, J = 8,6 Hz), 3,62 (3H, s), 3,01 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,76 (2H, t, J = 7,4 Hz).

EM m/z: 356 (M+H)⁺.

(Ejemplo 5)

Ácido 4-{3-(2-feniltiazol-5-il)propanoil}amino-1-metilpirrol-3-carboxílico



5 (a) Éster metílico del ácido 5-benzoilaminolevulínico

En atmósfera de nitrógeno, una solución de clorhidrato de metilo del ácido 5-aminolevulínico (1,0 g, 5,5 mmol) y trietilamina (2,3 ml, 16,5 mmol) en diclorometano (50 ml) se enfrió a 0 °C, y se añadió a continuación cloruro de benzoilo (0,7 ml, 6,1 mmol) a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, se añadió agua a la solución de reacción, y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y a continuación se secó con sulfato de sodio. El disolvente se eliminó por destilación, y el residuo obtenido se purificó después mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), de forma que se obtuvo el compuesto del título (1,29 g, rendimiento: 94 %).

(b) Ácido 3-(2-feniltiazol-5-il)propiónico

El compuesto (500 mg, 2,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 5(a) se añadió a una solución de piridina (0,3 ml, 4,012 mmol) en tolueno (5 ml) en atmósfera de nitrógeno, y el reactivo de Lawesson (1,1 g, 2,6 mmol) se añadió a continuación a la solución. La solución de reacción se agitó a 80 °C durante 7 horas. Después, se añadió agua a la solución de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y a continuación se secó con sulfato de sodio. El disolvente se eliminó por destilación, y el residuo obtenido se purificó a continuación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto deseado (310 mg, rendimiento: 62 %). Una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (6,3 ml, 6,3 mmol) se añadió a una solución del compuesto obtenido (310 mg, 1,3 mmol) en metanol (15 ml), y la mezcla obtenida se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió ácido clorhídrico 1 N (10 ml, 10 mmol) a la solución de reacción, y el sólido generado se recogió mediante filtración, seguido por lavado con agua, de forma que se obtuvo el compuesto del título (271 mg, rendimiento: 93 %).

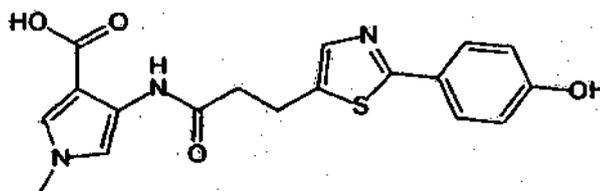
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,90 (2H, dd, J = 7,8 y 1,9 Hz), 7,61 (1H, s), 7,45-7,40 (3H, m), 3,22 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,78 (2H, t, J = 7,2 Hz).

(c) Ácido 4-{3-(2-feniltiazol-5-il)propanoil}amino-1-metilpirrol-3-carboxílico

Se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 1(c) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 1(a) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 5(b), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo incoloro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9,42, (1H, s a), 7,87 (2H, dd, J = 7,2 y 1,8 Hz), 7,68 (1H, d, J = 0,8 Hz), 7,51-7,45 (3H, m), 7,28 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,21 (1H, d, J = 2,4 Hz), 3,61 (3H, s), 3,17 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,78 (2H, t, J = 7,0 Hz). EM m/z: 356 (M+H)⁺.

(Ejemplo 6)

Ácido 4-{3-[2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il]propanoil}amino-1-metilpirrol-3-carboxílico



35 (a) Ácido 3-[2-(4-metoxifenil)tiazol-5-il]propiónico

Se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 5(b) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 4(a), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,70 (2H, dt, J = 47,3 y 29,2 Hz), 7,54 (1H, s), 6,95 (2H, dt, J = 9,3 y 2,5 Hz), 3,86 (3H, s), 3,20 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,77 (2H, t, J = 7,5 Hz).

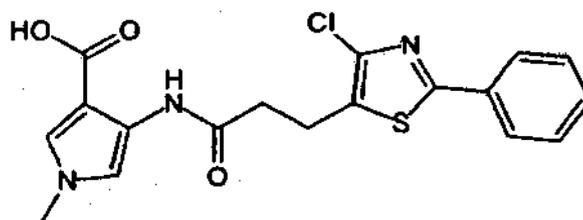
(b) Ácido 4-[3-[2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il]propanoil]amino-1-metilpirrol-3-carboxílico

Las reacciones se llevaron a cabo de la misma forma que en los Ejemplos 1(c) y 1(d) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 1(a) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 6(a), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo incoloro.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12,2 (1H, s), 9,94 (1H, s), 9,35 (1H, s), 7,68 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,55 (1H, s), 7,28 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,23 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8,6 Hz), 3,61 (3H, s), 3,13 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,75 (2H, t, J = 7,0 Hz).
EM m/z: 372 (M+H)⁺.

(Ejemplo 7)

- 10 Ácido 4-[3-(4-cloro-2-feniltiazol-5-il)propanoil]amino-1-metilpirrol-3-carboxílico



(a) Éster etílico del ácido 3-(4-cloro-2-bromotiazol-5-il)propiónico

- Se añadió N-clorosuccinimida (2,83 g, 21,3 mmol) a una solución del éster etílico del ácido 3-(2-bromotiazol-5-il)propiónico sintetizado según un procedimiento similar al procedimiento descrito en J. Med. Chem., 2007, 50, p. 6303 en DMF (50 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla obtenida se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente, y después a 80 °C durante 5 horas. A continuación, el disolvente se eliminó por destilación, y el residuo obtenido se purificó a continuación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto de cloro (2,63 g, rendimiento: 62 %). Se añadió N-bromosuccinimida (4,2 g, 23,7 mmol) a una solución en DMF (30 ml) del compuesto de cloro obtenido (2,6 g, 11,9 mmol) en DMF (30 ml) en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla obtenida se agitó a continuación a 80 °C durante 2 días. A continuación, el disolvente se eliminó por destilación, y el residuo obtenido se purificó después mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), de forma que se obtuvo el compuesto del título (886 mg, rendimiento: 28 %).

(b) Éster etílico del ácido 3-(4-cloro-2-feniltiazol-5-il)propiónico

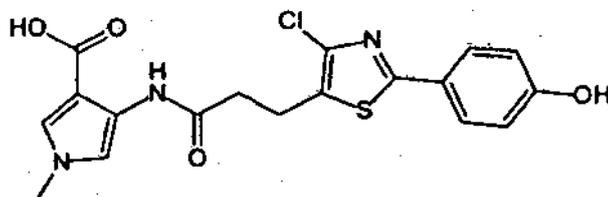
- 25 Una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (2,2 ml, 4,42 mmol) y tetraquitrifenilfosfina paladio (85 mg, 0,074 mmol) se añadió a una solución del compuesto (440 mg, 1,47 mmol) obtenido en el Ejemplo 7(a) y ácido fenilborónico (180 mg, 1,47 mmol) en DMF (7 ml). La mezcla obtenida se agitó a 80 °C durante 3 horas. A continuación, se añadió agua a la solución de reacción, y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N, una solución acuosa de bicarbonato de sodio, y una solución salina saturada. A continuación se secó con sulfato de sodio. El disolvente se eliminó por destilación, y el residuo obtenido se purificó después mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), de forma que se obtuvo el compuesto del título (224 mg, rendimiento: 51 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,90-7,86 (2H, m), 7,44-7,41 (3H, m), 4,17 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,16 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,69 (2H, t, J = 7,4 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,4 Hz).

(c) Ácido 4-[3-(4-cloro-2-feniltiazol-5-il)propanoil]amino-1-metilpirrol-3-carboxílico

- 35 Una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (3,8 ml, 5,3 mmol) se añadió a una solución del compuesto (344 mg, 1,06 mmol) obtenido en el Ejemplo 7(b) en etanol (15 ml). La mezcla obtenida se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. A continuación, se añadió ácido clorhídrico 1 M (5,0 ml, 7,0 mmol) a la solución de reacción, y el sólido generado se recogió mediante filtración, seguido por lavado con agua, de forma que se obtuvo un compuesto de ácido carboxílico (178 mg, rendimiento: 88 %).
- 40 Se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 1(c) usando el compuesto ácido carboxílico obtenido y el compuesto obtenido en el Ejemplo 1(a), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo incoloro.
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9,36 (1H, s), 7,84 (2H, dd, J = 6,5 y 3,0 Hz), 7,49 (3H, t, J = 3,1 Hz), 7,25 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,20 (1H, d, J = 2,8 Hz), 3,59 (3H, s), 3,10 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,76 (2H, t, J = 7,0 Hz).
45 EM m/z: 390 (M+H)⁺.

(Ejemplo 8)

Ácido 4-{3-[4-cloro-2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il]propanoil}amino-1-metilpirrol-3-carboxílico



(a) Éster etílico del ácido 3-[4-cloro-2-(4-metoxifenil)tiazol-5-il]propiónico

- 5 Se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 7(b) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 7(a) y ácido p-metoxifenilborónico, de forma que se obtuvo el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7,81 (2H, dt, J = 9,5 y 2,5 Hz), 6,93 (2H, dt, J = 9,4 y 2,4 Hz), 4,17 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,85 (3H, s), 3,13 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,67 (2H, t, J = 7,4 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz).

(b) Ácido 4-{3-[4-cloro-2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il]propanoil}amino-1-metilpirrol-3-carboxílico

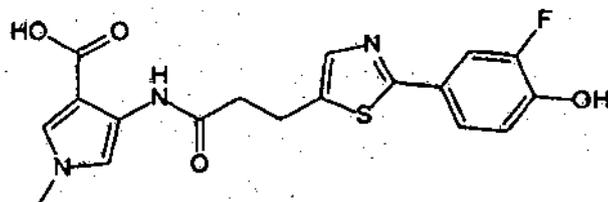
- 10 Las reacciones se llevaron a cabo de la misma forma que en los Ejemplos 7(c) y 1(d) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 8(a) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 1(a), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 10,1 (1H, s a), 9,36 (1H, s a), 7,69 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,27 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,23 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,86 (2H, dd, J = 8,6 y 1,1 Hz), 3,61 (3H, s), 3,08 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,75 (2H, t, J = 7,0 Hz). EM m/z: 404 (M-H).

- 15

(Ejemplo 9)

Ácido 4-{3-[2-(4-hidroxifenil)-3-fluorotiazol-5-il]propanoil}amino-1-metilpirrol-3-carboxílico



- 20 Se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 7(b) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 7(a) y el ácido 3-fluoro-4-metoxifenilborónico para obtener un compuesto de éster. A continuación, se llevaron a cabo las reacciones de la misma forma que en los Ejemplos 7(c) y 1(d) usando el compuesto de éster obtenido y el compuesto obtenido en el Ejemplo 1(a), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo incoloro.

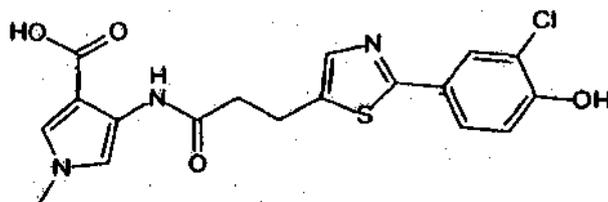
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 12,2 (1H, s a), 10,4 (1H, s), 9,34 (1H, s), 7,61 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,59 (1H, s), 7,50 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,28 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,23 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,03 (1H, t, J = 8,8 Hz), 3,61 (3H, s), 3,14 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,76 (2H, t, J = 7,0 Hz).

- 25

EM m/z: 388 (M - H).

(Ejemplo 10)

Ácido 4-{3-[2-(3-cloro-4-hidroxifenil)tiazol-5-il]propanoil}amino-1-metilpirrol-3-carboxílico



- 30 Se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 7(b) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 7(a) y el ácido 3-cloro-4-metoxifenilborónico para obtener un compuesto de éster. A continuación, se llevaron a cabo las reacciones de la misma forma que en los Ejemplos 7(c) y 1(d) usando el compuesto de éster obtenido y el compuesto obtenido en el Ejemplo 1(a), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo incoloro.

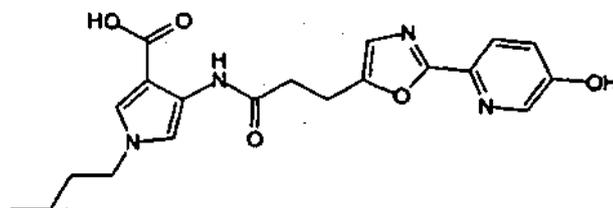
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 12,2 (1H, s a), 10,8 (1H, s), 9,34 (1H, s), 7,80 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 8,6, 1,9 Hz), 7,60 (1H, s), 7,28 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,23 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,61 (3H, s), 3,14

- 35

(2H, t, J = 7,0 Hz), 2,76 (2H, t, J = 7,0 Hz).
EM m/z: 404 (M - H)⁻.

(Ejemplo 11)

Ácido 4-{3-[2-(5-hidroxipiridin-2-il)oxazol-5-il]propanoil}amino-1-butilpirrol-3-carboxílico



5

(a) N-Butilglicina-t-butil éster

Se disolvió N-butilamina (5 ml, 51 mmol) en t-butil metil éter (100 ml), y se añadió a continuación éster terc-butílico del ácido bromoacético (3,7 ml, 25 mmol) a la solución. La mezcla obtenida se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El precipitado generado resultante se filtró, y el filtrado se concentró después a presión reducida, de forma que se obtuvo el compuesto del título (4,67 g, rendimiento: 100 %) en forma de una sustancia oleosa incolora.

10

(b) Clorhidrato del éster etílico del ácido 4-amino-1-butilpirrol-3-carboxílico

Se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 1(a) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 11(a), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 7,55 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,04 (1H, d, J = 2,3 Hz), 4,22 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,95 (2H, t, J = 7,3 Hz), 1,70-1,63 (2H, m), 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,19 (2H, c, J = 7,5 Hz), 0,88 (3H, t, J = 7,5 Hz).

15

(c) Ácido 3-[2-(5-metoxipiridin-2-il)oxazol-5-il]propiónico

Las reacciones se llevaron a cabo de la misma manera que en los Ejemplos 4(a) y 4(b) usando el ácido 5-metoxipicolínico, de forma que se obtuvo el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8,42 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,08 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,33 (1H, t, J = 4,1 Hz), 6,96 (1H, s), 3,93 (3H, s), 3,13 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,88 (2H, t, J = 7,6 Hz).

20

(d) Ácido 4-{3-[2-(5-hidroxipiridin-2-il)oxazol-5-il]propanoil}amino-1-butilpirrol-3-carboxílico

Las reacciones se llevaron a cabo de la misma forma que en los Ejemplos 1(c) y 1(d) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 11(b) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 11(c), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo incoloro.

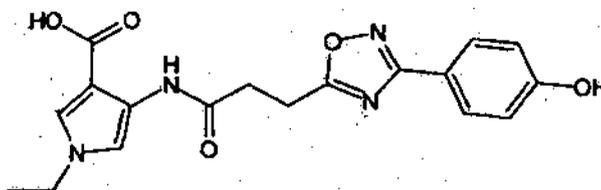
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 10,5 (1H, s a), 9,41 (1H, s), 8,21 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,89 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,31-7,25 (3H, m), 7,03 (1H, s), 3,88 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,77 (2H, t, J = 7,4 Hz), 1,65 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,20 (2H, c, J = 7,8 Hz), 0,87 (3H, t, J = 7,4 Hz).

25

EM m/z: 397 (M - H)⁻.

(Ejemplo 12)

Ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



(a) Clorhidrato del éster etílico del ácido 4-amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

Las reacciones se llevaron a cabo de la misma manera que en los Ejemplos 11(a) y 1(a) usando una solución de etilamina 2 N en THF, de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo claro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9,81 (2H, s a), 7,58 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,05 (1H, s), 4,23 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,98 (2H, c, J = 7,0 Hz), 1,32 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz).

35

(b) Ácido 3-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propiónico

Se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 3(b) utilizando 4-metoxibenzamidoxima, de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo incoloro.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7,99 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,98 (2H, d, J = 9,0 Hz), 3,86 (3H, s), 3,24 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,00 (2H, t, J = 7,4 Hz).

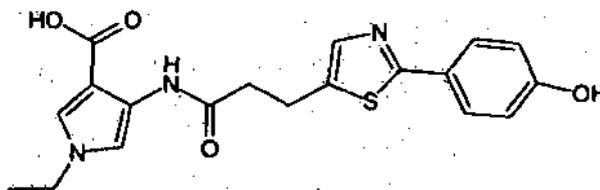
(c) Ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

5 Las reacciones se llevaron a cabo de la misma forma que en los Ejemplos 1(c) y 1(d) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 12(a) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 12(b), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 12,3 (1H, s a), 10,1 (1H, s), 9,50 (1H, s), 7,82 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,28 (2H, s), 6,90 (2H, d, J = 8,6 Hz), 3,89 (2H, c, J = 7,2 Hz), 3,22 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,97 (2H, t, J = 6,9 Hz), 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz).
EM m/z: 371 (M+H) $^+$.

10 (Ejemplo 13)

Ácido 4-{3-[2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



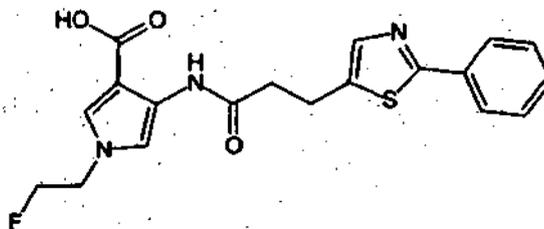
15 Las reacciones se llevaron a cabo de la misma forma que en los Ejemplos 1(c) y 1(d) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 12(a) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 6(a), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 9,36 (1H, s), 7,70 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,58 (1H, s), 7,34 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,6 Hz), 3,92 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,13 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,76 (2H, t, J = 7,0 Hz), 1,31 (3H, t, J = 7,0 Hz).

EM m/z: 386 (M+H) $^+$.

20 (Ejemplo 14)

Ácido 4-[3-(2-feniltiazol-5-il)propanoil]amino-1-(2-fluoroetil)pirrol-3-carboxílico



(a) Éster etílico del ácido 4-amino-1-(2-fluoroetil)pirrol-3-carboxílico

25 Las reacciones se llevaron a cabo de la misma manera que en los Ejemplos 11 (a) y 1(a) usando 2-fluoroetilamina, de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo claro.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 9,79 (2H, s a), 7,58 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,08 (1H, s), 4,75 (1H, t, J = 4,5 Hz), 4,63 (1H, t, J = 4,5 Hz), 4,34 (1H, t, J = 4,5 Hz), 4,27 (1H, t, J = 45 Hz), 4,24 (2H, c, J = 7,1 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz).

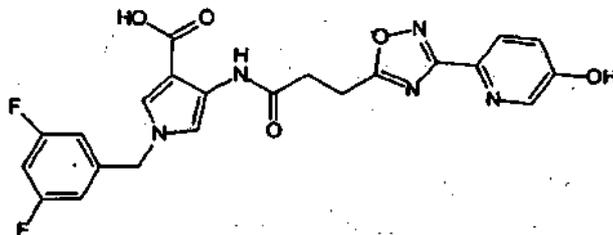
(b) Ácido 4-[3-(2-feniltiazol-5-il)propanoil]amino-1-(2-fluoroetil)pirrol-3-carboxílico

30 Se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 1(c) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 14(a) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 5(a), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo incoloro. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 12,3 (1H, s a), 9,37 (1H, s), 7,87 (2H, dd, J = 7,8, 1,6 Hz), 7,69 (1H, s), 7,51-7,46 (3H, m), 7,40 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,32 (1H, d, J = 2,4 Hz), 4,72 (1H, t, J = 4,5 Hz), 4,61 (1H, t, J = 4,7 Hz), 4,26 (1H, t, J = 4,5 Hz), 4,19 (1H, t, J = 4,7 Hz), 3,17 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,80 (2H, t, J = 7,1 Hz).
EM m/z: 388 (M+H) $^+$.

35

(Ejemplo 15)

Ácido 4-{3-[(5-hidroxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-1-(3,5-difluorobencil)pirrol-3-carboxílico



(a) Éster etílico del ácido 4-amino-1-(3,5-difluorobencil)pirrol-3-carboxílico

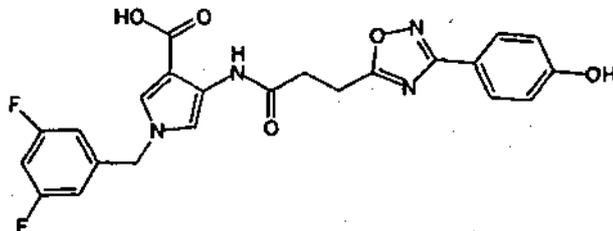
- 5 Las reacciones se llevaron a cabo de la misma manera que en los Ejemplos 11(a) y (1a) usando 3,5-difluorobencilamina, de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9,86 (2H, s a), 7,74 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,27-7,21 (1H, m), 7,18 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,11-7,07 (2H, m), 5,20 (2H, s), 4,23 (2H, c, J = 7,1 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz).

(b) Ácido 4-{3-[(5-hidroxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-1-(3,5-difluorobencil)pirrol-3-carboxílico

- 10 Las reacciones se llevaron a cabo de la misma forma que en los Ejemplos 1(c) y 3(d) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 15(a) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 3(b), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo incoloro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12,4 (1H, s a), 10,6 (1H, s), 9,45 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,48 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,7, 2,8 Hz), 7,20-7,15 (1H, m), 7,01 (2H, d, J = 6,7 Hz), 5,11 (2H, s), 3,23 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,99 (2H, t, J = 6,9 Hz).
15 EM m/z: 470 (M+H)⁺.

(Ejemplo 16)

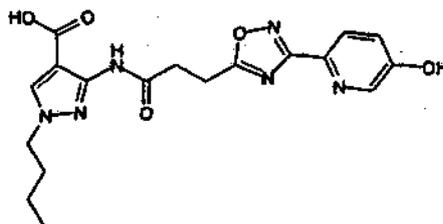
Ácido 4-{3-[(4-hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-1-(3,5-difluorobencil)pirrol-3-carboxílico



- 20 Las reacciones se llevaron a cabo de la misma forma que en los Ejemplos 1(c) y 1(d) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 15(a) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 12(b), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo incoloro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12,4 (1H, s), 10,1 (1H, s), 9,45 (1H, s), 7,81 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,21-7,16 (1H, m), 7,02 (2H, d, J = 6,2 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8,6 Hz), 5,12 (2H, s),
25 3,21 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,97 (2H, t, J = 7,0 Hz).
EM m/z: 469 (M + H)⁺.

(Ejemplo 17)

Ácido 5-{3-[(5-hidroxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-2-butilpirazol-4-carboxílico



- 30 (a) Éster etílico del ácido 5-amino-2-butilpirazol-3-carboxílico

Se añadió hidruro de sodio (920 mg, 21 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 5-aminopirazol-3-carboxílico (3,10 g, 20 mmol) en acetonitrilo (100 ml) en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla obtenida se agitó después a

temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió sobre hielo, y yoduro de butilo (2,3 ml, 20 mmol) se añadió a continuación al anterior. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después a 60 °C durante 1 hora. La solución de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, el disolvente se eliminó por destilación, y a continuación se añadió agua al resto, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada, y se secó con sulfato de sodio y a continuación se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo), de forma que se obtuvo el compuesto del título (1,60 g, rendimiento: 38 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo claro.

5
10
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,58 (1H, s), 4,66 (2H, s a), 4,27 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,90 (2H, t, J = 7,1 Hz), 1,84-1,76 (2H, m), 1,37-1,24 (5H, m), 0,94 (3H, t, J = 7,4 Hz).

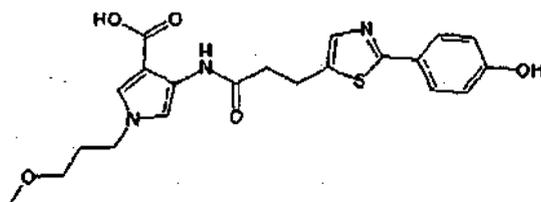
(b) Ácido 5-{3-[(5-hidroxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-2-butilpirazol-4-carboxílico

Las reacciones se llevaron a cabo de la misma forma que en los Ejemplos 1(c) y 3(d) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 17(a) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 3(b), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo incoloro.

15
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 10,6 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,19 (1H, s), 7,92 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 8,4 y 3,0 Hz), 4,04 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,45-3,34 (2H, m), 3,22 (2H, t, J = 6,9 Hz), 1,74-1,71 (2H, m), 1,24-1,17 (2H, m), 0,87 (3H, t, J = 7,4 Hz).

(Ejemplo 18)

Ácido 4-{3-[2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il]propanoil}amino-1-(3-metoxipropil)pirrol-3-carboxílico



20
(a) Éster etílico del ácido 4-amino-1-(3-metoxipropil)pirrol-3-carboxílico

Las reacciones se llevaron a cabo de la misma manera que en los Ejemplos 11(a) y 11 (b) usando 3-metoxipropilamina, de forma que se obtuvo el compuesto del título.

25
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9,95 (2H, s a), 7,51 (1H, s), 7,07 (1H, s), 4,21 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,99 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,24 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,22 (3H, s), 1,95-1,90 (2H, m), 1,28 (3H, t, J = 7,1 Hz).

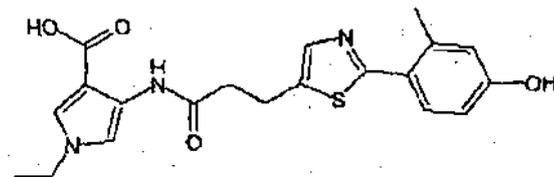
(b) Ácido 4-{3-[2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il]propanoil}amino-1-(3-metoxipropil)pirrol-3-carboxílico

Las reacciones se llevaron a cabo de la misma forma que en los Ejemplos 1(c) y 1(d) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 18(a) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 6(a), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo incoloro.

30
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9,35 (1H, s), 7,68 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,55 (1H, s), 7,30 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,25 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8,7 Hz), 3,92 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,23 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,22 (3H, s), 3,12 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,75 (2H, t, J = 7,1 Hz), 1,93-1,88 (2H, m)
EM m/z: 430 (M+H)⁺.

(Ejemplo 19)

35
Ácido 4-{3-[2-(4-hidroxi-2-metilfenil)tiazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



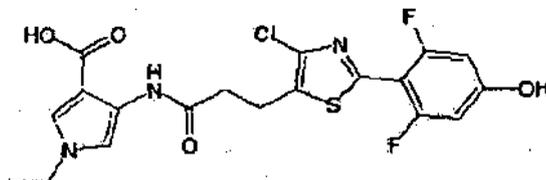
Usando el éster etílico del ácido 3-(2-bromotiazol-5-il)propiónico sintetizado según un procedimiento similar al procedimiento descrito en J. Med. Chem., 2007, 50, p. 6303 y el compuesto obtenido en el Ejemplo 12(b), se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 1(c)-1 para obtener un compuesto de amida. Usando el compuesto de amida obtenido y el ácido 2-metil-4-metoxifenilborónico, se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 7(b). Usando el compuesto obtenido, se llevaron a cabo las reacciones de la misma forma que en los Ejemplos 1(c)-2 y 1(d), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo.

40
RMN ¹H (400 MHz, DMSO(d₆)): δ (ppm) = 12,2 (1H, s a), 9,79 (1H, s), 9,36 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,50 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,34 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,71 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 8,6, 2,7 Hz), 3,92 (2H, c, J

= 7,2 Hz), 3,15 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,76 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,44 (3H, s), 1,31 (3H, t, J = 7,2 Hz).
EM m/z: 398 (M-H).

(Ejemplo 20)

Ácido 4-{3-[4-cloro-2-(4-hidroxi-2,5-difluorofenil)tiazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



5

Usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 7(a) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 12(b), se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 1(c)-1 para obtener un compuesto de amida. Usando el compuesto de amida obtenido y el ácido 2,5-difluoro-4-metoxifenilborónico, se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 7(b). Usando el compuesto obtenido, se llevaron a cabo las reacciones de la misma forma que en los

10

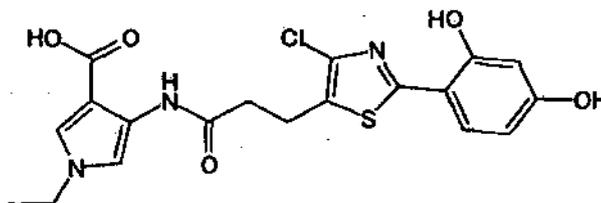
Ejemplos 1(c)-2 y 1(d), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo incoloro.
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12,2 (1H, s a), 11,0 (1H, s), 9,37 (1H, s), 7,33 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,64 (2H, d, J = 10,6 Hz), 3,92 (2H, c, J = 7,2 Hz), 3,12 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,78 (2H, t, J = 7,0 Hz), 1,30 (3H, t, J = 7,2 Hz).

EM m/z: 456 (M+H)⁺.

15

(Ejemplo 21)

Ácido 4-{3-[4-cloro-2-(2,4-dihidroxifenil)tiazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



(a) Ácido 2,4-bis(metoximetoxi)fenilborónico

Se añadió hidruro de sodio (10,64 g, 279 mmol) a DMF (200 ml) y, a la mezcla de reacción anterior, se añadió a continuación una suspensión de 4-bromoresorcinol (24,74 g, 127 mmol) en DMF (50 ml) gota a gota con enfriamiento de hielo. La mezcla obtenida se agitó durante 1 hora, y a continuación se añadió clorometil metil éter (22,2 ml, 292 mmol) a la solución de reacción. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. A continuación, se añadió agua a la solución de reacción, y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro. A continuación, el disolvente se eliminó por destilación. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo) para obtener una sustancia oleosa incolora (33,5 g, rendimiento: 95 %). El compuesto obtenido (33,5 g, 121 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (450 ml), y se añadieron a continuación bis(pinacolato)diboro (61,4 g, 242 mmol), acetato de potasio (35,6 g, 367 mmol) y PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (14,8 g, 18,13 mmol) a la solución. La mezcla obtenida se agitó a 95 °C durante 4 días. A continuación, la solución de reacción se concentró, y a continuación se añadió agua a lo anterior, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro. A continuación, el disolvente se eliminó por destilación. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo), de forma que se obtuvo el compuesto del título (26,3 g, rendimiento: 67 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

20

25

30

35

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,65 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,72 (1H, dd, J = 7,8, 2,3 Hz), 6,70 (1H, d, J = 2,3 Hz), 5,19 (2H, s), 5,18 (2H, s), 3,52 (3H, s), 3,47 (3H, s), 1,33 (12H, s).

(b) Ácido 4-{3-[4-cloro-2-(2,4-bis(metoximetoxi)fenil)tiazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

Usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 7(a) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 12(a), se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 1(c)-1 para obtener un compuesto de amida. Usando el compuesto de amida obtenido y el compuesto obtenido en el Ejemplo 21(a), se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 7(b), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de polvo.

40

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9,34 (1H, s a), 8,25 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,44 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,09 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,89 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 5,34 (2H, s), 5,21 (2H, s), 4,27 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,90 (2H, c, J = 7,5 Hz), 3,50 (6H, s), 3,24 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,75 (2H, t, J = 7,6 Hz), 1,44 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,34 (3H, t, J = 7,1 Hz).

45

(c) Ácido 4-{3-[4-cloro-2-(2,4-dihidroxifenil)tiazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

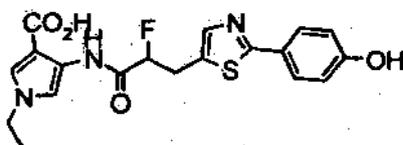
Usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 22(b), se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 1(c)-1. El compuesto de ácido carboxílico obtenido (1,06 g, 2,03 mmol) se disolvió en metanol (15 ml), y a continuación se añadió a la solución una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano (4,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y a continuación la solución de reacción de concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol), de forma que se obtuvo el compuesto del título (490 mg, rendimiento: 55 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12,2 (1H, s a), 10,9 (1H, s a), 9,93 (1H, s), 9,37 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,33 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,43 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,37 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 3,92 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,06 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,73 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,31 (3H, t, J = 7,2 Hz).

EM m/z: 436 (M+H)⁺.

(Ejemplo 22)

Ácido 4-{3-[2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



(a) Clorhidrato del éster alílico del ácido 4-amino-1-etilpirrol-3-carboxílico.

Usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 12(a) y el 2-(etoximetileno)-2-cianoacetato de alilo sintetizado a partir de cianoacetato de alilo y ortoformiato de trietilo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento descrito en J. Chem. Soc. apartado C, 1971, 1501, se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 12(b), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo claro.

RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄): δ (ppm) = 7,51 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,02 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,09-6,01 (1H, m), 5,41-5,36 (1H, m), 5,28-5,25 (1H, m), 4,78-4,76 (2H, m), 4,03 (2H, c, J = 7,2 Hz), 1,43 (3H, t, J = 7,4 Hz).

(b) 5-hidroximetil-2-(4-metoxifenil)tiazol (b)-1

Se añadieron acetato de paladio (0,82 g, 3,66 mmol), trifenilfosfina (4,80 g, 18,29 mmol), y una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (183,0 ml, 366,0 mmol) a una solución de 2-metoxibromobenceno (20,00 g, 121,94 mmol) y ácido 4-metoxifenilbórico (2,594 g, 170,71 mmol) en DMF (400 ml). La mezcla obtenida se agitó a 100 °C durante 3 horas. A continuación, se añadió agua a la solución de reacción, y se extrajo después con una mezcla de acetato de etilo y tolueno (1 : 1). El extracto se lavó con agua y una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto de tiazol (20,40 g, rendimiento: 88 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

A continuación, se añadió n-butil litio (solución 2,64 M en hexano, 52,5 ml, 138,67 mmol) gota a gota a una solución del compuesto obtenido (20,40 g, 106,67 mmol) en THF (500 ml) a -78 °C. Tras agitar durante 2 horas, se añadió DMF (16,4 ml, 213,33 mmol) gota a gota a la solución de reacción, y después la temperatura de reacción se aumentó hasta 0 °C. La solución se agitó durante 2 horas. A continuación, se añadió ácido acético (7,9 ml, 138,67 mmol) gota a gota a la solución de reacción, y el disolvente se eliminó después mediante destilación. El residuo se disolvió en acetato de etilo, y a continuación se añadió agua a la solución y se separaron las dos capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La combinación de capas orgánicas se lavó con agua y solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo se recristalizó en diisopropil éter para obtener un compuesto de aldehído (18,31 g, rendimiento: 78 %) en forma de un polvo de color amarillo.

(b)-2

El compuesto de aldehído (18,31 g, 83,51 mmol) obtenido en el Ejemplo 22(b)-1 se disolvió en una mezcla de THF (150 ml) y metanol (100 ml), y se añadió borohidruro de sodio (3,16 g, 83,51 mmol) posteriormente a la solución obtenida a 0 °C. La mezcla obtenida se agitó durante 15 minutos. A continuación, se añadió una solución acuosa de ácido cítrico al 10 % a la solución de reacción, y el disolvente se eliminó después mediante destilación, seguido de extracción con acetato de etilo dos veces. La combinación de capas orgánicas se lavó con agua y solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración, de forma que se obtuvo el compuesto del título (18,2 g, rendimiento: 99 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,87 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,65 (1H, s), 6,96 (2H, d, 9,0 Hz), 4,88 (2H, s), 3,86 (3H, s).

(c) 5-Bromometil-2-(4-metoxifenil) tiazol

Se añadieron tetrabromuro de carbono (21,86 g, 83,35 mmol) y trifetilfosfina (27,64 g, 83,53 mmol) a una solución del compuesto (18,20 g, 82,25 mmol) obtenido en el Ejemplo 22(b) en diclorometano (500 ml) a temperatura ambiente. La mezcla obtenida se agitó durante 15 minutos. A continuación, el disolvente se eliminó por destilación, y el residuo se purificó después mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), de forma que se obtuvo el compuesto del título (21,53 g, rendimiento: 100 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,86 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,73 (1H, s), 6,95 (2H, d, J = 9,0 Hz), 4,75 (2H, s), 3,86 (3H, s).

(d) Ácido 3-[2-(4-metoxifenil)tiazol-5-il]-2-fluoropropiónico

Se añadió t-butóxido de potasio a una solución de éster dietílico del ácido fluoromalónico (14,18 g, 79,57 mmol) en THF (250 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla obtenida se agitó después durante 10 minutos. La solución de reacción se enfrió a 0 °C. Una solución del compuesto (21,53 g, 75,78 mmol) obtenido en el Ejemplo 22(c) en THF (50 ml) se añadió a lo anterior, y a continuación la temperatura de reacción aumentó hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y se añadió ácido acético (0,87 ml, 15,16 mmol) a la solución de reacción. A continuación, el disolvente se eliminó por destilación, y a continuación se añadió agua al resto, seguido de extracción con acetato de etilo por dos veces. La combinación de capas orgánicas se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto de diéster (21,50 g, rendimiento: 74 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

Una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (140 ml, 140 mmol) se añadió a una solución del compuesto de diéster obtenido (21,50 g, 56,37 mmol) en etanol (400 ml), y la mezcla obtenida se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió a la solución de reacción ácido clorhídrico 5 M para acidificarla, y el disolvente posteriormente se eliminó por destilación hasta que el volumen de la solución de reacción se redujo a la mitad del volumen original. El precipitado generado se recogió por filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo dos veces. La combinación de capas orgánicas se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo se combinó con el precipitado recogido mediante filtración, y el producto obtenido se disolvió después en una mezcla de 1,4-dioxano (250 ml) y xileno (250 ml). La mezcla obtenida se agitó a 130 °C durante 20 horas. A continuación, el disolvente se eliminó por destilación, y el residuo se lavó después con acetonitrilo, de forma que se obtuvo el compuesto del título (14,18 g, rendimiento: 89 %) en forma de un polvo incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm) = 7,82 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,59 (1H, s), 7,01 (2H, d, J = 9,0 Hz), 5,23 (1H, ddd, 3,9, 6,3 y 48,1 Hz), 3,85 (3H, s), 3,60-3,40 (2H, m).

(e) Ácido 4-{3-[2-(4-metoxifenil)tiazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

Se añadieron HATU (23,00 g, 60,49 mmol) y trietilamina (21,1 ml, 151,23 mmol) a 0 °C a una solución del compuesto (14,18 g, 50,41 mmol) obtenido en el Ejemplo 22(d) y el compuesto (11,62 g, 50,41 mmol) obtenido en el Ejemplo 22(b) en DMF (300 ml). La temperatura de la mezcla obtenida se aumentó hasta temperatura ambiente, y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 hora. A continuación, se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo dos veces. La combinación de capas orgánicas se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto de amida (19,91 g, rendimiento: 86 %) en forma de una sustancia de color amarillo en forma de jarabe.

Se añadieron morfolina (7,9 ml, 90,97 mmol) y tetraquitrifetilfosfina paladio (2,50 g, 2,17 mmol) a una solución del compuesto de amida obtenido (19,82 g, 43,32 mmol) en acetonitrilo (250 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla obtenida se agitó después durante 6,5 horas. A continuación, se añadió a la solución de reacción ácido clorhídrico 5 M para acidificarla, y el precipitado generado se recogió seguidamente mediante filtración. El precipitado se lavó con diclorometano, de forma que se obtuvo el compuesto del título (17,43 g, rendimiento: 96 %) en forma de un polvo de color amarillo claro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 10,0 (1H, s a), 7,81 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,65 (1H, s), 7,38 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,34 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,03 (2H, d, J = 9,0 Hz), 5,49 (1H, ddd, J = 3,9, 6,7 y 48,5 Hz), 3,94 (2H, c, 7,0 Hz), 3,81 (3H, s), 3,63-3,42 (2H, m), 1,32 (3H, t, J = 7,0 Hz).

(f) Ácido 4-{3-[2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amina-1-etilpirrol-3-carboxílico

El compuesto obtenido en el Ejemplo 22(d) se trató de la misma forma que en el Ejemplo 1(d), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo claro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 10,0 (1H, s a), 7,70 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,60 (1H, s), 7,37 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,33 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8,6 Hz), 5,48 (1H, ddd, J = 3,1, 6,3 y 47,3 Hz), 3,94 (2H, c, 7,0 Hz), 3,61-3,40 (2H, m), 1,31 (3H, t, J = 7,0 Hz)

EM m/z: 403 (M+H)⁺.

(Ejemplo 23)

Ácido (-)-4-{3-[2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico y
 ácido (+)-4-{3-[2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

5 El ácido (±)-4-{3-[2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico obtenido en el Ejemplo 22 se sometió a cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), de forma que se obtuvo el compuesto del título.

Las condiciones de fraccionamiento y análisis fueron como se ha descrito a continuación.

Condiciones (1) (para fraccionamiento)

10 Columna: CHIRALPAK IC, 2,5 cm ϕ X 25 cm
 Fase móvil: hexano/etanol/ácido trifluoroacético (70/30/0,1) (V/V/V)
 Caudal: 15 ml/min
 Detector: UV (254 nm)
 Temperatura de columna: 25 °C
 Concentración de la muestra: 100 mg de forma racémica / 10 ml de una mezcla de (hexano:etanol (1: 1) (V/V))
 Cantidad de muestra vertida: 1 ml

15 Condiciones (2) (para análisis)

20 Columna: CHIRALPAK IC, 0,46 cm ϕ X 25 cm
 Fase móvil: hexano/etanol/ácido trifluoroacético (70/30/0,1) (V/V/V)
 Caudal: 1,0 ml/min
 Detector: UV (254 nm)
 Temperatura de columna: 25 °C

(a) Ácido (-)-4-{3-[2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1 etilpirrol-3-carboxílico

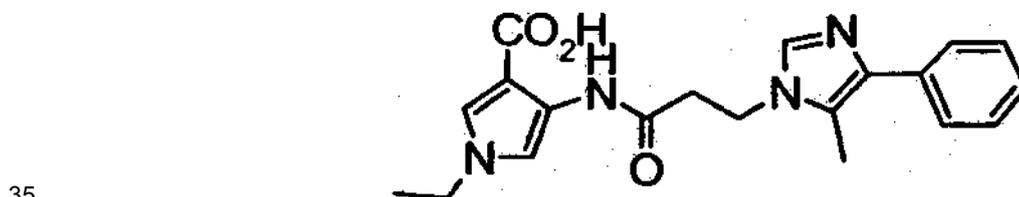
25 Propiedad: sólido amarillo claro
 Tiempo de retención en las condiciones (2): 6,1 min
 $[\alpha]_{20}^D$: -135,6° (c = 1,00, etanol)
 RMN¹H: Es idéntico al ácido (+)-4-{3-[2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3- carboxílico del Ejemplo 22.

(b) Ácido (+)-4-{3-[2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

30 Propiedad: sólido amarillo claro
 Tiempo de retención en las condiciones (2): 7,2 min
 $[\alpha]_{20}^D$: +140,6° (c = 1,00, etanol)
 RMN¹H: Es idéntico al ácido (±)-4-{3-[2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3- carboxílico del Ejemplo 22.

(Ejemplo 24)

Ácido 4-{3-(4-fenil-5-metilimidazol-1-il)propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



(a) Éster etílico del ácido 4-{3-(4-fenil-5-metilimidazol-1-il)propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

40 Se añadieron acrilato de etilo (242 μ l, 2,24 mmol) y poliestireno-1,5,7-triazabicyclo[4,4,0]dec-5-eno (72 mg, 0,19 mmol) a una solución de 4-bromo-5-metilimidazol (300 mg, 1,86 mmol) en acetonitrilo (3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y después a 60 °C durante 8 horas. La solución de reacción se filtró, y después se concentró de forma que se obtuviera un aducto como la mezcla isométrica (6: 1).

Se añadieron tetraquitrifenilfosfina paladio (56,0 mg, 0,05 mmol) y una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (1,5 ml, 3,0 mmol) a una solución del aducto obtenido (253,2 mg, 0,97 mmol) y ácido fenilbórico (141,9 mg, 1,16 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml), y después se llevó a cabo una reacción usando un reactor de microondas (140 °C, 30 minutos). A continuación, se añadió a la solución de reacción ácido clorhídrico 5 M para acidificarla, y después se concentró.

Se añadieron HATU (479,5 mg, 1,26 mmol) y trietilamina (540 μ l, 3,88 mmol) a 0 °C a una solución del residuo obtenido y el compuesto (212,1 mg, 0,97 mmol) obtenido en el Ejemplo 12(b) en DMF (6 ml). La temperatura de la mezcla obtenida se aumentó hasta temperatura ambiente, y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 hora. A continuación, se añadió agua a la solución de reacción, y a continuación se extrajo con acetato de etilo dos veces. La combinación de capas orgánicas se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo), de forma que se obtuvo el compuesto del título (140,0 mg, rendimiento en tres etapas: 37 %) en forma de una sustancia de color amarillo en forma de jarabe.

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9,35 (1H, s a), 7,63 (2H, dd, J = 1,2 y 8,2 Hz), 7,56 (1H, s), 7,39 (2H, dd, J = 7,4 y 8,2 Hz), 7,38 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,24 (1H, tt, J = 1,2 y 7,4 Hz), 7,08 (1H, d, J = 2,4 Hz), 4,33 (2H, t, J = 7,0 Hz) 4,25 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,90 (2H, c, J = 7,4 Hz), 2,82 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,43 (3H, s), 1,44 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,32 (3H, t, J = 7,4 Hz).

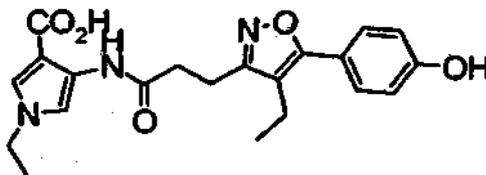
(b) Ácido 4-[3-(4-fenil-5-metilimidazol-1-il)propanoil]amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

15 Una solución acuosa de hidróxido de litio 1 M (1,14 ml, 1,14 mmol) se añadió a una solución del aldehído (140,0 mg, 0,38 mmol) obtenido en el Ejemplo 24(b) en etanol (2,0 ml), y la mezcla obtenida se agitó a continuación a 70 °C durante 3 horas. A continuación, la solución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 5 M, y el disolvente se eliminó después mediante destilación. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida en fase invertida (acetonitrilo/agua), de forma que se obtuvo el compuesto del título (68,2 mg, rendimiento: 45 %) en forma de un polvo incoloro.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9,35 (1H, s a), 7,61 (1H, s), 7,58 (2H, dd, J = 1,2 y 8,6 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 7,4 y 8,6 Hz), 7,33 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,29 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,20 (1H, tt, J = 1,2 y 7,4 Hz), 4,22 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,91 (2H, c, J = 7,0 Hz), 2,90 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,39 (3H, s), 1,30 (3H, t, J = 7,0 Hz).
EM m/z: 367 (M+H)⁺.

(Ejemplo 25)

25 Ácido 4-[3-[3-(4-hidroxifenil)-4-etilisoxazol-5-il]propanoil]amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



(a) Clorhidrato del éster bencilico del ácido 4-amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

30 Usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 11(a) y el 2-(etoximetileno)-2-cianoacetato de bencilo sintetizado a partir de cianoacetato de bencilo y ortoformiato de trietilo de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento descrito en J. Chem. Soc. apartado C, 1971, 1501, se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 11(b), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, MeOH-d₄): δ (ppm) = 7,51 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,44 (2H, d, J = 6,9 Hz), 7,38-7,31 (3H, m), 7,02 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,31 (2H, s), 4,02 (2H, t, J = 7,4 Hz), 1,42 (3H, t, J = 7,4 Hz).

(b) Ácido 3-[3-(4-benciloxifenil)-4-bromoisoxazol-5-il]propiónico

35 Se añadieron 1,4-fenilendiisocianato (19,95 g, 124,56 mmol) y trietilamina (26,0 ml, 186,73 mmol) a una solución de 1-(benciloxi)-4-etinilbenceno (12,97 g, 62,28 mmol) y éster metílico del ácido 4-nitrobutanoico (13,74 g, 93,42 mmol) en tolueno (700 ml). La mezcla obtenida se agitó a 110 °C durante 6 horas. La solución de reacción se filtró a través de celite, y el disolvente se eliminó después mediante destilación. El residuo se lavó con diisopropil éter para obtener un compuesto de isoxazol (14,50 g, rendimiento: 69 %) en forma de un polvo incoloro.

40 Se añadió N-bromosuccinimida (15,37 g, 86,33 mmol) a una solución del compuesto de isoxazol obtenido (27,73 g, 82,22 mmol) en DMF (220 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla obtenida se agitó después durante 5,5 horas. A continuación, se añadió agua (70 ml) a la solución de reacción, y los cristales brutos precipitados se recogieron mediante filtración, de forma que se obtuvo un compuesto de bromo en la forma de un polvo grisáceo.

45 El compuesto de bromo obtenido se disolvió en una mezcla de metanol (400 ml) y THF (100 ml), y una solución acuosa de hidróxido de sodio 3 M (55 ml, 165 mmol) se añadió a continuación a la solución. La mezcla obtenida se agitó a 60 °C durante 1,5 horas. A continuación, se añadió a la solución de reacción ácido clorhídrico 5 M para acidificarla, y los cristales brutos precipitados se recogieron mediante filtración, de forma que se obtuvo el compuesto del título (32,20 g, rendimiento en dos etapas: 97 %) en forma de un polvo incoloro.

50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,97 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,45-7,33 (5H, m), 7,08 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,13 (2H, s), 3,03 (2H, t, J = 8,3 Hz), 2,91 (2H, t, J = 8,3 Hz).

(c) Éster bencílico del ácido 4-{3-[3-(4-benciloxifenil)-4-vinilisoazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

Se añadieron HATU (23,00 g, 60,49 mmol) y trietilamina (21,1 ml, 151,23 mmol) a 0 °C a una solución del compuesto (19,06 g, 47,37 mmol) obtenido en el Ejemplo 25(b) y el compuesto (13,30 g, 47,37 mmol) obtenido en el Ejemplo 25(b) en DMF (250 ml). La temperatura de la mezcla obtenida se aumentó hasta temperatura ambiente, y la mezcla se agitó adicionalmente durante 2 horas. A continuación, se añadieron agua y acetato de etilo a la solución de reacción, y los cristales brutos precipitados se recogieron a continuación mediante filtración seguido por lavado con agua y acetonitrilo, de forma que se obtuvo un compuesto de amida (27,34 g, rendimiento: 92 %) en forma de un polvo grisáceo.

Se añadieron tetraquitrifenilfosfina paladio (0,99 g, 0,86 mmol) y una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (64 ml, 128 mmol) a una solución del compuesto de amida obtenido (27,00 g, 42,96 mmol) y éster de pinacol de ácido vinilbórico (9,92 g, 64,44 mmol) en DMA (270 ml). La mezcla resultante se agitó a 130 °C durante 1 hora. A continuación, se añadió agua a la solución de reacción, y a continuación se extrajo con acetato de etilo dos veces. La combinación de capas orgánicas se lavó con agua y solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo), de forma que se obtuvo el compuesto del título (20,43 g, rendimiento: 83 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9,33 (1H, s a), 7,65 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,45-7,31 (6H, m), 7,12 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,60 (1H, dd, J = 11,7 y 18,1 Hz), 5,58 (1H, d, J = 18,1 Hz), 5,41 (1H, d, J = 11,7 Hz), 5,27 (2H, s), 5,12 (2H, s), 3,88 (2H, c, J = 7,3 Hz), 3,19 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,90 (2H, t, J = 7,8 Hz), 1,42 (3H, t, J = 7,3 Hz).

(d) Ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)-4-etilisoazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

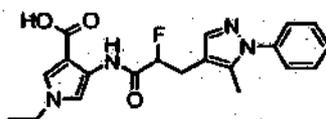
El compuesto (18,52 g, 32,17 mmol) obtenido en el Ejemplo 25(c) se disolvió en una mezcla de etanol (145 ml) y THF (145 ml), e hidróxido de paladio al 20 % en carbono (1,85 g) se añadió a continuación a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 5 horas. A continuación, la solución de reacción se filtró con celite y Empore (marca comercial registrada) y a continuación se concentró. Los cristales brutos obtenidos se lavaron con acetonitrilo, de forma que se obtuvo el compuesto del título (11,51 g, rendimiento: 90 %) en forma de un polvo incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12,23 (1H, s), 9,98 (1H, s), 9,39 (1H, s), 7,50 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,29 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,91 (2H, d, J = 9,0 Hz), 3,91 (2H, c, J = 7,4 Hz), 2,93 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,79 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,56 (2H, c, J = 7,4 Hz), 1,30 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,14 (3H, t, J = 7,4 Hz).

EM m/z: 398 (M+H)⁺.

(Ejemplo 26)

Ácido 4-[2-fluoro-3-(5-metil-1-fenilpirazol-5-il)propanoil]amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



(a) 5-Metil-1-fenilpirazol-4-carboxilato de etilo

Una mezcla de acetoacetato de etilo (1,5 g, 11,5 mmol) y dimetilformamida dimetil acetal (1,68 ml, 12,7 mmol) se agitó a 120 °C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y una solución de clorhidrato de fenil hidrazina (1,67 g, 11,5 mmol) en etanol (30 ml) se añadió posteriormente a la anterior. La mezcla obtenida se agitó a 80 °C durante 2,5 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con un equipo de purificación mediante fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 1: 19 - 3: 7), de forma que se obtuvo el compuesto del título (2,32 g, 87 %) en forma de un producto oleoso de color amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8,06 (1H, s), 7,57-7,42 (5H, m), 4,36 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,60 (3H, s), 1,41 (3H, t, J = 7,3 Hz).

(b) (5-Metil-1-fenilpirazol-4-il)metanol

El compuesto (2,32 g, 10 mmol) obtenido en el Ejemplo 26(a) se disolvió en THF (25 ml), y la mezcla obtenida se agitó a continuación con enfriamiento por hielo. El hidruro de aluminio y litio (0,38 g, 10 mmol) se añadió a la solución de reacción gradualmente, y la mezcla obtenida se agitó después durante 1,5 horas, aumentando la temperatura de la mezcla de reacción a temperatura ambiente. A continuación, se añadió agua a la solución de reacción, y los materiales insolubles se eliminaron después mediante filtración con celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó con un equipo de purificación mediante fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 1 : 1 - 4: 1), de forma que se obtuvo el compuesto del título (1,46 g, 77 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,62 (1H, s), 7,50-7,34 (5H, m), 4,59 (2H, s), 2,33 (3H, s), 1,45 (1H, s a).

EM m/z: 189 (M+H)⁺.

(c) 5-Metil-1-fenilpirazol-4-carbaldehído

El compuesto (700 mg, 3,7 mmol) obtenido en el Ejemplo 26(b) se disolvió en THF (15 ml), y dióxido de manganeso (1102 mg, 11,2 mmol) se añadió a continuación a la solución. La mezcla obtenida se agitó a 70 °C durante 3 horas. A continuación, los materiales insolubles se eliminaron mediante filtración, y el filtrado se concentró a continuación a presión reducida. El residuo se purificó con un equipo de purificación mediante fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 1: 9 - 3: 7), de forma que se obtuvo el compuesto del título (575 mg, 83 %) en forma de un producto oleoso incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9,97 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,55-7,40 (5H, m), 2,58 (3H, s).

(d) 2-Fluoro-3-(5-metil-1-fenilpirazol-4-il)acrilato de etilo

Se suspendió hidruro de sodio (32 mg, 0,83 mmol) en THF (3 ml), y con enfriamiento de hielo, se añadió 2-fluoro-2-fosfonoacetato de trietilo (0,17 ml, 0,83 mmol) gota a gota a la suspensión. Quince minutos después, una solución del compuesto (140 mg, 0,75 mmol) obtenido en el Ejemplo 26(c) en THF (3 ml) se agregó gota a gota a la solución de reacción, y la mezcla obtenida se agitó después durante 2 horas, aumentando la temperatura de la solución de reacción a temperatura ambiente. A continuación, se añadió una solución acuosa de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó con un equipo de purificación mediante fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 1: 9 - 3: 7), de forma que se obtuvo el compuesto del título (123 mg, 60 %, mezcla E/Z) en forma de un sólido incoloro.

EM m/z: 275 (M+H)⁺.

(e) 2-Fluoro-3-(5-metil-1-fenilpirazol-4-il)propionato de etilo

El compuesto (120 mg, 0,44 mmol) obtenido en el Ejemplo 26(d) se disolvió en una mezcla de etanol (5 ml) y THF (5 ml), y paladio al 10 % en carbono (24 mg) se añadió a continuación a la solución. La mezcla obtenida se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 10 horas. A continuación, paladio al 10 % sobre carbono (24 mg) se añadió a la solución de reacción, y la mezcla se agitó adicionalmente durante 10 horas. A continuación, el catalizador se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a continuación a presión reducida. El residuo se purificó con un equipo de purificación mediante fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 1: 9 - 3: 7), de forma que se obtuvo el compuesto del título (67 mg, 55 %) en forma de un producto oleoso incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,51 (1H, s), 7,48-7,33 (5H, m), 5,04 (1H, ddd, J = 49, 6,7, 4,7 Hz), 4,29-4,20 (2H, m), 3,10 (1H, t, J = 5,9 Hz), 3,04 (1H, t, J = 5,9 Hz), 2,26 (3H, s), 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz).

EM m/z: 277 (M+H)⁺.

(f) Ácido 4-[2-fluoro-3-(5-metil-1-fenilpirazol-5-il)propanoil]amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

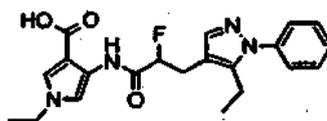
Usando una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 N, el compuesto obtenido en el Ejemplo 26(e) se convirtió en un compuesto de ácido carboxílico. Se llevó a cabo la reacción de la misma forma que en el Ejemplo 1(c) usando el compuesto ácido carboxílico obtenido y el compuesto obtenido en el Ejemplo 12(b), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12,3 (1H, s a), 9,92 (1H, s a), 7,52-7,31 (8H, m), 5,36 (1H, ddd, J = 48, 6,7, 3,9 Hz), 3,93 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,19-2,93 (2H, m), 2,21 (3H, s), 1,30 (3H, t, J = 7,4 Hz).

EM m/z: 383 (M - H)⁻.

(Ejemplo 27)

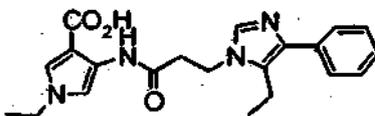
Ácido 4-[3-(5-etil-1-fenilpirazol-5-il)-2-fluoropropanoil]amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



Usando acetato de metilpropanoilo en lugar de acetoacetato de metilo, se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 26 para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12,3 (1H, s a), 9,94 (1H, s a), 7,52-7,31 (8H, m), 5,35 (1H, ddd, J = 48, 7,0, 3,9 Hz), 3,91 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,19-2,93 (2H, m), 2,63 (2H, dc, J = 7,4, 3,1 Hz), 1,28 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz). EM m/z: 397 (M - H)⁻.

(Ejemplo 28)

Ácido 4-{3-(4-fenil-5-etilimidazol-1-il)propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

**(a) 5-Etil-4-fenilimidazol**

- 5 Una solución acuosa (5 ml) de ácido clorhídrico concentrado (0,6 ml) y tiocianato de sodio (1,62 g, 20,03 mmol) se añadió a una solución de clorhidrato de 2-aminopropiofenona (2,00 g, 10,02 mmol) en etanol (20 ml). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 1 hora. El disolvente se eliminó por destilación, y se añadió ácido acético (20 ml) al residuo. La mezcla obtenida se agitó a 100 °C durante 3 horas. A continuación, se añadió agua a la solución de reacción, y los cristales brutos precipitados se recogieron mediante filtración. Se añadió Ni Raney a una solución de los
- 10 cristales crudos obtenidos en etanol (40 ml), y la mezcla obtenida se agitó a continuación a 70 °C durante 2 horas. La solución de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró a continuación. El residuo se lavó con acetonitrilo, de forma que se obtuvo el compuesto del título (0,88 g, rendimiento en dos etapas: 45 %).

(b) Éster bencílico del ácido 4-{3-(4-fenil-5-etilimidazol-1-il)propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

- 15 El compuesto (774,2 mg, 3,83 mmol) obtenido en el Ejemplo 28(a) se suspendió en acetonitrilo (15 ml), y carbonato de potasio (1058,1 mg, 7,66 mmol), 3-bromopropionato de etilo (736 µl, 5,74 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (28,3 mg, 0,08 mmol) se añadieron a continuación a la suspensión. La mezcla obtenida se agitó a 70 °C durante 5,5 horas. A continuación, se añadieron carbonato de potasio (525,0 mg, 3,80 mmol) y 3-bromopropionato de etilo (370 µl, 2,81 mmol) adicionalmente a la solución de reacción, y la mezcla obtenida se agitó después durante 2,5 horas. A continuación, la solución de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró a continuación. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto de
- 20 éster en la forma de una sustancia de color amarillo en forma de un jarabe.

Una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (5,2 ml, 5,2 mmol) se añadió a una solución del compuesto de éster obtenido en etanol (10 ml), y la mezcla obtenida se agitó después durante 1 hora. La solución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 5 M y a continuación se concentró.

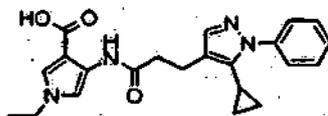
- 25 Se añadieron HATU (988,6 mg, 2,60 mmol) y trietilamina (557 µl, 4,00 mmol) a 0 °C a una solución del residuo obtenido y el compuesto (437,4 mg, 2,00 mmol) obtenido en el Ejemplo 25(b) en DMF (10 ml). La temperatura de la mezcla obtenida se aumentó hasta temperatura ambiente, y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 hora. A continuación, se añadió agua a la solución de reacción, y a continuación se extrajo con acetato de etilo dos veces. La combinación de capas orgánicas se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo), de forma que se obtuvo el compuesto del título (654,4 mg, rendimiento en tres etapas: 56 %) en forma de una sustancia de color amarillo en forma de jarabe.
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9,28 (1H, s a), 7,65 (2H, dd, J = 8,2 y 1,2 Hz), 7,54 (1H, s), 7,41-7,32 (9H, m), 7,25 (1H, m), 7,13 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,25 (2H, s), 4,32 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,89 (2H, c, J = 7,4 Hz), 2,84 (2H, c, J = 7,4 Hz), 2,81 (2H, t, J = 7,4 Hz), 1,44 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,4 Hz).
- 35

(c) Ácido 4-{3-(4-fenil-5-etilimidazol-1-il)propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

- Se añadió paladio al 10 % sobre carbono (59,0 mg) a una solución del compuesto (590,0 mg, 1,25 mmol) obtenido en el Ejemplo 28(b) en etanol (10 ml), y la mezcla obtenida se agitó a continuación en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 horas. A continuación, se añadió metanol a la solución de reacción, y a continuación la mezcla se calentó. La solución de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró a continuación. El residuo se lavó con metanol, de forma que se obtuvo el compuesto del título (380,2 mg, rendimiento: 80 %) en forma de un polvo incoloro.
- 40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12,21 (1H, s a), 9,39 (1H, s), 7,64 (1H, s), 7,59 (2H, dd, J = 1,2 y 7,8 Hz), 7,37 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,33 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,29 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,21 (1H, tt, 1,2 y 7,8 Hz), 4,21 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,91 (2H, c, J = 7,0 Hz), 2,94 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,82 (2H, c, J = 7,4 Hz), 1,30 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,21 (3H, t, J = 7,4 Hz).
- 45 EM m/z: 381 (M+H)⁺.

(Ejemplo 29)

Ácido 4-[3-(5-ciclopropil-1-fenilpirazol-5-il)propanoilamin]-1-etilpirrol-3-carboxílico



(a) 5-Ciclopropil-1-fenilpirazol-4-carbaldehído

- 5 Las reacciones se llevaron a cabo de la misma manera que en los Ejemplos 26(a) a (c) usando 3-ciclopropil-3-oxopropionato de metilo, de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 10,0 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,55-7,41 (5H, m), 2,03-1,95 (1H, m), 1,03-0,97 (2H, m), 0,81-0,76 (2H, m).

(b) (5-Ciclopropil-1-fenilpirazol-4-il)acrilato de etilo

- 10 Las reacciones se llevaron a cabo de la misma manera que en los Ejemplos 26(d) y 26(e) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 29(a) y fosfonoacetato de trietilo, de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un producto oleoso incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,54-7,49 (2H, m), 7,45-7,39 (3H, m), 7,35-7,30 (1H, m), 4,15 (2H, c, J = 7,0 Hz), 2,86 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,62 (2H, t, J = 7,4 Hz), 1,82-1,73 (1H, m), 1,25 (3H, t, J = 7,0 Hz), 0,86-0,80 (2H, m), 0,45-0,39 (2H, m).

15 EM m/z: 285 (M+H)⁺.

(c) Ácido 4-[3-(5-ciclopropil-1-fenilpirazol-5-il)propanoil]amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

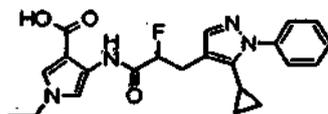
Se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 26(f) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 29(b), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un producto oleoso incoloro.

- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12,2 (1H, s a), 9,34 (1H, s a), 7,57-7,52 (2H, m), 7,49-7,44 (3H, m), 7,38-7,33 (1H, m), 7,31 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,27 (1H, d, J = 2,4 Hz), 3,90 (2H, c, J = 7,4 Hz), 2,79 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,65 (2H, t, J = 7,8 Hz), 1,99-1,90 (1H, m), 1,29 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,83-0,76 (2H, m), 0,36-0,30 (2H, m).

EM m/z: 391 (M - H)⁻.

(Ejemplo 30)

Ácido 4-[3-(5-ciclopropil-1-fenilpirazol-5-il)-2-fluoropropanoilamino]-1-etilpirrol-3-carboxílico



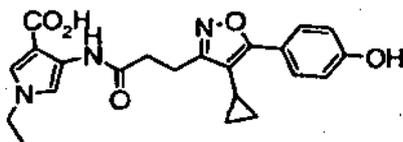
- 25 Las reacciones se llevaron a cabo de la misma manera que en los Ejemplos 26(d) a (f) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 29(a), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12,4 (1H, s a), 9,99 (1H, s a), 7,58-7,51 (2H, m), 7,50-7,44 (3H, m), 7,40-7,32 (3H, m), 5,40 (1H, ddd, J = 48, 7,4, 3,1 Hz), 3,93 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,22 (1H, ddd, J = 27, 16, 3,1 Hz), 3,06 (1H, ddd, J = 27, 16, 7,4 Hz), 1,98-1,89 (1H, m), 1,31 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,82-0,75 (2H, m), 0,37-0,26 (2H, m).

EM m/z: 409 (M - H)⁻.

(Ejemplo 31)

Ácido 4-[3-[3-(4-hidroxifenil)-4-ciclopropilisoxazol-5-il]propanoil]amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



- 35 (a) Éster etílico del ácido 4-[3-[3-(4-metoxifenil)-4-ciclopropilisoxazol-5-il]propanoil]amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

Se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 25(b) usando 1-metoxi-4-propanoic acid. Usando el compuesto obtenido en la reacción anteriormente descrita, el compuesto obtenido en el Ejemplo 12(b) y ácido ciclopropilbórico, se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 25(c), de forma que se obtuvo el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9,38 (1H, s a), 7,80 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,43 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,09 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,98 (2H, d, J = 9,0 Hz), 4,28 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,89 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,87 (3H, s), 3,17 (2H, dd, J = 7,4 y 8,2 Hz), 2,93 (2H, dd, J = 7,4 y 8,2 Hz), 1,66 (1H, m), 1,43 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,35 (3H,

t, J = 7,0 Hz), 0,97 (2H, m), 0,43 (2H, m).

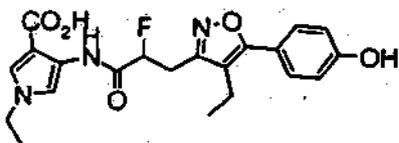
(b) Ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)-4-ciclopropilisoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

Las reacciones se llevaron a cabo de la misma manera que en los Ejemplos 1(c)-2 y 1(d) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 31(a), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo claro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12,21 (1H, s a), 9,97 (1H, s), 9,30 (1H, s a), 7,66 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,29 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8,8 Hz), 3,91 (2H, c, J = 7,3 Hz), 3,00 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,83 (2H, t, J = 7,3 Hz), 1,74 (1H, m), 1,30 (3H, t, J = 7,3 Hz), 0,94 (2H, m), 0,35 (2H, m).
EM m/z: 410 (M+H)⁺.

10 (Ejemplo 32)

Ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)-4-etilisoxazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



(a) 3-(4-Metoxifenil)-5-hidroxi metilisoxazol (a)-1

Se añadió etóxido de sodio al 20 % (28,3 ml, 73,3 mmol) a una solución de 4-bromofenol (10,0 g, 66,6 mmol) y oxalato de dietilo (10,0 ml, 73,6 mmol) en etanol (125 ml), y la mezcla obtenida se agitó a continuación a 80 °C durante 6 horas. A continuación, oxalato de dietilo (4,0 ml, 29,4 mmol) y etóxido de sodio al 20 % (10,0 ml, 25,9 mmol) se añadieron adicionalmente a la solución de reacción, y la mezcla obtenida se agitó a continuación a 80 °C durante 2 horas. A continuación, los cristales brutos precipitados se recogieron por filtración y se lavaron después con etanol para obtener un polvo parduzco.

El polvo parduzco obtenido se suspendió en etanol, y a continuación se añadió clorhidrato de hidroxilamina (4,63 g, 66,6 mmol) a la suspensión. La mezcla obtenida se agitó a 80 °C durante 1,5 horas. A continuación, el disolvente se eliminó por destilación, y a continuación se añadió agua al resto, seguido de extracción con acetato de etilo dos veces. La combinación de capas orgánicas se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto de isoxazol (8,4 g, rendimiento en dos etapas: 51 %) en forma de un polvo incoloro.

(a)-2

El hidruro de aluminio y litio (1,29 g, 33,97 mmol) se añadió a 0 °C a una solución del compuesto de isoxazol (8,40 g, 33,97 mmol) obtenido en el Ejemplo 32(a)-1 en THF (170 ml). La temperatura de la mezcla obtenida se aumentó hasta temperatura ambiente, y la mezcla se agitó adicionalmente durante 2 horas. A continuación, agua (1,3 ml), una solución acuosa de hidróxido de sodio 3 M (1,3 ml) y agua (3,6 ml), se añadieron sucesivamente a la solución de reacción, y la mezcla obtenida se agitó después. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró a continuación, de forma que se obtuvo el compuesto del título (6,09 g, rendimiento: 87 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,72 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,46 (1H, s), 4,79 (2H, s), 3,86 (3H, s).

(b) 3-(4-Metoxifenil)-5-bromometilisoxazol

Se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 22(c) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 32(a) para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,72 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,99 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,50 (1H, s), 4,46 (2H, s), 3,87 (3H, s).

(c) Ácido 3-[3-(4-metoxifenil)-4-bromoisoxazol-5-il]-2-fluoropropiónico

Se añadió t-butóxido de potasio (3,62 g, 32,23 mmol) a una solución de éster dietílico del ácido fluoromalónico (5,02 g, 28,20 mmol) en DMF (70 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla obtenida se agitó después durante 10 minutos. A continuación, una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 32(b) (7,20 g, 26,85 mmol) en una solución de DMF (10 ml) se añadió a la solución de reacción, y la temperatura de la mezcla obtenida se aumentó después hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se añadieron acetato de etilo (80 ml), tolueno (80 ml) y agua (80 ml) a la solución de reacción y las dos capas se separaron. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto de diéster (9,48 g, rendimiento: 97 %) en forma de una sustancia oleosa incolora.

Se añadió N-bromosuccinimida (5,08 g, 28,54 mmol) se añadió a una solución del compuesto de diéster obtenido (9,48 g, 25,95 mmol) en DMF (80 ml), y la mezcla obtenida se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 13 horas. A continuación, acetato de etilo (80 ml), tolueno (80 ml) y agua (80 ml) se añadieron a la solución de reacción y las dos capas se separaron. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto de bromo (11,53 g, rendimiento: 100 %) en forma de una sustancia oleosa incolora.

Una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (80 ml, 80 mmol) a una solución del compuesto de bromo obtenido (11,53 g, 25,95 mmol) en etanol (120 ml), y la mezcla obtenida se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió a la solución de reacción ácido clorhídrico 5 M para acidificarla, y a continuación se extrajo con acetato de etilo dos veces. La combinación de capas orgánicas se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo obtenido se disolvió en 1,4-dioxano (100 ml) y xileno (100 ml), y la mezcla obtenida se agitó a continuación a 130 °C durante 8 horas. A continuación, la solución de reacción se concentró, de forma que se obtuvo el compuesto del título (8,68 g, rendimiento: 99 %) en forma de un polvo incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,98 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,01 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,07 (1H, s), 5,45 (1H, ddd, J = 5,1, 7,8 y 48,1 Hz), 3,88 (3H, s), 3,50-3,33 (2H, m).

(d) Ácido 4-[3-{3-(4-hidroxifenil)-4-etilisoxazol-5-il}-2-fluoropropanoil]amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

Se añadieron HATU (2,65 g, 6,97 mmol) y trietilamina (2,43 ml, 17,44 mmol) a 0 °C a una solución del compuesto (2,00 g, 5,81 mmol) obtenido en el Ejemplo 32(c) y el compuesto (1,63 g, 5,81 mmol) obtenido en el Ejemplo 25(b) en DMF (25 ml). La temperatura de la mezcla obtenida se aumentó hasta temperatura ambiente, y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 hora. A continuación, se añadió agua a la solución de reacción, y a continuación se extrajo con acetato de etilo dos veces. La combinación de capas orgánicas se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto de amida (3,18 g, rendimiento: 96 %) en forma de una sustancia de color amarillo en forma de jarabe.

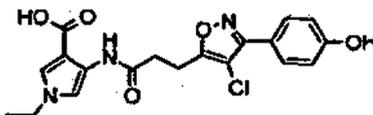
Tributil(vinil)estaño (1,45 ml, 4,96 mmol) y tetraquitrifenilfosfina paladio (0,14 g, 0,12 mmol) se añadieron a una solución del compuesto de amida obtenido (2,36 g, 4,14 mmol) en tolueno (25 ml). La mezcla obtenida se agitó a 110 °C durante 3 horas. A continuación, se añadió una solución acuosa (10 ml) de fluoruro de potasio hidratado (1,87 g, 19,86 mmol) a la solución de reacción, y la mezcla obtenida se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora, y a continuación las dos capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua, y a continuación se filtró a través de celite, seguido por concentración. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto de vinil isoxazol (1,80 g, rendimiento: 84 %).

El compuesto de vinil isoxazol obtenido (1,25 g, 2,43 mmol) se disolvió en una mezcla de etanol (20 ml) y acetato de etilo (20 ml), y a continuación se añadió hidróxido de paladio al 20 % en carbono (125 mg) a la solución. La mezcla obtenida se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró a continuación. El residuo se lavó con acetato de etilo, de forma que se obtuvo el compuesto del título (1,00 g, rendimiento: 94 %) en forma de un polvo incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12,39 (1H, s), 10,06 (1H, d, J = 3,5 Hz), 9,99 (1H, s), 7,64 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,39 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,92 (2H, d, J = 9,0 Hz), 5,55 (1H, ddd, J = 3,5, 7,8 y 48,1 Hz), 3,95 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,43-3,21 (2H, m), 2,57 (2H, c, J = 7,4 Hz), 1,32 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,12 (3H, t, J = 7,4 Hz). EM m/z: 430 (M+H)⁺.

(Ejemplo 33)

Ácido 4-[3-[4-cloro-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]propanoil]amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



(a) [3-(4-Metoxifenil)isoxazol-5-il]metanol

p-Anisaldehído (3,0 g, 22 mol) se disolvió en etanol (30 ml), y a continuación se añadió bicarbonato de sodio (2,2 g, 26 mmol) a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente, y una solución acuosa (15 ml) de clorhidrato de hidroxilamina (1,7 g, 24 mmol) se añadió seguidamente a la solución de reacción. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la solución de reacción se concentró a presión reducida, y a continuación se añadió al residuo una solución acuosa de bicarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilformamida (40 ml), y la mezcla se agitó a continuación con enfriamiento por hielo. Posteriormente, se añadió N-clorosuccinimida (2,9 g, 22 mmol) a la solución de reacción. La mezcla obtenida se agitó durante 2,5 horas, aumentando la temperatura de la mezcla de reacción a temperatura ambiente. A continuación, se añadió agua a la solución de reacción, y a

continuación se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó con un equipo de purificación mediante fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 2: 98 - 2: 3). El compuesto de cloro obtenido (2,5 g, 13,5 mmol) se disolvió en diclorometano (30 ml), y alcohol propargílico (1,2 ml, 20,2 mmol) y trietilamina (2,3 ml, 16,2 mmol) se añadieron a continuación a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó con un equipo de purificación mediante fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 1: 3 - 3: 1), de forma que se obtuvo el compuesto del título (1,8 g, 65 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,71 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,49 (1H, s), 4,79 (2H, d, J = 5,1 Hz), 3,84 (3H, s), 2,23 (1H, t, J = 5,1 Hz).

EM m/z: 206 (M+H)⁺.

(b) 5-Bromometil-3-(4-metoxifenil)isoxazol

El compuesto (1,4 g, 6,8 mmol) obtenido en el Ejemplo 33(a) se disolvió en diclorometano (30 ml), y trifetilfosfina (2,0 g, 7,5 mmol) y tetrabromuro de carbono (2,5 g, 7,5 mmol) se añadieron a la solución con enfriamiento de hielo. La mezcla obtenida se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó a continuación con un equipo de purificación mediante fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 2: 98 - 1: 3), de forma que se obtuvo el compuesto del título (1,66 g, 97 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,71 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,56 (1H, s), 4,48 (2H, s), 3,84 (3H, s).

(c) 3-[3-(4-Metoxifenil)isoxazol-5-il]propionato de metilo

El compuesto (0,80 g, 2,98 mmol) obtenido en el Ejemplo 33(b) se disolvió en acetonitrilo (12 ml), y metanotricarboxilato de trietilo (0,70 ml, 3,3 mmol) y carbonato potásico (0,49 g, 3,6 mmol) se añadieron a continuación a la solución. La mezcla obtenida se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. A continuación, los materiales insolubles se eliminaron mediante filtración, y a continuación el filtrado se concentró a presión reducida.

El residuo se purificó con un equipo de purificación mediante fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 1: 9 - 3: 7) para obtener un compuesto de triéster (1,25 g, cuantitativo) en forma de un producto oleoso incoloro. El compuesto de triéster obtenido se disolvió en una mezcla de etanol (1,0 ml) y THF (10 ml), y una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 M (4,5 ml, 22 mmol) se añadió a continuación a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A continuación, la solución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió ácido acético (30 ml) al residuo. La mezcla obtenida se agitó a 120 °C durante 6,5 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se concentró a presión reducida. A continuación, se añadió agua al residuo, y todo el material insoluble se recogió mediante filtración. A continuación, se disolvió en una mezcla de metanol (6 ml) y THF (6 ml), y a continuación se añadió a la solución una solución de trimetilsilildiazometano 2 N (3 ml). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. A continuación, la solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó a continuación con un equipo de purificación mediante fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 1:19 - 2: 3), de forma que se obtuvo el compuesto del título (0,71 g, 91 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,70 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,94 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,27 (1H, s), 3,83 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,11 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,76 (2H, t, J = 7,4 Hz).

EM m/z: 262 (M+H)⁺.

(d) 3-[4-Cloro-3-(4-metoxifenil)isoxazol-5-il]propionato de metilo

El compuesto (0,68 g, 2,6 mmol) obtenido en el Ejemplo 33(c) se disolvió en ácido acético (10 ml), y N-clorosuccinimida (0,38 g, 2,9 mmol) se añadió a continuación a la solución. La mezcla obtenida se agitó a 70 °C durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y a continuación se añadió a la solución una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N, seguido por extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa de ácido cítrico al 10 % y una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó con un equipo de purificación mediante fraccionamiento (acetato de etilo:hexano = 1:19-1: 3), de forma que se obtuvo el compuesto del título (0,23 g, 29 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,80 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,6 Hz), 3,85 (3H, s), 3,71 (3H, s), 3,14 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,79 (2H, t, J = 7,4 Hz).

(e) Ácido 4-{3-[4-cloro-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

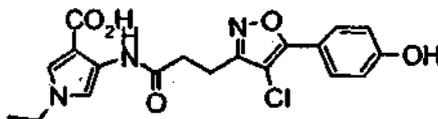
Las reacciones se llevaron a cabo de la misma manera que en los Ejemplos 26(f) y 1(d) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 33(d), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12,2 (1H, s a), 9,99 (1H, s a), 9,36 (1H, s a), 7,62 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,29 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,27 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8,6 Hz), 3,89 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,10 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,84 (2H, t, J = 7,4 Hz), 1,28 (3H, t, J = 7,4 Hz).

EM m/z: 402 (M - H)⁻.

(Ejemplo 34)

Ácido 4-{3-[5-(4-hidroxifenil)-4-cloroisoxazol-3-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



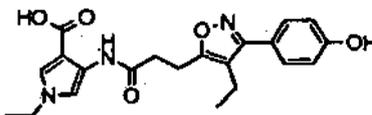
Se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 25(b) usando 1-metoxi-4-propanoilbenceno y N-clorosuccinimida para obtener un compuesto de ácido carboxílico. Usando el compuesto de ácido carboxílico obtenido y el compuesto obtenido en el Ejemplo 12(b), se llevaron a cabo las reacciones de la misma forma que en los Ejemplos 1(c) y 1(d), de forma que se obtuvo el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12,21 (1H, s a), 10,23 (1H, s a), 9,41 (1H, s), 7,79 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,29 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,96 (2H, d, J = 9,0 Hz), 3,91 (2H, c, J = 7,4 Hz), 2,97 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,83 (2H, t, J = 7,0 Hz), 1,30 (3H, t, J = 7,4 Hz).

EM m/z: 404 (M+H)⁺.

(Ejemplo 35)

Ácido 4-{3-[4-etil-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



15 (a) 3-[4-Bromo-3-(4-metoxifenil)isoxazol-5-il]propionato de metilo

El compuesto (0,71 g, 2,7 mmol) obtenido en el Ejemplo 33(c) se disolvió en ácido acético (14 ml), y N-bromosuccinimida (0,53 g, 3,0 mmol) se añadió a continuación a la solución. La mezcla obtenida se agitó a 70 °C durante 4 horas. A continuación, la solución de reacción se concentró a presión reducida, y a continuación se añadió a la solución una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N, seguido por extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó con un equipo de purificación mediante fraccionamiento (acetato de etilo:hexano = 1: 19 - 3: 7), de forma que se obtuvo el compuesto del título (0,65 g, 70 %) en forma de un producto oleoso incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,79 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,98 (2H, d, J = 9,0 Hz), 3,85 (3H, s), 3,71 (3H, s), 3,15 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,79 (2H, t, J = 7,4 Hz).

EM m/z: 340 (M+H)⁺.

(b) 4-{3-[4-Bromo-3-(4-metoxifenil)isoxazol-5-il]propanoilamino}-1-etilpirrol-3-carboxilato de etilo

El compuesto (0,65 g, 1,9 mmol) obtenido en el Ejemplo 35(a) se disolvió en una mezcla de metanol (6 ml) y THF (6 ml), y una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 M (1,1 ml, 5,6 mmol) se añadió a continuación a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió a la solución de reacción ácido clorhídrico concentrado (0,47 ml), y a continuación la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilformamida (12 ml). A esta solución, se añadieron clorhidrato de 4-amino-1-etilpirrol-3-carboxilato de etilo (0,42 g, 1,9 mmol), HATU (0,79 g, 2,1 mmol), y diisopropiletilamina (0,66 ml, 3,8 mmol), y la mezcla obtenida se agitó después a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, se añadió una solución acuosa de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y a continuación se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó con un equipo de purificación mediante fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 3: 7 - 3: 2), de forma que se obtuvo el compuesto del título (0,93 g, cuantitativa) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9,35 (1H, s a), 7,85 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,44 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,11 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8,8 Hz), 4,31 (2H, c, J = 7,3 Hz), 3,92 (2H, c, J = 7,3 Hz), 3,89 (3H, s), 3,28 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,89 (2H, t, J = 7,8 Hz), 1,47 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7,3 Hz).

EM m/z: 446 (M+H)⁺.

(c) 4-{3-[4-Etil-3-(4-metoxifenil)isoxazol-5-il]propanoilamino}-1-etilpirrol-3-carboxilato de etilo

El compuesto (150 mg, 0,31 mmol) obtenido en el Ejemplo 35(b) se disolvió en dioxano (3 ml). A continuación, se añadieron a la solución el éster de pinacol de ácido vinilbórico (0,10 ml, 0,61 mmol), tetraquitrifenilfosfina paladio (35 mg, 0,03 mmol), y una solución acuosa de carbonato de sodio 2 N (0,93 ml), y la mezcla obtenida se agitó a continuación a 110 °C durante 4 horas. A continuación, el éster de pinacol de ácido vinilbórico (0,11 ml) y tetraquitrifenilfosfina paladio (35 mg) se añadieron a la solución de reacción, y la mezcla se agitó adicionalmente

durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se añadió a lo anterior una solución acuosa de bicarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó con un equipo de purificación mediante fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 1: 9 - 2: 3) para obtener un compuesto de vinilo (87 mg, 65 %). El compuesto de vinilo obtenido se disolvió en una mezcla de etanol (5 ml) y THF (5 ml), y se añadió a continuación hidróxido de paladio al 20 % (17 mg) a la solución. La mezcla obtenida se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, el catalizador se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida a continuación. El residuo se purificó con un equipo de purificación mediante fraccionamiento (acetato de etilo:hexano = 1: 4 - 1: 1), de forma que se obtuvo el compuesto del título (75 mg, 86 %) en forma de un producto oleoso incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9,31 (1H, s a), 7,54 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,39 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,07 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,6 Hz), 4,26 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,87 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,84 (3H, s), 3,15 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,81 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,51 (2H, c, J = 7,4 Hz), 1,42 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,05 (3H, t, J = 7,4 Hz). EM m/z: 440 (M+H)⁺.

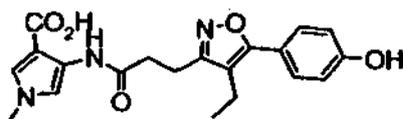
15 (d) Ácido 4-{3-[4-etil-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]propanoilamino}-1-etilpirrol-3-carboxílico

El compuesto (125 mg, 0,28 mmol) obtenido en el Ejemplo 35(c) se disolvió en una mezcla de etanol (5 ml) y THF (5 ml), y a continuación se añadió a la solución una solución acuosa de hidróxido de litio 1 N (11,14 ml). La mezcla obtenida se agitó a 85 °C durante 7 horas. A continuación, se añadió a la solución de reacción ácido clorhídrico concentrado (0,095 ml), y a continuación la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con un equipo de purificación mediante fraccionamiento (diclorometano, y después, diclorometano : metanol = 85: 15) para obtener un compuesto de ácido carboxílico (77 mg, 66 %) en forma de un sólido incoloro. El compuesto de ácido carboxílico obtenido (134 mg, 0,33 mmol) se suspendió en diclorometano (4 ml), y se añadió tribromuro de boro 1 N (1,3 ml) a la suspensión con enfriamiento de hielo. Mientras se aumentaba gradualmente la temperatura de la mezcla obtenida hasta la temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante toda la noche. A continuación, se añadió agua a la solución de reacción, y se extrajo después con una mezcla de acetato de etilo y THF tres veces. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó con un equipo de purificación mediante fraccionamiento (Biotage, diclorometano, y después, diclorometano:metanol = 80: 20), de forma que se obtuvo el compuesto del título (80 mg, 53 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9,50 (1H, s a), 7,40 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,27 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,24 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,6 Hz), 3,88 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,74 (2H, t, J = 7,0 Hz), 1,28 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,97 (3H, t, J = 7,4 Hz).

(Ejemplo 36)

Ácido 4-{3-(3-(4-hidroxifenil)-4-etilisoxazol-5-il)propanoil}amino-1-metilpirrol-3-carboxílico



35 Usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 1(a) y el compuesto de ácido carboxílico obtenido en el Ejemplo 25(b), se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 25(c). El compuesto de vinil isoxazol obtenido (363,5 mg, 0,65 mmol) se disolvió en una mezcla de etanol (7 ml) y diclorometano (3 ml), y se añadió a continuación hidróxido de paladio al 20 % en carbono (36,0 mg) a la solución. La mezcla obtenida se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se filtró con celite y Empore (marca comercial registrada), y después se concentró.

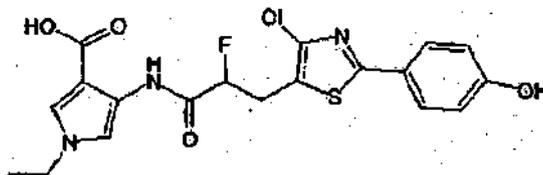
40 Una solución acuosa de hidróxido de litio 1 M (2 ml, 2,0 mmol) se añadió a una solución de los cristales crudos obtenidos en etanol (5 ml), y la mezcla obtenida se agitó a continuación a 70 °C durante 7 horas. La solución de reacción se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico 5 M. Los cristales brutos precipitados se recogieron por filtración y se lavaron después con acetonitrilo, de forma que se obtuvo el compuesto del título (235,8 mg, rendimiento en dos etapas: 83 %) en forma de un polvo incoloro.

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12,22 (1H, s), 9,96 (1H, s), 9,37 (1H, s), 7,49 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,24 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,22 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 3,60 (3H, s), 2,93 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,79 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,56 (2H, c, J = 7,3 Hz), 1,14 (3H, t, J = 7,3 Hz).

50 EM m/z: 384 (M+H)⁺.

(Ejemplo 37)

Ácido 4-{3-[4-cloro-2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



(a) Ácido 3-[4-cloro-2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il]-2-fluoropropiónico

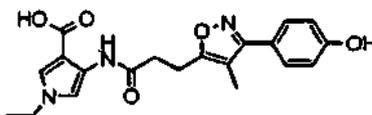
- 5 Usando el 4-clorotiazol-5-carbaldehído sintetizado por un procedimiento similar al procedimiento descrito en J. C. S. Perkin Trans. 1, 1992, 8, p.973, se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 22(c) para obtener un compuesto de bromo. Usando el compuesto de bromo obtenido, se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 22(d), de forma que se obtuvo el compuesto del título.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5,18 (1H, ddd, J = 48,1,7,0 y 4,3 Hz), 3,55-3,36 (2H, m).

10 (b) Ácido 4-{3-[4-cloro-2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il]-2-fluoropropanol}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

- Usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 37(a) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 22(a), se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 1(c)-1. El compuesto de amida obtenido se hizo reaccionar con ácido 4-metoxiborónico de la misma forma que en el Ejemplo 1(b) para obtener un compuesto de éster. Usando el compuesto de éster obtenido, se llevaron a cabo las reacciones de la misma forma que en los Ejemplos 1(c)-2 y 1(d), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 10,1 (1H, s a), 7,71 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,37 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,33 (1H, s a), 6,86 (2H, d, J = 8,6 Hz), 5,57-5,44 (1H, m), 4,03 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,94 (2H, c, J = 7,2 Hz), 3,55-3,43 (2H, m), 1,31 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,18 (3H, t, J = 7,2 Hz) EM 438 (M+H)⁺.
- 15

(Ejemplo 38)

20 Ácido 4-{3-[(4-hidroxifenil)-4-metilisoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



(a) [3-(4-benciloxifenil)-4-metilisoxazol-5-il]metanol

- El 4-benciloxibenzaldehído (5,0 g, 23,6 mmol) se disolvió en una mezcla de etanol (40 ml) y THF (10 ml), y bicarbonato de sodio (2,4 g, 28,3 mmol) se añadió a continuación a la solución. Mientras se agitaba la muestra a temperatura ambiente, se añadió a lo anterior una solución acuosa (25 ml) de clorhidrato de hidroxilamina (1,86 g, 25,9 mmol). La mezcla obtenida se agitó durante 1,5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y a continuación se añadió agua al resto, seguido por extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilformamida (40 ml), y N-clorosuccinimida (3,15 g, 23,6 mmol) se añadió a continuación a la solución. La mezcla obtenida se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. A continuación, se añadió agua a la solución de reacción, y a continuación se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó con un equipo de purificación mediante fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 2: 98 - 3: 7). El compuesto obtenido (3,0 g, 11,5 mmol) se disolvió en dicloroetano (30 ml), y 2-butin-1-ol (2,6 ml, 34,4 mmol) y trietilamina (1,9 ml, 13,8 mmol) se añadieron a continuación a la solución. La mezcla obtenida se agitó a 90 °C durante 4 horas. A continuación, la solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó a continuación con un equipo de purificación mediante fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 1: 4 - 4: 1), de forma que se obtuvo el compuesto del título (0,88 g, 26 %) en forma de una mezcla isométrica.
EM m/z: 296 (M+H)⁺.
- 25
- 30
- 35
- 40

(b) 3-(4-Benciloxifenil)-5-bromometil-4-metilisoxazol

Se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 22(c) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 38(a), de forma que se obtuvo una mezcla isométrica del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

(c) 3-[3-(4-Benciloxifenil)-4-metilisoxazol-5-il]propanoato de metilo

Se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 33(b) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 38(b), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un producto oleoso incoloro.

(d) Éster etílico del ácido 1-etil-4-{3-[3-(4-hidroxifenil)-4-metilisoxazol-5-il]propanoil}aminopirrol-3-carboxílico

- 5 El compuesto (200 mg, 0,57 mmol) obtenido en el Ejemplo 38(c) se disolvió en una mezcla de metanol (3 ml) y THF (3 ml), y a continuación se añadió a la solución una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 N (0,34 ml). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A continuación, se añadió a la solución de reacción ácido clorhídrico concentrado (0,14 ml), y la mezcla se concentró a presión reducida a continuación. El residuo se suspendió en dimetilformamida (3 ml), y el compuesto (124 mg, 0,57 mmol) obtenido en el Ejemplo 12(b), HATU (238 mg, 0,63 mmol) y diisopropiletilamina (0,20 ml, 1,14 mmol) se añadieron a continuación a la suspensión. La mezcla obtenida se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. A continuación, se añadió una solución acuosa de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y a continuación la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó con un equipo de purificación mediante fraccionamiento (acetato de etilo:hexano = 1: 4 - 1: 1). El compuesto obtenido se disolvió en una mezcla de etanol (5 ml) y THF (5 ml), y se añadió a continuación hidróxido de paladio al 20 % (53 mg) a la solución. La mezcla obtenida se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, el catalizador se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida a continuación. El residuo se purificó con un equipo de purificación mediante fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 3: 7 - 7: 3), y a continuación se purificó mediante cromatografía en capa fina para su separación (diisopropil éter:acetato de etilo = 1: 4), de forma que se obtuvo el compuesto del título (52 mg, 24 %) en forma de un producto oleoso incoloro.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9,38 (1H, s a), 7,54 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,43 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,11 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 4,31 (2H, c, J = 7,3 Hz), 3,91 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,18 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,85 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,09 (3H, s), 1,46 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7,3 Hz).

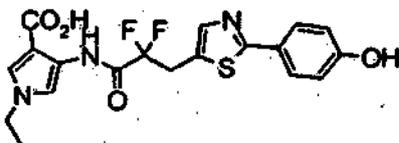
25 (e) Ácido 4-{3-[(4-hidroxifenil)-4-metilisoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

Se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 1 (c)-2 usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 38(d), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

- 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12,2 (1H, s a), 9,79 (1H, s a), 9,34 (1H, s a), 7,44 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,29 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,27 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,6 Hz), 3,89 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,74 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,02 (3H, s), 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz).
EM m/z: 382 (M - H).

(Ejemplo 39)

Ácido 4-{3-[2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



35 (a) Ácido 3-[2-(4-metoxifenil)tiazol-5-il]-2,2-difluoropropiónico

Se suspendió polvo de cobre (447 mg, 7,04 mmol) en DMSO (8 ml), y a continuación se añadió a la suspensión una solución de yododifluoroacetato de etilo en DMSO (2 ml). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, el compuesto de bromo (500,0 mg, 1,76 mmol) obtenido en el Ejemplo 22(c) se añadió adicionalmente a la solución de reacción, y la mezcla obtenida se agitó después durante 15 minutos. A continuación, se añadió agua a la solución de reacción, y a continuación se extrajo con acetato de etilo. El residuo resultante se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto de difluoroéster (339,3 mg, rendimiento: 59 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

- 45 Una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M se añadió a una solución del compuesto de difluoroéster obtenido (339,3 mg, 1,04 mmol) en etanol (6 ml), y la mezcla obtenida se agitó después a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación, la solución de reacción se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico 5 M, y a continuación se extrajo con acetato de etilo dos veces. La combinación de capas orgánicas se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración, de forma que se obtuvo el compuesto del título (310,2 mg, rendimiento: 100 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

- 50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,78 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,64 (1H, s), 6,97 (2H, d, J = 9,0 Hz), 3,86 (3H, s), 3,65 (2H, t, J = 13,3 Hz).

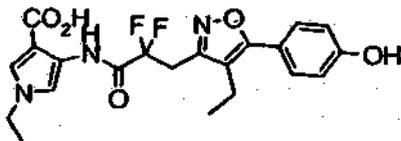
(b) Ácido 4-{3-[2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

Las reacciones se llevaron a cabo de la misma manera que en los Ejemplos 22(e) y 22(f) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 30(a), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo claro.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 10,32 (1H, s a), 7,72 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,68 (1H, s), 7,40 (2H, s), 6,85 (2H, d, J = 8,6 Hz), 3,96 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,89 (2H, t, J = 17,2 Hz), 1,32 (3H, t, J = 7,0 Hz).
EM m/z: 422 (M+H)⁺.

(Ejemplo 40)

Ácido 4-{3-[4-etil-3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



10

(a) 4-Vinil-3-(4-benciloxifenil)isoxazol-5-carbaldehído

Se añadió N-bromosuccinimida (1,99 g, 11,20 mmol) a una solución del compuesto (3,00 g, 8,61 mmol) obtenido en el Ejemplo 32(a)-1 en DMF (30 ml), y la mezcla obtenida se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 8 horas. A continuación, se añadió agua (30 ml) a la solución de reacción, y los cristales brutos precipitados se recogieron por filtración para obtener un compuesto de bromoisoxazol (3,46 g, rendimiento: 100 %) en forma de un polvo incoloro.

15

Se añadieron tributil(vinil)estaño (2,66 ml, 9,10 mmol) y tetraquitrifenilfosfina paladio (0,26 g, 0,23 mmol) a una solución del compuesto de bromo isoxazol obtenido (3,05 g, 7,58 mmol) en tolueno (40 ml). La mezcla obtenida se agitó a 110 °C durante 5,5 horas. A continuación, una solución acuosa (20 ml) de fluoruro de potasio hidratado (3,43 g, 36,40 mmol) a la solución de reacción, y la mezcla obtenida se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora, y a continuación las dos capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua, y se filtró a través de celite, seguido por concentración. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto de vinil isoxazol (1,75 g, rendimiento: 45 %).

20

Se añadió hidróxido de paladio al 10 % en carbono (200,0 mg) a una solución del compuesto de vinil isoxazol obtenido (1,75 g, 5,01 mmol) en etanol (35 ml), y la mezcla obtenida se agitó a continuación en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se filtró a través de celite, y después se concentró. Carbonato de potasio (415,4 mg, 3,01 mmol) y bromuro de bencilo (238 µl, 2,00 mmol) se añadieron a una solución del residuo en acetona (35 ml), y la mezcla obtenida se agitó a continuación a 60 °C durante 3,5 horas. La solución de reacción se filtró a través de celite, y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto de etil isoxazol (1,27 g, rendimiento: 72 %).

25

El hidruro de aluminio y litio (137,6 mg, 3,61 mmol) se añadió a 0 °C a una solución del compuesto de etil isoxazol obtenido (1,27 g, 3,61 mmol) en THF (25 ml). La temperatura de la mezcla obtenida se aumentó hasta temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a continuación durante 15 minutos. A continuación, agua (0,14 ml), una solución acuosa de hidróxido de sodio 3 M (0,14 ml), y agua (0,42 ml) se añadieron sucesivamente a la solución de reacción a 0 °C, y la mezcla obtenida se agitó después durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró a continuación. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto de alcohol (1,05 g, rendimiento: 94 %).

30

Se añadió dióxido de manganeso (843,1 mg, 9,70 mmol) a una solución del compuesto de alcohol obtenido (500 mg, 1,62 mmol) en diclorometano (10 ml), y la mezcla obtenida se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución de reacción se filtró a través de celite, seguido por concentración, de forma que se obtuvo el compuesto del título (475,3 mg, rendimiento: 96 %).

35

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 10,24 (1H, s), 7,65 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,46-7,54 (5H, m), 7,10 (2H, d, J = 9,0 Hz), 5,15 (2H, s), 2,85 (2H, c, J = 7,4 Hz), 1,25 (3H, t, J = 7,4 Hz).

40

(b) Ácido 3-[4-vinil-3-(4-benciloxifenil)isoxazol-5-il]-2,2-difluoropropiónico

Se suspendió polvo de cinc (225,2 mg, 3,44 mmol) en THF (7 ml), y a continuación se añadieron 1,2-dibromoetano (10 µl) y bromodifluoroacetato de etilo a la suspensión. La mezcla obtenida se agitó a 60 °C durante 15 minutos. Una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 40(a) en THF (5 ml) se añadió a la solución de reacción, y la mezcla obtenida se agitó a continuación a 60 °C durante 1,5 horas. La solución de reacción se vertió sobre una solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio, y a continuación se extrajo con acetato de etilo dos veces. La combinación de capas orgánicas se lavó con una solución salina saturada, y se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto de alcohol (244,2 mg, rendimiento: 49 %) en forma de una sustancia oleosa incolora.

45

50

Se añadieron disulfuro de carbono (292,1 μ l, 5,66 mmol) y DBU (338 μ l, 2,26 mmol) a una solución del compuesto de alcohol obtenido (244,0 mg, 0,57 mmol) en DMF (4 ml), y la mezcla obtenida se agitó después a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió yoduro de metilo (352 μ l, 5,66 mmol) a la solución de reacción, y la mezcla obtenida se agitó después durante 15 minutos. A continuación, la solución de reacción se vertió sobre agua, y a continuación se extrajo con acetato de etilo dos veces. La combinación de capas orgánicas se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto de xantato (244,2 mg, rendimiento: 83 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

El hidruro de tributil(vinil)estaño (138 μ l, 0,51 mmol) y azobisisobutironitrilo (7,7 mg, 0,05 mmol) se añadieron a una solución del compuesto de xantato obtenido (244,2 mg, 0,47 mmol) en benceno (2,5 ml), y la mezcla obtenida se agitó a continuación a 70 °C durante 2 horas. La solución de reacción se concentró, y el residuo se purificó a continuación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto de difluoroéster (140,0 mg, rendimiento: 72 %) en forma de un sólido incoloro.

El compuesto de difluoroéster obtenido (156,0 mg, 0,38 mmol) se disolvió en una mezcla de etanol (2 ml) y THF (0,5 ml), y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (570 μ l, 0,57 mmol) se añadió posteriormente a la solución obtenida a 0 °C. La mezcla obtenida se agitó durante 5 minutos. A continuación, la solución de reacción se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico 5 M, y a continuación se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración, de forma que se obtuvo el compuesto del título (142,1 mg, 98 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN 1 H (400 MHz, CHCl_3): δ (ppm) = 7,65 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,46-7,36 (5H, m), 7,08 (2H, d, J = 8,6 Hz), 5,13 (2H, s), 3,61 (2H, t, J = 14,2 Hz), 2,67 (2H, c, J = 7,4 Hz), 1,22 (3H, t, J = 7,6, Hz).

(c) Ácido 4-{3-[4-etil-3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

Se añadieron HATU (179,6 mg, 0,47 mmol) y trietilamina (152 μ l, 1,09 mmol) a 0 °C a una solución del compuesto (140,7 mg, 0,36 mmol) obtenido en el Ejemplo 40(b) y el compuesto (102,0 mg, 0,36 mmol) obtenido en el Ejemplo 25(b) en DMF (3 ml). La temperatura de la mezcla obtenida se aumentó hasta temperatura ambiente, y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 hora. A continuación, se añadió agua a la solución de reacción, y a continuación se extrajo con acetato de etilo dos veces. La combinación de capas orgánicas se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto de amida (141,1 mg, rendimiento: 63 %) en forma de una sustancia de color amarillo claro en forma de un jarabe.

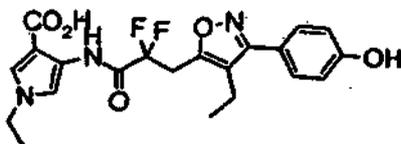
El compuesto de amida obtenido (141,1 mg, 0,23 mmol) se disolvió en una mezcla de etanol (2 ml) y THF (1 ml), e hidróxido de paladio al 20 % en carbono (14,0 mg) se añadió a continuación a la solución. La mezcla obtenida se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, la solución de reacción se filtró con celite y Empore (marca comercial registrada), y después se concentró. Los cristales brutos obtenidos se lavaron con acetonitrilo, de forma que se obtuvo el compuesto del título (68,5 mg, rendimiento: 69 %) en forma de un polvo incoloro.

RMN 1 H (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 12,6 (1H, s a), 10,4 (1H, s a), 10,0 (1H, s), 7,53 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,42 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,40 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,6 Hz), 3,97 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,71 (2H, t, J = 17,0 Hz), 2,60 (2H, c, J = 7,9 Hz), 1,32 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,11 (3H, t, J = 7,2 Hz).

EM m/z: 432 (M+H) $^+$.

(Ejemplo 41)

Ácido 4-{3-[4-etil-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



(a) 3-hidroximetil-5-(4-benciloxifenil)isoxazol

Una solución acuosa (50 ml) de carbonato de sodio (4,75 g, 56,54 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (3,71 g, 51,83 mmol) se añadió a una solución de p-benciloxi benzaldehído (10,00 g, 41,12 mmol) en etanol (100 ml). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, el disolvente se eliminó por destilación, a continuación, se añadió agua al resto, y los cristales brutos se recogieron seguidamente por filtración.

Una solución acuosa de hipoclorito de sodio al 10 % (56 ml, 75,4 mmol) se añadió a 0 °C a una solución de los cristales brutos obtenidos en diclorometano (120 ml), y la mezcla obtenida se agitó después durante 1 hora. A continuación, se añadió alcohol propargílico (3,96 g, 50,68 mmol) a la solución de reacción, y la mezcla obtenida se agitó a continuación a 55 °C durante 2 horas. A continuación, el disolvente se eliminó por destilación, a continuación se añadió agua al resto, y los cristales brutos se recogieron seguidamente por filtración. Los cristales brutos obtenidos se disolvieron en

acetato de etilo, y los materiales insolubles se eliminaron mediante filtración. El filtrado obtenido se concentró para obtener cristales brutos. Los cristales brutos obtenidos se recrystalizaron en acetato de etilo para obtener un compuesto de isoxazol (6,43 g, rendimiento en dos etapas: 49 %) en forma de un polvo incoloro.

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,75 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,47-7,33 (5H, m), 7,06 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,52 (1H, s), 5,13 (2H, s), 4,82 (2H, d, J = 5,8 Hz), 1,97 (1H, t, J = 5,8 Hz).

(b) 4-Etil-5-(4-benciloxifenil)isoxazol-3-carbaldehído

(b)-1

10 Se añadió N-bromosuccinimida (2,82 g, 15,84 mmol) a una solución del compuesto de isoxazol (3,00 g, 13,20 mmol) obtenido en el Ejemplo 40(a) en DMF (30 ml), y la mezcla obtenida se agitó a continuación a 60 °C durante 2 horas. A continuación, se añadió agua a la solución de reacción, y se extrajo después con una mezcla de acetato de etilo y tolueno dos veces, se lavó con agua y una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto de bromo (3,02 g, rendimiento: 81 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo claro.

15 El éster de pinacol de ácido vinilbórico (1,90 g, 12,37 mmol), tetraquitrifenilfosfina paladio (0,19 g, 0,16 mmol), y una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (12 ml, 24,0 mmol) se añadieron a una solución del compuesto de bromo obtenido (2,97 g, 8,25 mmol) en DMA (40 ml). La mezcla obtenida se agitó a 130 °C durante 2 horas. A continuación, se añadió agua a la solución de reacción, y se extrajo después con una mezcla de acetato de etilo y tolueno dos veces, se lavó con agua y una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto de vinil isoxazol (1,93 g, rendimiento: 76 %) en forma de un sólido incoloro.

20 Se añadió paladio al 10 % sobre carbono (0,13 g) a una solución del compuesto de vinil isoxazol obtenido (1,80 g, 5,86 mmol) en acetato de etilo (40 ml), y la mezcla obtenida se agitó a continuación en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró a continuación. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto de etil isoxazol (1,59 g, rendimiento: 82 %) en forma de un sólido incoloro.

(b)-2

30 Se añadió dióxido de manganeso (1,29 g, 14,84 mmol) a una solución del compuesto de etil isoxazol obtenido (570,0 mg, 1,85 mmol) obtenido en el Ejemplo 41(b)-1 en diclorometano (12 ml), y la mezcla obtenida se agitó después a temperatura ambiente durante 4,5 horas. La solución de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró a continuación. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto de aldehído (387,0 mg, rendimiento: 68 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 10,1 (1H, s), 7,59 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,47-7,34 (5H, m), 7,11 (2H, d, J = 9,0 Hz), 5,14 (2H, s), 2,88 (2H, c, J = 7,6 Hz), 1,20 (3H, t, J = 7,6 Hz).

35 (c) Ácido 3-[4-etil-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]-2,2-difluoropropiónico

Se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 40(b) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 41(b) para obtener un compuesto de ácido carboxílico en la forma de un sólido incoloro.

40 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,58 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,46-7,33 (5H, m), 7,08 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,12 (2H, s), 4,12 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,64 (2H, t, J = 14,2 Hz), 2,58 (2H, c, J = 7,4 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,09 (3H, t, J = 7,4 Hz).

(d) Ácido 4-{3-[4-etil-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

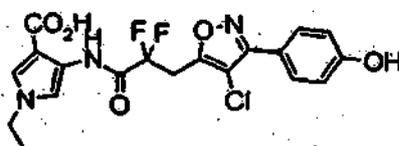
Se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 40(c) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 41(c) para obtener el compuesto del título en la forma de un polvo incoloro.

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12,6 (1H, s a), 10,3 (1H, s a), 9,86 (1H, s), 7,45 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,42 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,7 Hz), 3,97 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,88 (2H, t, J = 17,4 Hz), 2,55 (2H, c, J = 7,4 Hz), 1,32 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,95 (3H, t, J = 7,4 Hz).

EM m/z: 432 (M+H)⁺.

(Ejemplo 42)

Ácido 4-{3-[4-cloro-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



50

(a) 4-Cloro-3-bromometil-5-(4-metoxifenil)isoxazol

Se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 41 (a) usando p-anisaldehído para obtener un compuesto de isoxazol (2,50 g, 8,89 mmol). A una solución del compuesto de isoxazol así obtenido en DMF (25 ml) se añadió N-clorosuccinimida, y la mezcla obtenida se agitó a continuación a 60 °C durante 2 horas. A continuación, se

- añadió agua a la solución de reacción, y se extrajo después con una mezcla de acetato de etilo y tolueno dos veces, se lavó con agua y una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto de cloroisoxazol (1,44 g, rendimiento: 51 %) en forma de una sustancia de color amarillo claro en forma de un jarabe.
- Se añadieron tetrabromuro de carbono (2,39 g, 7,21 mmol) y trifetilfosfina (1,73 g, 6,61 mmol) a una solución del compuesto de cloroisoxazol obtenido (1,44 g, 6,01 mmol) en diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla obtenida se agitó durante 30 minutos. A continuación, el disolvente se eliminó por destilación, y el residuo se purificó después mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), de forma que se obtuvo el compuesto del título (0,75 g, rendimiento: 41 %) en forma de un sólido incoloro.
- RMN ¹H (400 MHz, COCl₃): δ (ppm) = 7,85 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,02 (2H, d, J = 9,0 Hz), 4,53 (2H, s), 3,88 (3H, s).

(b) Ácido 3-[4-cloro-5-(4-metoxifenil)isoxazol-3-il]-2,2-difluoropropiónico

Se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 39(c) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 42(c) para obtener el compuesto del título en la forma de una sustancia en forma de jarabe.

- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,84 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,02 (2H, d, J = 9,0 Hz), 3,88 (3H, s), 3,73 (2H, t, J = 14,6 Hz).

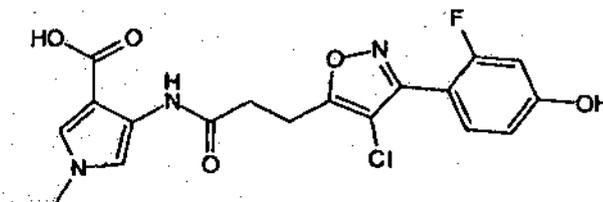
(c) Ácido 4-{3-[4-cloro-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

Las reacciones se llevaron a cabo de la misma manera que en los Ejemplos 22(e) y 22(f) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 42(b), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo claro.

- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 12,6 (1H, s a), 10,4 (1H, s a), 10,1 (1H, s), 7,67 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,43 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,6 Hz), 4,00 (2H, t, J = 17,4 Hz), 3,97 (2H, c, J = 7,2 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,2 Hz).
- EM m/z: 432 (M+H)⁺.

(Ejemplo 43)

- 30 Ácido 4-{3-[4-cloro-3-(4-hidroxi-2-fluorofenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



(a) Ácido 3-[4-cloro-3-(4-metoxi-2-fluorofenil)isoxazol-5-il]propiónico

Las reacciones se llevaron a cabo de la misma manera que en los Ejemplos 33(a) a (d) y 33(e)-1 usando 4-metoxi-2-fluorobenzaldehído, de forma que se obtuvo el compuesto del título.

- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,49 (1H, t, J = 8,2 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 8,6, 2,8 Hz), 6,77 (1H, dd, J = 12,0, 2,5 Hz), 3,87 (3H, s), 3,19 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,89 (2H, t, J = 7,6 Hz).

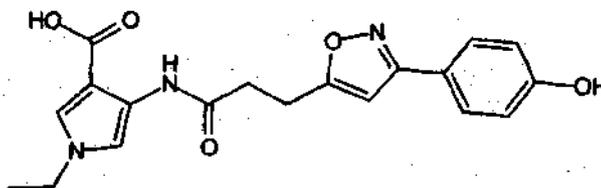
(b) Ácido 4-{3-[4-cloro-3-(4-hidroxi-2-fluorofenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

Las reacciones se llevaron a cabo de la misma manera que en los Ejemplos 33(e)-2 y 33(f) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 43(a), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo.

- RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12,2 (1H, s a), 10,5 (1H, s), 9,40 (1H, s), 7,39 (1H, t, J = 8,6 Hz), 7,32 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,79-6,75 (2H, m), 3,91 (2H, c, J = 7,3 Hz), 3,14 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,88 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,30 (3H, t, J = 7,2 Hz).
- EM m/z: 422 (M + H)⁺.

(Ejemplo 44)

Ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



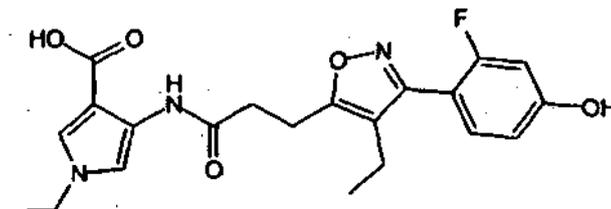
5 Las reacciones se llevaron a cabo de la misma manera que en los Ejemplos 33(e) y 33(f) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 33(c), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12,2 (1H, s a), 9,87 (1H, s), 9,40 (1H, s), 7,64 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,32 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,71 (1H, s), 3,91 (2H, c, J = 7,3 Hz), 3,06 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,83 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,30 (3H, t, J = 7,2 Hz).

EM m/z: 370 (M+H)⁺.

10 **(Ejemplo 45)**

Ácido 4-{3-[4-etil-3-(4-hidroxi-2-fluorofenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



(a) Ácido 3-[4-etil-3-(4-metoxi-2-fluorofenil)isoxazol-5-il]propiónico

15 Las reacciones se llevaron a cabo de la misma manera que en los Ejemplos 33(a) a (c) y 8(a) usando 4-metoxi-2-fluorobenzaldehído. Usando el compuesto obtenido, se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 33(e)-1, de forma que se obtuvo el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,40 (1H, t, J = 8,4 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 8,6, 2,3 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 11,8, 2,3 Hz), 6,40-6,33 (1H, m), 5,28 (1H, d, J = 5,5 Hz), 5,27 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,86 (3H, s), 3,21 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,86 (2H, t, J = 7,6 Hz).

20 (b) Ácido 4-{3-[4-etil-3-(4-hidroxi-2-fluorofenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

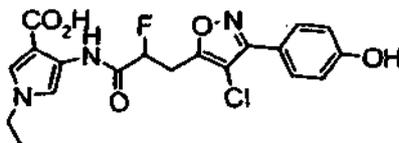
Las reacciones se llevaron a cabo de la misma manera que en los Ejemplos 33(e)-2 y 33(f) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 45(a), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12,2 (1H, s a), 10,3 (1H, s), 9,37 (1H, s), 7,32 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,27 (1H, t, J = 8,8 Hz), 6,75-6,71 (2H, m), 3,92 (2H, c, J = 7,3 Hz), 3,07 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,78 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,35 (2H, c, J = 7,6 Hz), 1,30 (3H, t, J = 7,2 Hz), 0,91 (3H, t, J = 7,6 Hz).

EM m/z: 416 (M+H)⁺.

(Ejemplo 46)

Ácido 4-{3-[4-cloro-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



30 (a) Ácido 3-[4-cloro-5-(4-metoxifenil)isoxazol-3-il]-2-fluoropropiónico

Se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 22(d) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 42(a), de forma que se obtuvo el compuesto del título.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,83 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,38 (1H, ddd, J = 4,4, 7,3 y 47,9 Hz), 3,87 (3H, s), 3,59-3,46 (2H, m).

35

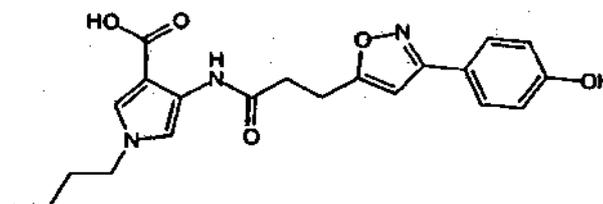
(b) Ácido 4-{3-[4-cloro-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

Las reacciones se llevaron a cabo de la misma manera que en los Ejemplos 22(e) y 22(f) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 46(a), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo claro.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12,4 (1H, s a), 10,1 (1H, s), 7,65 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,40 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,37 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,93 (2H, d, J = 9,0 Hz), 5,64 (1H, ddd, J = 4,3, 7,4 y 47,7 Hz), 3,95 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,66-3,47 (2H, m), 1,32 (3H, t, J = 7,4 Hz).
EM m/z: 421 (M+H)⁺.

(Ejemplo 47)

10 Ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-butilpirrol-3-carboxílico

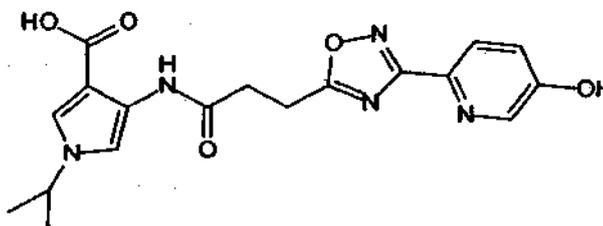


Las reacciones se llevaron a cabo de la misma manera que en los Ejemplos 1(c) y 1(d) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 33(c) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 11 (b), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12,2 (1H, s a), 9,85 (1H, s), 9,38 (1H, s), 7,63 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,29 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,27 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,70 (1H, s), 3,87 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,06 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,83 (2H, t, J = 7,4 Hz), 1,68-1,62 (2H, m), 1,23-1,16 (2H, m), 0,87 (3H, t, J = 7,3 Hz).
EM m/z: 398 (M + H)⁺.

- 15

(Ejemplo 48)

Ácido 4-{3-[3-(5-hidroxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-1-isopropilpirrol-3-carboxílico



- 20

(a) Clorhidrato del éster etílico del ácido 4-amino-1-isopropilpirrol-3-carboxílico

Las reacciones se llevaron a cabo de la misma manera que en los Ejemplos 11(a) y 11(b) usando isopropilamina, de forma que se obtuvo el compuesto del título.

- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9,90 (2H, s a), 7,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,10 (1H, s), 4,43-4,36 (1H, m), 4,23 (2H, c, J = 7,2 Hz), 1,38 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,2 Hz).

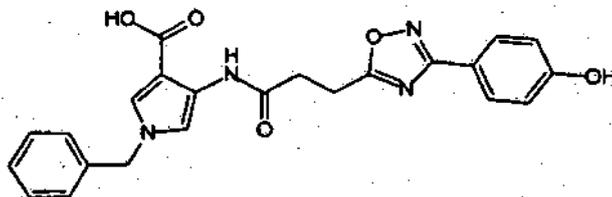
(b) Ácido 4-{3-[3-(5-hidroxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-1-isopropilpirrol-3-carboxílico

Las reacciones se llevaron a cabo de la misma forma que en los Ejemplos 3(c) y 3(d) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 48(a) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 3(b), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12,3 (1H, s a), 10,6 (1H, s), 9,45 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,35-7,32 (2H, m), 7,30 (1H, d, J = 2,7 Hz), 4,31-4,25 (1H, m), 3,24 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,00 (2H, t, J = 6,9 Hz), 1,34 (6H, d, J = 6,6 Hz).
EM m/z: 384 (M - H)⁻.

- 30

(Ejemplo 49)

Ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-1-bencilpirrol-3-carboxílico



(a) Clorhidrato del éster etílico del ácido 4-amino-1-bencilpirrol-3-carboxílico

5 Las reacciones se llevaron a cabo de la misma manera que en los Ejemplos 11 (a) y 11(b) usando bencilamina, de forma que se obtuvo el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9,91 (2H, s a), 7,67 (1H, d, J = 2,4 H), 7,41-7,30 (5H, m), 7,12 (1H, s), 5,19 (2H, s), 4,22 (2H, c, J = 7,0 H), 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz).

(b) Ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-1-bencilpirrol-3-carboxílico

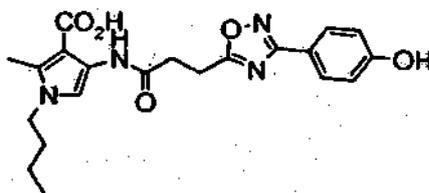
10 Se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 12(c) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 49(a) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 12(b), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12,3 (1H, s a), 10,1 (1H, s), 9,44 (1H, s), 7,81 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,42 (1H, s), 7,41-7,25 (6H, m), 6,90 (2H, d, J = 9,0 Hz), 5,09 (2H, s), 3,20 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,96 (2H, t, J = 7,0 Hz).

15 EM m/z: 433 (M+H)⁺.

(Ejemplo 50)

Ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-1-butil-2-metilpirrol-3-carboxílico



(a) Éster etílico del ácido 4-t-butoxicarbonilamino-2-metilpirrol-3-carboxílico

20 Se añadió trietilamina (8,25 ml, 59,17 mmol) a una solución de clorhidrato de aminoacetonitrilo (7,00 g, 53,79 mmol) en etanol (23 ml), y la mezcla obtenida se agitó después a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se añadió acetoacetato de etilo (5,47 g, 59,17 mmol) a la solución de reacción, y la mezcla obtenida se agitó a continuación a 70 °C durante 1 hora. A continuación, el disolvente se eliminó por destilación, y se añadió después agua con hielo (50 ml) a la solución de reacción, seguido por agitación a 0 °C. El precipitado generado se recogió por filtración para obtener un compuesto de enamina (7,35 g, rendimiento: 81 %) en forma de un polvo incoloro.

El compuesto de enamina obtenido (7,35 g, 43,7 mmol) se añadió a una solución de etóxido de sodio en etanol preparado a partir de sodio metálico (1,11 g, 48,1 mmol), y la mezcla obtenida se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, se añadió una solución de ácido clorhídrico 4 M en acetato de etilo a la solución de reacción para neutralizarla (pH = 6), y el disolvente se eliminó después mediante destilación. El precipitado generado se recogió por filtración para obtener un compuesto de aminopirrol en la forma de un sólido de color marrón.

Se añadió trietilamina (4,74 ml, 34,0 mmol), Boc₂O (7,42 g, 34,0 mmol), y DMAP (3,12 g, 25,5 mmol) se añadieron a una solución del compuesto de aminopirrol obtenido en diclorometano (150 ml). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación, se añadió agua a la solución de reacción, y a continuación se extrajo con acetato de etilo dos veces, se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo), de forma que se obtuvo el compuesto del título (1,84 g, rendimiento en dos etapas: 20 %) en forma de una sustancia oleosa incolora.

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8,49 (1H, s a), 7,90 (1H, s a), 7,01 (1H, d, J = 1,9 Hz), 4,31 (2H, c, J = 7,2 Hz), 2,45 (3H, s), 1,49 (9H, s), 1,37 (3H, t, J = 7,2 Hz).

40 (b) Clorhidrato del éster etílico del ácido 4-amino-1-butil-2-metilpirrol-3-carboxílico

Se añadió hidruro de sodio al 60 % (178,9 mg, 4,47 mmol) a una solución del compuesto (1,00 g, 3,73 mmol) obtenido en el Ejemplo 50(a) en DMF (10 ml), y la mezcla obtenida se agitó después a temperatura ambiente durante 20 minutos.

A continuación, se añadió yoduro de n-butilo (470 μ l, 4,10 mmol) a la solución de reacción a 0 °C, y la temperatura de la mezcla obtenida se aumentó hasta temperatura ambiente, seguido por agitación durante 1 hora. A continuación, se añadió agua a la solución de reacción, y a continuación se extrajo con acetato de etilo dos veces, se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto de butilpirrol (0,78 g, rendimiento: 64 %) en forma de una sustancia oleosa incolora.

Se añadió una solución de ácido clorhídrico 4 M en acetato de etilo al compuesto de butilpirrol obtenido (0,78 g, 2,4 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla obtenida se dejó reposar después durante 6 horas. A continuación, el disolvente se eliminó por destilación, de forma que se obtuvo el compuesto del título (0,62 g, rendimiento: 100 %) en forma de un polvo de color pardo claro.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 7,05 (1H, s a), 5,24 (2H, s a), 4,34 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,69 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,63 (3H, s), 1,71 (2H, m), 1,39-1,32 (5H, m), 0,98 (3H, t, J = 7,4 Hz).

(c) Ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-1-butil-2-metilpirrol-3-carboxílico

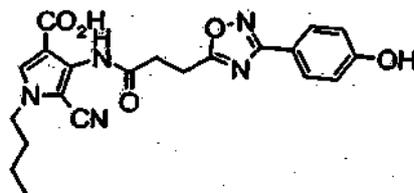
Las reacciones se llevaron a cabo de la misma manera que en los Ejemplos 3(c) y 3(d) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 50(c) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 3 (b) para obtener el compuesto del título.

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12,4 (1H, s a), 10,6 (1H, s), 9,61 (1H, s), 8,26 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 8,8 y 3,0 Hz), 7,18 (1H, s), 3,81 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,23 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,96 (2H, t, J = 7,0 Hz), 1,56 (2H, m), 1,23 (2H, m), 0,86 (3H, t, J = 7,3 Hz).

EM m/z: 414 (M+H) $^+$.

(Ejemplo 51)

Ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-5-ciano-1-butilpirrol-3-carboxílico



(a) Clorhidrato del éster etílico del ácido 4-amino-5-ciano-1-butilpirrol-3-carboxílico

Se añadieron Boc $_2$ O (8,84 g, 40,6 mmol) y piridina (2,46 ml, 30,4 mmol) a una solución del compuesto (5,00 g, 20,3 mmol) obtenido en el Ejemplo 11(b) en diclorometano (100 ml), y la mezcla obtenida se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo a continuación con diclorometano dos veces, se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto de Boc-aminopirrol (6,29 g, rendimiento: 100 %) en forma de una sustancia oleosa incolora.

Se añadió isocianato de clorosulfonilo (28 μ l, 0,32 mmol) a 0 °C a una solución del compuesto de Boc-aminopirrol obtenido (100 mg, 0,32 mmol) en acetonitrilo (1 ml), y la mezcla obtenida se agitó después durante 2 horas. A continuación, DMF (51 μ l, 0,64 mmol) y trietilamina (90 μ l, 0,64 mmol) se añadieron a la solución de reacción, y la mezcla obtenida se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se filtró, y el filtrado se diluyó a continuación con acetato de etilo, se lavó con agua, y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto de cianoaminopirrol (67,9 mg, rendimiento: 63 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo claro.

Se añadió una solución de ácido clorhídrico 4 M en dioxano al compuesto de cianoaminopirrol obtenido (67,9 mg, 0,20 mmol), y la mezcla obtenida se dejó reposar a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación, la solución de reacción se concentró, de forma que se obtuvo el compuesto del título (54,3 mg, rendimiento: 100 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl $_3$): δ (ppm) = 7,09 (1H, s), 4,85 (2H, s a), 4,28 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,87 (2H, t, J = 7,0 Hz), 1,79 (2H, m), 1,38-1,28 (5H, m), 0,95 (2H, t, J = 7,4 Hz).

(b) Ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-5-ciano-1-butilpirrol-3-carboxílico

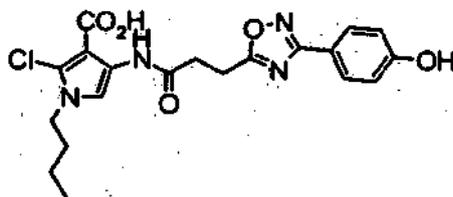
Las reacciones se llevaron a cabo de la misma manera que en los Ejemplos 3(c) y 3(d) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 51(a) y el compuesto de ácido carboxílico obtenido en el Ejemplo 3(b) para obtener el compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12,7 (1H, s a), 10,6 (1H, s a), 9,97 (1H, s a), 8,28 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,75 (1H, s), 7,31 (1H, dd, J = 8,6 y 3,0 Hz), 4,03 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,25 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,00 (2H, t, J = 6,9 Hz), 1,70 (2H, m), 1,23 (2H, m), 0,88 (3H, t, J = 7,4 Hz).

EM m/z: 425 (M+H) $^+$.

(Ejemplo 52)

Ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-2-cloro-1-butilpirrol-3-carboxílico



(a) Clorhidrato del éster etílico del ácido 4-amino-2-cloro-1--butilpirrol-3-carboxílico

- 5 Se añadió N-clorosuccinimida (0,47 g, 3,54 mmol) a 0 °C a una solución del compuesto (1,00 g, 3,22 mmol) obtenido en el Ejemplo 11(b) en tetracloruro de carbono (10 ml). La temperatura de la mezcla obtenida se aumentó hasta temperatura ambiente, y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1,5 horas. A continuación, el disolvente se eliminó por destilación, y el residuo se purificó a continuación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto de cloroaminopirrol (0,24 g, rendimiento: 22 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo claro.

Se añadió una solución de ácido clorhídrico 4 M en dioxano al compuesto de cloroaminopirrol obtenido (190 mg, 0,61 mmol), y la mezcla obtenida se dejó reposar después durante 8 horas a temperatura ambiente. A continuación, la solución de reacción se concentró para obtener el compuesto del título (172,1 mg, rendimiento: 100 %) en forma de un sólido de color violeta claro.

- 15 RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄): δ (ppm) = 9,79 (2H, s a), 7,15 (1H, s), 4,26 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,02 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,64 (2H, m), 1,31 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,25 (2H, m), 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz).

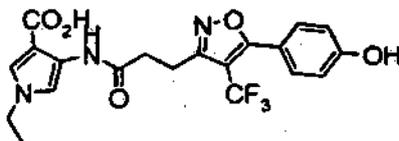
(b) Ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-2-cloro-1-butilpirrol-3-carboxílico

Las reacciones se llevaron a cabo de la misma manera que en los Ejemplos 3(c) y 3(d) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 51(a) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 3 (b) para obtener el compuesto del título.

- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 10,7 (1H, s a), 9,64 (1H, s a), 8,27 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,38 (1H, s), 7,31 (1H, dd, J = 8,6 y 3,0 Hz), 3,93 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,24 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,99 (2H, t, J = 7,0 Hz), 1,61 (2H, m), 1,23 (2H, m), 0,86 (3H, t, J = 7,5 Hz).
EM m/z: 434 (M+H)⁺.

(Ejemplo 53)

- 25 Ácido 4-{3-[4-trifluorometil-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



(a) Ácido 3-[4-trifluorometil-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]propiónico

- 30 Diisocianato de 1,4-fenileno (597,1 mg, 3,73 mol) y trietilamina (780 µl, 5,60 mmol) se añadieron a una solución de 1-metoxi-4-trifluoropropinilbenceno (373,2 mg, 1,86 mmol) y éster metílico del ácido 4-nitrobutanoico (441,5 mg, 2,80 mmol) en tolueno (10 ml). Usando un reactor de microondas, la mezcla obtenida se agitó a 150 °C durante 2 horas. La solución de reacción se filtró a través de celite, y el disolvente se eliminó después mediante destilación. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto de trifluorometil isoxazol (144,0 mg, rendimiento: 25 %).

- 35 Una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (880 µl, 0,88 mmol) a una solución del compuesto de trifluorometil isoxazol (144,0 mg, 0,44 mmol) en etanol (3 ml), y la mezcla obtenida se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió ácido clorhídrico 5 M a la solución de reacción, y el precipitado generado se recogió seguidamente mediante filtración, de forma que se obtuvo el compuesto del título (129,7 mg, rendimiento: 94 %) en forma de un polvo incoloro.

- 40 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,66 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,8 Hz), 3,88 (3H, s), 3,15 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,92 (2H, t, J = 7,3 Hz).

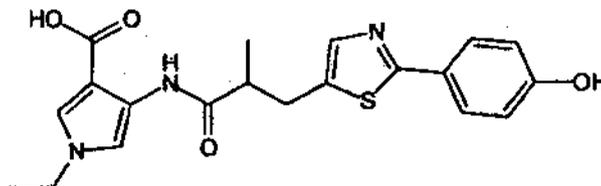
(b) Ácido 4-{3-[4-trifluorometil-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

Las reacciones se llevaron a cabo de la misma manera que en los Ejemplos 1(c) y 1(d) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 53(a) para obtener el compuesto del título en la forma de un polvo incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12,2 (1H, s), 10,4 (1H, s), 9,41 (1H, s), 7,55 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,31 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,6 Hz), 3,91 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,09 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,85 (2H, t, J = 7,1 Hz), 1,30 (3H, t, J = 7,1 Hz).
EM m/z: 438 (M+H)⁺.

5 (Ejemplo 54)

Ácido 4-{3-[2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il]-2-metilpropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



Una solución de hidruro de sodio (450 mg, 11,7 mmol) en THF (100 ml) se enfrió sobre hielo en atmósfera de nitrógeno, y el éster dietílico del ácido metil malónico (2 ml, 11,7 mmol) se añadió seguidamente gota a gota a la solución de reacción. La temperatura de la solución de reacción se aumentó hasta temperatura ambiente, y después se agitó durante 1 hora. A continuación, se añadió 2-cloro-5-clorometiltiazol (2,0 g, 13 mmol) a la solución de reacción, y la mezcla obtenida se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 1 día. Posteriormente, se añadió agua a la solución de reacción, y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó después mediante destilación. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener una sustancia oleosa (1,7 g, rendimiento: 48 %).

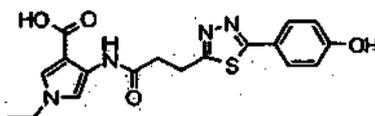
El compuesto obtenido se disolvió en etanol (15 ml), y a continuación se añadió a la solución una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. A continuación, la solución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N, se añadió después cloruro de sodio a la solución de reacción, y la capa orgánica se extrajo a continuación con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación para obtener un sólido incoloro (0,98 g, rendimiento: 71 %). El sólido obtenido se disolvió en xileno (70 ml), y la mezcla obtenida se calentó después a temperatura de reflujo durante 4 horas. A continuación, el disolvente se eliminó por destilación para obtener una sustancia oleosa (860 mg, rendimiento: 99 %).

Se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 1(c)-1 usando el compuesto anteriormente obtenido (205 mg, 1,0 mmol) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 12(a). Posteriormente, se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 7(b) usando ácido 4-metoxifenilborónico. Usando el compuesto de éster obtenido, se llevaron a cabo las reacciones de la misma forma que en el Ejemplo 1(c)-2 y 1(d), de forma que se obtuvo el compuesto del título (85,5 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ (ppm) = 9,49 (1H, s a), 7,68 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,46 (1H, s), 7,14 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,8 Hz), 3,92 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,28 (1H, dd, J = 14,6 y 7,8 Hz), 3,00 (1H, dd, J = 14,8 y 6,5 Hz), 2,76-2,75 (1H, m), 1,45 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,32 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz).

(Ejemplo 55)

Ácido 4-{3-[5-(4-hidroxifenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



(a) 3-[5-(4-Metoxifenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]propionato de etilo

Se suspendió 4-metoxibenzoil hidrazida (1,0 g, 6,02 mmol) en diclorometano (18 ml), y se añadieron a continuación el éster monometílico del ácido succínico (0,86 ml, 6,02 mmol) y piridina (0,54 ml, 6,62 mmol) a la suspensión con enfriamiento de hielo. Mientras se aumentaba gradualmente la temperatura de la mezcla obtenida hasta la temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante toda la noche. A continuación, se añadió ácido clorhídrico 1 N a la solución de reacción, y la mezcla obtenida se extrajo a continuación con diclorometano tres veces. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración a presión reducida.

El residuo obtenido se suspendió en tolueno (25 ml), y el reactivo de Lawesson (1,95 g, 4,81 mmol) y piridina (0,97 ml) se añadieron a continuación a la suspensión. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 1 hora. A continuación, la solución de reacción se concentró, y el residuo se purificó a continuación con un equipo de purificación mediante fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 1: 19 - 2: 3), de forma que se obtuvo el compuesto del título (1,76

g, cuantitativa) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,85 (2H, d, J = 9,3 Hz), 6,95 (2H, d, J = 9,3 Hz), 4,16 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,85 (3H, s), 3,41 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,89 (2H, t, J = 7,0 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,4 Hz).

EM m/z: 293 (M+H)⁺.

5 (b) Ácido 3-[5-(4-metoxifenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]propiónico

El compuesto (1,76 g, 6,02 mmol) obtenido en el Ejemplo 55(a) se disolvió en una mezcla de etanol (15 ml) y THF (15 ml), y a continuación se añadió a la solución una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 N (3,60 ml). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se añadió ácido clorhídrico 1 N a la solución de reacción, y la mezcla obtenida se extrajo a continuación con una mezcla disolvente de acetato de etilo y THF tres veces. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó con un equipo de purificación mediante fraccionamiento (Biotage, diclorometano : metanol = 98: 2 - 80: 20), de forma que se obtuvo el compuesto del título (1,25 g, 79 %) en forma de un sólido incoloro.

15 (c) Éster etílico del ácido 4-{3-[5-(4-metoxifenil)[1,3,4]tiadiazol-2-il]propanoilamino}-1-metilpirrol-3-carboxílico

El compuesto (80 mg, 0,30 mmol) obtenido en el Ejemplo 55(b) y el clorhidrato de 4-amino-1-metilpirrol-3-carboxilato de etilo (103 mg, 0,39 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (3 ml). A continuación, se añadieron HATU (163 mg, 0,43 mmol) y diisopropiletilamina (0,089 ml, 0,51 mmol) a la solución, y la mezcla obtenida se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió una solución acuosa de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y la mezcla obtenida se extrajo a continuación con una mezcla de acetato de etilo y THF tres veces. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó con un equipo de purificación mediante fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 3: 7, y a continuación acetato de etilo), de forma que se obtuvo el compuesto del título (162 mg, cuantitativa) en forma de un sólido incoloro.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9,36 (1H, s a), 7,84 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,39 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,07 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,6 Hz), 4,26 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,87 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,81 (3H, s), 3,51 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,96 (2H, t, J = 7,0 Hz), 1,42 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,32 (3H, t, J = 7,0 Hz).

25 EM m/z: 429 (M+H)⁺.

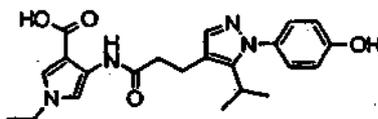
(d) Ácido 4-{3-[5-(4-metoxifenil)[1,3,4]tiadiazol-2-il]propanoilamino}-1-metilpirrol-3-carboxílico

El compuesto (162 mg, 0,39 mmol) obtenido en el Ejemplo 55(c) se disolvió en etanol (6 ml)-THF (6 ml), y a continuación se añadió a la solución una solución acuosa de hidróxido de litio 1N (1,56 ml). La mezcla obtenida se agitó a 75 °C durante 6,5 horas. A continuación, se añadió a la solución de reacción ácido clorhídrico concentrado (0,13 ml), y la mezcla obtenida se concentró a presión reducida a continuación. El residuo se purificó con un equipo de purificación mediante fraccionamiento (Biotage, diclorometano : metanol = 98: 2 - 75: 25), de forma que se obtuvo el compuesto del título (93 mg) en forma de un sólido incoloro. El compuesto obtenido se suspendió en diclorometano (5 ml), y a continuación se enfrió en un baño de hielo seco/acetona. Se añadió una solución de tribromuro de boro 1 N en diclorometano (1,68 ml) a la solución de reacción. Mientras se aumentaba gradualmente la temperatura de la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante toda la noche. A continuación, se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo a continuación con una mezcla de acetato de etilo - THF tres veces. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó con un equipo de purificación mediante fraccionamiento (Biotage, diclorometano : metanol = 97: 3 - 60: 40), de forma que se obtuvo el compuesto del título (65 mg, 73 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12,3 (1H, s a), 10,2 (1H, s a), 9,47 (1H, s a), 7,78 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,34 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,32 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 3,93 (2H, c, J = 7,3 Hz), 3,40 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,95 (2H, t, J = 7,3 Hz), 1,33 (2H, t, J = 7,3 Hz).

45 EM m/z: 385 (M - H)⁻.

(Ejemplo 56)

Ácido 4-{3-[1-(4-hidroxifenil)-5-isopropilpirazol-4-il]propanoilamino}-1-etilpirrol-3-carboxílico



(a) Éster etílico del ácido 5-isopropil-1-(4-metoxifenil)pirazol-4-carboxílico

50 Una mezcla de isobutirilacetato de etilo (500 mg, 3,16 mmol) y dimetilformamida (414 mg, 3,48 mmol) se agitó a 120 °C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el clorhidrato de 4-metoxifenil hidrazina (552 mg, 3,16 mmol) y etanol (8 ml) se añadieron posteriormente a la anterior. La mezcla obtenida se agitó a 80 °C durante 1,5 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con un equipo de purificación mediante fraccionamiento (Biotage, acetato de

etilo:hexano = 1: 19 - 1: 4), de forma que se obtuvo el compuesto del título (682 mg, 75 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,98 (1H, s), 7,25 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,6 Hz), 4,30 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,85 (3H, s), 3,24 (1H, sept, J = 7,0 Hz), 1,36 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,31 (6H, d, J = 7,0 Hz).

5 EM m/z: 289 (M+H)⁺.

(b) [5-Isopropil-1-(4-metoxifenil)pirazol-4-il]metanol

El compuesto (680 mg, 2,36 mmol) obtenido en el Ejemplo 56(a) se disolvió en THF (10 ml). Mientras se agitaba la solución con enfriamiento de hielo, el hidruro de aluminio y litio (98 mg, 2,59 mmol) se añadió a la solución de reacción gradualmente, y la mezcla obtenida se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A continuación, se añadió agua a la solución de reacción, y los materiales insolubles se eliminaron mediante filtración con celite, y a continuación el filtrado se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó con un equipo de purificación mediante fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 1: 1, y a continuación acetato de etilo), de forma que se obtuvo el compuesto del título (490 mg, 84 %) en forma de un sólido incoloro.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,55 (1H, s), 7,25 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,6 Hz), 4,67 (2H, s), 3,84 (3H, s), 3,04 (1H, sept, J = 7,0 Hz), 1,56 (1H, s a), 1,27 (6H, d, J = 7,0 Hz).

15 EM m/z: 247 (M+H)⁺.

(c) 5-Isopropil-1-(4-metoxifenil)pirazol-carbaldehído

El compuesto (490 mg, 1,99 mmol) obtenido en el Ejemplo 56(b) se disolvió en THF (10 ml), y se añadió a continuación dióxido de manganeso (590 mg, 5,97 mmol) a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 42 horas. A continuación, se añadió dióxido de manganeso (295 mg, 2,98 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó adicionalmente durante 24 horas. A continuación, los materiales insolubles se eliminaron mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida a continuación. El residuo se purificó con un equipo de purificación mediante fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 1: 9 - 2: 3), de forma que se obtuvo el compuesto del título (486 mg, cuantitativa) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 10,04 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,27 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,99 (2H, d, J = 9,0 Hz), 3,86 (3H, s), 3,16 (1H, sept, J = 7,0 Hz), 1,35 (6H, d, J = 7,0 Hz).

20

25 (d) 3-[5-Isopropil-1-(4-metoxifenil)pirazol-4-il]acrilato de etilo

Se suspendió hidruro de sodio (37 mg, 0,98 mmol) en THF (4 ml), y fosfonoacetato de trietilo (220 mg, 0,98 mmol) se añadió seguidamente gota a gota a la suspensión con agitación. La mezcla obtenida se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A continuación, una solución del compuesto (200 mg, 0,82 mmol) obtenido en el Ejemplo 56(c) en THF (3 ml) se añadió a la solución de reacción. Mientras se aumentaba gradualmente la temperatura de la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, la solución de reacción se agitó durante 2,5 horas. A continuación, se añadió una solución salina saturada a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó con un equipo de purificación mediante fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 1: 9 - 2: 3), de forma que se obtuvo el compuesto del título (256 mg, cuantitativa) en forma de un sólido incoloro.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,86 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,23 (1H, d, J = 16,1 Hz), 4,28 (2H, c, J = 7,3 Hz), 3,89 (3H, s), 3,14 (1H, sept, J = 6,8 Hz), 1,36 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,34 (6H, d, J = 6,8 Hz).

35 EM m/z: 315 (M+H)⁺.

(e) 3-[5-Isopropil-1-(4-metoxifenil)pirazol-4-il]propionato de etilo

El compuesto (254 mg, 0,81 mmol) obtenido en el Ejemplo 56(d) se disolvió en una mezcla de etanol (5 ml) y THF (5 ml), y paladio al 10 % en carbono (50 mg) se añadió a continuación a la solución. La mezcla obtenida se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, el catalizador se eliminó mediante filtración, y la solución de reacción se concentró después a presión reducida. El residuo se purificó con un equipo de purificación mediante fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 1: 4 - 2: 3), de forma que se obtuvo el compuesto del título (243 mg, 95 %) en forma de un producto oleoso incoloro.

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,39 (1H, s), 7,24 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,94 (2H, d, J = 9,0 Hz), 4,15 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,83 (3H, s), 3,01 (1H, sept, J = 6,7 Hz), 2,89 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,62 (2H, t, J = 7,4 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,34 (6H, d, J = 6,7 Hz).

50 EM m/z: 317 (M+H)⁺.

(f) 4-{3-[5-Isopropil-1-(4-metoxifenil)pirazol-4-il]propionato

El compuesto (120 mg, 0,38 mmol) obtenido en el Ejemplo 56(e) se disolvió en una mezcla de etanol (2 ml) y THF (2 ml), y a continuación se añadió a la solución una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 N (228 µl). A continuación, la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación, se añadió a la solución de reacción ácido clorhídrico concentrado (95 µl), y la solución de reacción se concentró después a presión reducida, de forma que

55

se obtuvo un producto bruto del compuesto del título.

(g) 4-{3-[5-Isopropil-1-(4-metoxifenil)pirazol-4-il]propanoilamino}-1-etilpirrolcarboxilato de etilo

Se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 1(c)-1 usando el compuesto (0,38 mmol) obtenido en el Ejemplo 56(f), clorhidrato de 4-amino-1-metilpirrol-3-carboxilato de etilo (83 mg, 0,38 mmol), HATU (159 mg, 0,42 mmol), y diisopropiletilamina (132 μ l, 0,76 mmol), de forma que se obtuvo el compuesto del título (172 mg, cuantitativo) en forma de un producto oleoso incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 9,32 (1H, s a), 7,43 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,41 (1H, s), 7,24 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,07 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,93 (2H, d, J = 9,0 Hz), 4,27 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,88 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,83 (3H, s), 3,06-2,96 (3H, m), 2,68 (2H, t, J = 7,4 Hz), 1,42 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,24 (6H, d, J = 6,7 Hz).

EM m/z: 453 (M+H) $^+$.

(h) Ácido 4-{3-[5-Isopropil-1-(4-hidroxifenil)pirazol-4-il]propanoilamino}-1-etilpirrolcarboxílico

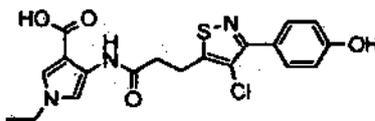
Las reacciones se llevaron a cabo de la misma manera que en los Ejemplos 1(c)-2 y 1(d) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 56(g), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 12,2 (1H, s a), 9,77 (1H, s a), 9,37 (1H, s a), 7,35 (1H, s), 7,31 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,27 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,2 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,2 Hz), 3,90 (2H, c, J = 7,4 Hz), 2,93 (1H, sept, J = 7,4 Hz), 2,82 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,63 (2H, t, J = 7,4 Hz), 1,29 (2H, t, J = 7,4 Hz), 1,17 (6H, d, J = 7,4 Hz).

EM m/z: 409 (M - H).

(Ejemplo 57)

Ácido 4-{3-[4-cloro-3-(4-hidroxifenil)isotiazol-5-il]propanoilamino}-1-etilpirrol-3-carboxílico



(a) 5-(4-metoxifenil)-[1,3,4]oxatiazol-2-ona

Se suspendió 4-metoxibenzamida (3,0 g, 19,9 mmol) en una mezcla de tolueno (30 ml) y THF (15 ml), y a continuación se añadió cloruro de clorosulfenilo (3,35 ml, 39,7 mmol) a la suspensión. La mezcla obtenida se agitó a 80 $^{\circ}\text{C}$ durante 2,5 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se concentró a presión reducida.

A continuación, se añadió éter dietílico al residuo, y todo el material insoluble se eliminó después mediante filtración, de forma que se obtuvo el compuesto del título (3,64 g, 88 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7,94 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8,8 Hz), 3,91 (3H, s).

(b) 3-(4-Metoxifenil)isotiazol-5-carboxilato de etilo

El compuesto (1,8 g, 8,6 mmol) obtenido en el Ejemplo 57(a) se disolvió en xileno (10 ml), y se añadió a continuación propionato de etilo (2,2 ml, 21,5 mmol) a la solución. Usando un reactor de microondas, la mezcla obtenida se agitó a 170 $^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con un equipo de purificación mediante fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 2:98-1 : 4), de forma que se obtuvo el compuesto del título (1,25 g, 55 %) en forma de un producto oleoso de color amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8,03 (1H, s), 7,89 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,6 Hz), 4,40 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,85 (3H, s), 1,40 (3H, t, J = 7,4 Hz).

EM m/z: 264 (M+H) $^+$.

(c) [3-(4-Metoxifenil)isotiazol-5-il]metanol

El compuesto (1,1 g, 4,18 mmol) obtenido en el Ejemplo 57(b) se disolvió en una mezcla de etanol (5 ml) y THF (5 ml), y una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 M (0,84 ml, 16,7 mmol) se añadieron a continuación a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación, se añadió ácido clorhídrico 1 N a la solución de reacción, y a continuación la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (5 ml), y se añadió un complejo de borano-sulfuro de dimetilo (0,51 ml, 5,42 mmol) a la solución. La mezcla obtenida se agitó a 60 $^{\circ}\text{C}$ durante 1,5 horas. A continuación, se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla obtenida se agitó después durante 10 minutos. A continuación, se añadió una solución salina saturada a la solución de reacción, y a continuación la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó con un equipo de purificación mediante fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 1: 4 - 4: 1), de forma que se obtuvo el compuesto del título (0,67 g, 72 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7,90 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,44 (1H, s), 6,99 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,05 (2H, s), 3,88

(3H, s). EM m/z: 222 (M+H)⁺.

(d) [4-Cloro-3-(4-metoxifenil)isotiazol-5-il]metanol

El compuesto (332 mg, 1,5 mmol) obtenido en el Ejemplo 57(a) se disolvió en dimetilformamida (5 ml), y N-clorosuccinimida (220 mg, 1,65 mmol) se añadió a continuación a la solución. La mezcla obtenida se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. A continuación, se añadió una solución salina saturada a la solución de reacción, y a continuación la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó con un equipo de purificación mediante fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 1: 4 - = 1: 1), de forma que se obtuvo el compuesto del título (210 mg, 55 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,82 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,6 Hz), 4,98 (2H, s), 3,85 (3H, s).

(e) Ácido 3-[4-cloro-3-(4-metoxifenil)isotiazol-5-il]propiónico (e)-1

El compuesto (206 mg, 0,81 mmol) obtenido en el Ejemplo 57(d) se disolvió en diclorometano (5 ml), y tribromuro de fósforo (0,03 ml, 0,32 mmol) se añadió a continuación a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió a continuación en una mezcla de acetonitrilo (3 ml) y dimetilformamida (1 ml). Metanotricarboxilato de trietilo (0,26 ml, 1,22 mmol) y carbonato potásico (390 mg, 2,82 mmol) se añadieron a la solución obtenida, y la mezcla obtenida se agitó a continuación a 60 °C durante 3 horas. A continuación, se añadió una solución salina saturada a la solución de reacción, y a continuación la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó con un equipo de purificación mediante fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 2: 98 - 1: 3) para obtener un compuesto de triéster (320 mg, 72 %) en forma de un producto oleoso de color amarillo.

(e)-2

El compuesto de triéster obtenido en el Ejemplo 57(e)-1 se disolvió en una mezcla de etanol (5 ml) y THF (5 ml), y a continuación se añadió a la solución hidróxido de sodio 5 N (1,23 ml, 6,13 mmol). La mezcla obtenida se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió ácido acético (5 ml) al residuo. La mezcla obtenida se agitó a 120 °C durante 4 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y a continuación se añadió ácido clorhídrico 1 N al residuo, seguido por extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración a presión reducida, para obtener un producto bruto del compuesto del título.

(f) 4-{3-[4-Cloro-3-(4-metoxifenil)isotiazol-5-il]propanoilamino}-1-etilpirrol-3-carboxilato de alilo

Usando el compuesto (195 mg, 0,65 mmol) obtenido en el Ejemplo 57(e), 4-amino-1-etilpirrol-3-carboxilato de alilo (151 mg, 0,65 mmol), HATU (274 mg, 0,72 mmol), y diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,79 mmol), se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 1(c)-1, de forma que se obtuvo el compuesto del título (171 mg, 55 %) en forma de un producto oleoso de color amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9,32 (1H, s a), 7,86 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,47 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,15 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,08-5,96 (1H, m), 5,39 (1H, dd, J = 18, 1,5 Hz), 5,29 (1H, dd, J = 10, 1,5 Hz), 4,75 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,94 (2H, c, J = 7,3 Hz), 3,89 (3H, s), 3,38 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,83 (2H, t, J = 7,3 Hz), 1,48 (3H, t, J = 7,3 Hz).

(g) Ácido 4-{3-[4-cloro-3-(hidroxifenil)isotiazol-5-il]propanoilamino}-1-etilpirrol-3-carboxílico

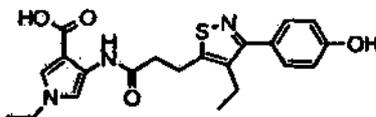
El compuesto (170 mg, 0,36 mmol) obtenido en el Ejemplo 57(f) se disolvió en THF (4 ml), y tetraquis-trifenilfosfina paladio (17 mg, 0,01 mmol) y pirrolidina (0,060 ml, 0,72 mmol) se añadieron a continuación a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con un equipo de purificación mediante fraccionamiento (Biotage, diclorometano, y a continuación diclorometano:metanol = 85: 15) para obtener un compuesto de ácido carboxílico (155 mg, cuantitativa) en forma de un sólido amorfo de color amarillo. El compuesto de ácido carboxílico obtenido se suspendió en diclorometano (5 ml), y a continuación se enfrió en un baño de hielo seco-acetona. A continuación, se añadió tribromuro de boro 1 N (1,8 ml) a la solución de reacción. Mientras se aumentaba gradualmente la temperatura de la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante toda la noche. A continuación, se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo a continuación con una mezcla de acetato de etilo y THF tres veces. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó con un equipo de purificación mediante fraccionamiento (Biotage, diclorometano, y después, diclorometano: metanol = 4: 1), y a continuación se purificó mediante cromatografía en capa fina para su separación (diclorometano:metanol = 92: 8), de forma que se obtuvo el compuesto del título (50 mg, 33 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9,49 (1H, s a), 7,64 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,25 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,6 Hz), 3,90 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,20 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,81 (2H, t, J = 7,0 Hz), 1,29 (3H,

t, J = 7,0 Hz).
EM m/z: 418 (M - H)⁻.

(Ejemplo 58)

Ácido 4-{3-[4-etil-3-(4-hidroxifenil)isotiazol-5-il]propanoilamino}-1-etilpirrol-3-carboxílico



5

(a) [4-Bromo-3-(4-metoxifenil)isotiazol-5-il]metanol

El compuesto (410 mg, 1,85 mmol) obtenido en el Ejemplo 57(a) se disolvió en dimetilformamida (5 ml), y N-bromosuccinimida (363 mg, 2,04 mmol) se añadió a continuación a la solución. La mezcla obtenida se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. A continuación, se añadió una solución salina saturada a la solución de reacción, y a continuación la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó con un equipo de purificación mediante fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 1: 4 - 2: 3), de forma que se obtuvo el compuesto del título (190 mg, 34 %) en forma de un sólido de color amarillo.

10

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,78 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,6 Hz), 4,96 (2H, s), 3,85 (3H, s), 2,19 (1H, s a).

(b) 2-[4-Bromo-3-(4-metoxifenil)isotiazol-5-il]etanotricarboxilato de trietilo

El compuesto (190 mg, 0,63 mmol) obtenido en el Ejemplo 58(a) se suspendió en tolueno (3 ml), y cloruro de tionilo (0,055 ml, 0,76 mmol) y piridina (1 gota) se añadieron posteriormente a la suspensión. La mezcla obtenida se agitó a 120 °C durante 10 minutos. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo (3 ml), y metanotricarboxilato de trietilo (0,17 ml, 0,82 mmol), carbonato de potasio (218 mg, 1,58 mmol) y yoduro de sodio (9 mg, 0,06 mmol) se añadieron a continuación a la solución. La mezcla obtenida se agitó a 100 °C durante 1,5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y a continuación se añadió al residuo una solución acuosa de bicarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó con un equipo de purificación mediante fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 1: 9 - 2: 3), de forma que se obtuvo el compuesto del título (324 mg, cuantitativo) en forma de un producto oleoso de color amarillo.

20

25

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,78 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8,8 Hz), 4,31 (6H, c, J = 7,3 Hz), 3,89 (3H, s), 1,29 (9H, t, J = 7,3 Hz). EM m/z: 514 (M+H)⁺.

30

(c) Ácido 1-etil-4-{3-[4-etil-3-(4-hidroxifenil)isotiazol-5-il]propanoilamino}pirrol-3-carboxílico

Se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 57(e)-2 usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 58(b) para obtener un compuesto de ácido carboxílico en la forma de un sólido incoloro. Usando el compuesto de ácido carboxílico obtenido, se llevaron a cabo las reacciones de la misma forma que en los Ejemplos 25(c) y 25(d). Usando el compuesto de amida obtenido, se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 1(d), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

35

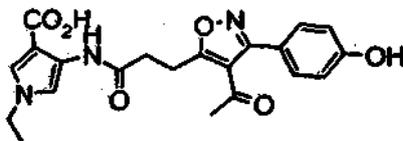
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12,2 (1H, s a), 9,67 (1H, s a), 9,36 (1H, s a), 7,36 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,32 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,28 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,82 (2H, d, J = 8,6 Hz), 3,90 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,16 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,76 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,64 (2H, c, J = 7,4 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,4 Hz).

40

EM m/z: 412 (M - H)⁻.

(Ejemplo 59)

Ácido 4-{3-[4-acetil-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



(a) 4-Acetil-3-tetrahidropiraniloximetil-5-(4-benciloxifenil)isoxazol

45 Se añadió n-butil litio (solución 2,64 M en hexano, 17,70 ml) gota a gota a una solución de 2-propi-2-iloxitetrahidropirano (5,48 g, 39,09 mmol) en THF (60 ml) a -78 °C. La mezcla obtenida se agitó durante 1 hora. Una solución de N-acetilmorfolina (6,06 g, 46,91 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota a la solución de

reacción. La temperatura de la mezcla obtenida se aumentó hasta 0 °C, y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1,5 horas. La solución de reacción se vertió sobre una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla obtenida se extrajo a continuación con una mezcla de hexano y acetato de etilo por dos veces. La combinación de capas orgánicas se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto de acetilo (2,43 g, rendimiento: 34 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo claro.

Una solución acuosa de hipoclorito de sodio al 10 % (15,7 ml, 21,07 mmol) se añadió a 0 °C a una solución del compuesto de acetilo obtenido (2,40 g, 13,17 mmol) y 4-benciloxibenzaldehído oxima (2,99 g, 13,17 mmol) en THF (40 ml). La temperatura de la mezcla obtenida se aumentó hasta temperatura ambiente, y la mezcla se agitó adicionalmente durante 18 horas. A continuación, el disolvente se eliminó por destilación, y el residuo se extrajo a continuación con acetato de etilo dos veces, se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo), de forma que se obtuvo el compuesto del título (2,70 g, rendimiento: 50 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,47 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,47-7,33 (5H, m), 7,08 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,12 (2H, s), 5,04 (1H, d, J = 14,2 Hz), 4,88 (1H, d, J = 14,2 Hz), 4,83 (1H, t, J = 3,4 Hz), 3,89 (1H, m), 3,57 (1H, m), 2,17 (3H, s), 1,88-1,55 (6H, m).

(b) 4-Acetil-3-bromometil-5-(4-benciloxifenil)isoxazol

Una solución de ácido clorhídrico al 10 % en metanol (1 ml) se añadió a 0 °C a una solución del compuesto (2,62 g, 6,43 mmol) obtenido en el Ejemplo 59(b) en metanol (50 ml), y la mezcla obtenida se agitó después durante 1 hora. La solución de reacción se concentró para obtener un compuesto de alcohol (2,08 g, rendimiento: 100 %) en forma de un sólido parduzco.

Se añadieron tetrabromuro de carbono (3,20 g, 9,65 mmol) y trifenilfosfina (2,36 g, 9,01 mmol) a una solución del compuesto de alcohol obtenido (2,08 g, 6,43 mmol) en diclorometano (40 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla obtenida se agitó después durante 1 hora. El disolvente se eliminó por destilación, y el residuo se purificó después mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), de forma que se obtuvo el compuesto del título (2,48 g, rendimiento: 100 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo claro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,46-7,34 (5H, m), 7,45 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,13 (2H, s), 4,74 (2H, s), 2,16 (3H, s).

(c) Ácido 3-[4-acetil-5-(4-benciloxifenil)isoxazol-3-il]propiónico

Se añadieron metanotricarboxilato de trietilo (1,64 g, 7,06 mmol) y carbonato potásico (1,15 g, 8,35 mmol) a una solución del compuesto (2,48 g, 6,42 mmol) obtenido en el Ejemplo 59(b) en acetonitrilo (40 ml). La mezcla obtenida se agitó a 60 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró a continuación. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto de triéster (2,91 g, rendimiento: 87 %) en forma de un sólido incoloro.

Una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (11,2 ml, 11,2 mmol) a una solución del compuesto de triéster obtenido (1,50 g, 2,79 mmol) en etanol (15 ml), y la mezcla obtenida se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se concentró, y se añadió ácido acético (10 ml) al anterior, seguido por agitación a 110 °C durante 5 horas. A continuación, se añadió agua a la solución de reacción, y a continuación se extrajo con acetato de etilo dos veces. La combinación de capas orgánicas se lavó con agua y solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración, de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de una sustancia de color amarillo en forma de jarabe. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,47-7,33 (7H, m), 7,08 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,12 (2H, s), 3,38 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,90 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,11 (3H, s).

(d) Ácido 4-{3-[4-acetil-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]propanoil}amino-1-etil-pirrol-3-carboxílico

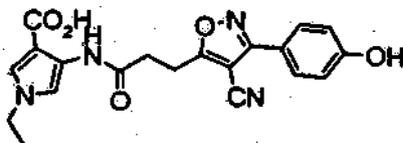
Las reacciones se llevaron a cabo de la misma manera que en los Ejemplos 22(e) y 22(f) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 59(c), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12,2 (1H, s a), 9,92 (1H, s), 9,38 (1H, s), 7,37 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,31 (2H, s), 6,88 (2H, d, J = 9,0 Hz), 3,91 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,32 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,88 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,16 (3H, s), 1,30 (3H, t, J = 7,4 Hz)

EM m/z: 412 (M+H)⁺.

(Ejemplo 60)

Ácido 4-{3-[4-ciano-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



(a) Éster metílico del ácido 3-tetrahidropiraniloximetil-5-(4-benciloxifenil)isoxazol-4-carboxílico

5 Se añadió n-butil litio (solución 2,64 M en hexano, 11,9 ml) gota a gota a una solución de 2-propi-2-ioxitetrahidropirano (4,00 g, 28,53 mmol) en THF (40 ml) a -78 °C. La mezcla obtenida se agitó durante 1 hora. Una solución de cloroformiato de metilo (2,97 g, 31,39 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota a la solución de reacción. La temperatura de la mezcla obtenida se aumentó hasta 0 °C, y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1,5 horas. La solución de reacción se vertió sobre una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla obtenida se extrajo a continuación con una mezcla de hexano y acetato de etilo por dos veces. La combinación de capas orgánicas se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto de éter metílico, (4,66 g, rendimiento: 90 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo claro.

15 Una solución acuosa de hipoclorito de sodio al 10 % (52,4 ml, 70,38 mmol) se añadió a 0 °C a una solución del compuesto del éster metílico obtenido (4,65 g, 23,46 mmol) en THF (80 ml) y 4-metoxibenzaldehído oxima (3,55 g, 23,46 mmol). La temperatura de la mezcla obtenida se aumentó hasta temperatura ambiente, y la mezcla se agitó adicionalmente durante 19 horas. A continuación, el disolvente se eliminó por destilación, y el residuo se extrajo a continuación con acetato de etilo dos veces, se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo), de forma que se obtuvo el compuesto del título (6,60 g, rendimiento: 81 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,62 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,98 (2H, d, J = 9,0 Hz), 5,10 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,97 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,86 (1H, t, J = 3,5 Hz), 3,92 (1H, m), 3,87 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,59 (1H, m), 1,88-1,55 (6H, m).

25 (b) 4-Ciano-3-tetrahidropiraniloximetil-5-(4-benciloxifenil)isoxazol

El compuesto (6,60 g, 19,00 mmol) obtenido en el Ejemplo 60(a) se disolvió en una mezcla de metanol (30 ml) y THF (30 ml), y una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 M (7,6 ml, 38,0 mmol) se añadió a continuación a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La solución de reacción se acidificó ligeramente (pH 5 a 6) mediante la adición de una solución acuosa de ácido cítrico, y a continuación se extrajo con acetato de etilo dos veces. La combinación de capas orgánicas se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro para obtener un compuesto de ácido carboxílico en la forma de una sustancia de color amarillo en forma de jarabe. A una solución del compuesto de ácido carboxílico obtenido en DMF (70 ml) se añadieron cloruro de amonio (4,07 g, 76,0 mmol), WSCI (4,37 g, 22,8 mmol), HOBT (3,49 g, 22,8 mmol) y diisopropiletilamina (13,2 ml, 76,0 mmol). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A continuación, se añadió agua a la solución de reacción, y a continuación se extrajo con una mezcla de tolueno y acetato de etilo dos veces. La combinación de capas orgánicas se lavó con agua y solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto de amida (3,29 g, rendimiento en dos etapas: 52 %) en forma de un sólido incoloro.

40 Se añadió trietilamina (3,45 ml, 14,85 mmol) y anhídrido trifluoroacético (2,08 ml, 14,85 mmol) a 0 °C a una solución del compuesto de acetilo obtenido (3,29 g, 9,90 mmol) en diclorometano (60 ml), y la mezcla obtenida se agitó después durante 1 hora. A continuación, se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo a continuación con diclorometano, se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo), de forma que se obtuvo el compuesto del título (2,28 g, rendimiento: 100 %) en forma de una sustancia oleosa incolora.

45 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,03 (2H, d, J = 8,8 Hz), 4,97 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,85 (1H, t, J = 3,2 Hz), 4,81 (1H, d, J = 14,6 Hz), 3,89 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,61 (1H, m), 1,90 (1H, m), 1,79 (2H, m), 1,65 (1H, m), 1,62-1,55 (2H, m).

50 (c) 4-Ciano-3-bromometil-5-(4-benciloxifenil)isoxazol

Se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 59(b) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 60(b), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,92 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,04 (2H, d, J = 9,0 Hz), 4,60 (2H, s), 3,89 (3H, s).

(d) Ácido 3-[4-ciano-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]propiónico

Se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 59(c) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 60(c), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo parduzco.

5 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,89 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8,8 Hz), 3,87 (3H, s), 3,32 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,95 (2H, t, J = 7,4 Hz).

(e) Ácido 4-{3-[4-ciano-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

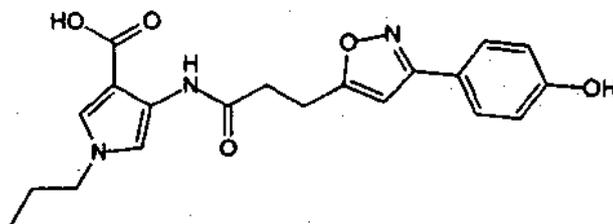
Las reacciones se llevaron a cabo de la misma manera que en los Ejemplos 22(e) y 1(d) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 60(d), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo incoloro.

10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12,2 (1H, s a), 10,2 (1H, s), 9,40 (1H, s), 7,70 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,29 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,8 Hz), 3,90 (2H, c, J = 7,3 Hz), 3,29 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,98 (2H, t, J = 7,1 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,3 Hz).

EM m/z: 395 (M+H)⁺.

(Ejemplo 61)

Ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-propilpirrol-3-carboxílico



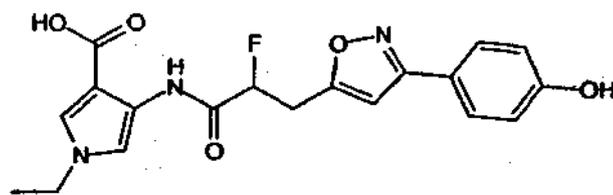
15 Las reacciones se llevaron a cabo de la misma manera que en los Ejemplos 12(a) y 12(b) usando propilamina. Usando el compuesto así obtenido y el compuesto obtenido en el Ejemplo 33(c), se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo (47), de forma que se obtuvo el compuesto del título.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12,3 (1H, s a), 9,88 (1H, s), 9,40 (1H, s), 7,64 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,28 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,71 (1H, s), 3,84 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,06 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,83 (2H, t, J = 7,4 Hz), 1,71-1,64 (2H, m), 0,79 (3H, t, J = 7,2 Hz).

EM m/z: 384 (M+H)⁺.

(Ejemplo 62)

Ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



25 (a) Ácido 3-[3-(4-benciloxifenil)isoxazol-5-il]-2-fluoropropiónico

Las reacciones se llevaron a cabo de la misma manera que en los Ejemplos 7(b) y 22(c) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 41(a), de forma que se obtuvo el compuesto del título.

30 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 7,78 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,47 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,40 (2H, dd, J = 7,4, 7,4 Hz), 7,35 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,84 (1H, s), 5,43-5,31 (1H, m), 5,17 (2H, s), 3,51-3,31 (2H, m).

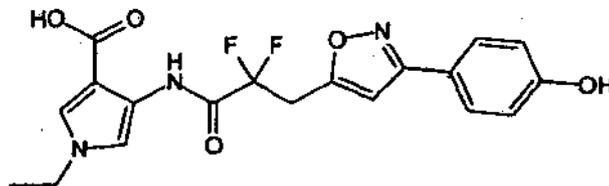
(b) Ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

Las reacciones se llevaron a cabo de la misma forma que en los Ejemplos 1(c) y 1(d) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 62(a) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 22(a), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12,4 (1H, s a), 10,1 (1H, s a), 9,91 (1H, s), 7,65 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,40 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,37 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,81 (1H, s), 5,68-5,54 (1H, m), 3,95 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,60-3,40 (2H, m), 1,32 (3H, t, J = 7,1 Hz).

EM m/z: 388 (M + H)⁺.

(Ejemplo 63)

Ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



(a) Ácido 3-[3-(4-benciloxifenil)isoxazol-5-il]-2,2-difluoropropiónico

- 5 Las reacciones se llevaron a cabo de la misma manera que en los Ejemplos 41(b)-2 y 40(b) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 41 (a), de forma que se obtuvo el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 7,80 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,48 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,42-7,39 (2H, m), 7,36 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,80 (1H, s), 5,18 (2H, s), 3,49 (2H, t, J = 16,4 Hz).

(b) Ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

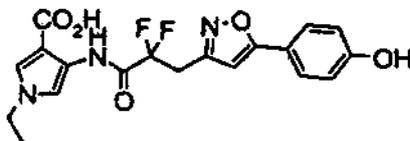
- 10 Se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 40(c) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 63(a), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12,6 (1H, s a), 10,4 (1H, s), 9,93 (1H, s), 7,68 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,43 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,92 (1H, s), 6,87 (2H, d, J = 8,6 Hz), 3,97 (2H, c, J = 7,3 Hz), 3,93 (2H, t, J = 18,0 Hz), 1,32 (3H, t, J = 7,2 Hz).

- 15 EM m/z: 406 (M+H)⁺.

(Ejemplo 64)

Ácido 4-{3-[5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



(a) Ácido 3-[5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]-2,2-difluoropropiónico

- 20 Las reacciones se llevaron a cabo de la misma manera que en los Ejemplos 32(a) y 32(b) usando 4-benciloxiacetofenona para obtener bromometilisoxazol. Usando el compuesto obtenido de esta forma, se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 39(a), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,71 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,46-7,34 (5H, m), 7,05 (2H, d, J = 9,0 Hz), 5,13 (1H, s), 3,59 (2H, t, J = 15,6 Hz).

- 25 (b) Ácido 4-{3-[5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

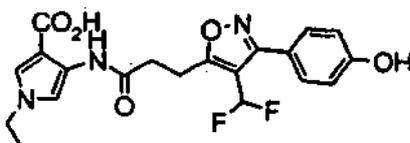
Se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 40(c) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 64(a), de forma que se obtuvo el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 10,2 (1H, s a), 7,69 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,34 (1H, s a), 7,27 (1H, s a), 6,89 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,77 (1H, s), 3,93 (2H, c, J = 5,5 Hz), 3,69 (2H, t, J = 17,6 Hz), 1,32 (3H, t, J = 7,2 Hz).

- 30 EM m/z: 406 (M + H)⁺.

(Ejemplo 65)

Ácido 4-{3-[4-difluorometil-3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



(a) 3-Tetrahidropiraniioximetil-5-(4-benciloxifenil)isoxazol-4-carbaldehído

- 35 Se añadió hidruro de aluminio y litio (0,66 g, 17,42 mmol) a 0 °C a una solución del compuesto (6,05 g, 17,42 mmol) obtenido en el Ejemplo 60(a) en THF (90 ml). La temperatura de la mezcla obtenida se aumentó hasta temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a continuación durante 15 minutos. A continuación, agua (0,66 ml), una solución acuosa

de hidróxido de sodio 3 M (0,66 ml) y agua (1,98 ml) se añadieron sucesivamente a la solución de reacción a 0 °C, y la mezcla obtenida se agitó después durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró a continuación. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo), de forma que se obtuvo un compuesto de alcohol (4,04 g, rendimiento: 73 %) en forma de una sustancia oleosa incolora.

A continuación, 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3-(1H)-ona (reactivo de Dess-Martin; 1,64 g, 3,76 mmol) se añadió a 0 °C a una solución del compuesto de alcohol obtenido (1,00 g, 3,13 mmol) en diclorometano (20 ml). La temperatura de la mezcla obtenida se aumentó hasta temperatura ambiente, y la mezcla se agitó adicionalmente durante 4 horas. A continuación, se añadió una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 5 % a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo a continuación con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo), de forma que se obtuvo el compuesto del título (0,84 g, 85 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 10,1 (1H, s), 7,70 (2H, d₂ J = 9,0 Hz), 7,04 (2H, d, J = 9,0 Hz), 5,14 (1H, d, J = 14,5 Hz), 4,98 (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,86 (1H, t, J = 3,1 Hz), 3,93-3,87 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,62-3,57 (1H, m), 1,90-1,57 (8H, m).

(b) 4-Difluorometil-3-tetrahidropiraniioximetil-5-(4-benciloxifenil)isoxazol

Se añadió trifluoruro de bis(metoxietil)aminoazufre (Deoxofluor; 976 µl, 5,29 mmol) a 0 °C a una solución del compuesto (840 mg, 2,65 mmol) obtenido en el Ejemplo 65(a) en diclorometano (20 ml). La temperatura de la mezcla obtenida se aumentó hasta temperatura ambiente, y la mezcla se agitó adicionalmente durante 5 horas. A continuación, la solución de reacción se concentró, y el residuo se purificó después mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), de forma que se obtuvo el compuesto del título (701,3 mg, 78 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,68 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,87 (1H, t, J = 54,2 Hz), 4,96 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,80 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,80 (1H, t, J = 3,1 Hz), 3,91-3,85 (1H, m), 3,87 (3H, s), 3,62-3,57 (1H, m), 1,88-1,55 (8H, m).

(c) Ácido 3-[4-difluorometil-3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]propiónico

Las reacciones se llevaron a cabo de la misma manera que en los Ejemplos 59(b) y 59(c) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 65(b), de forma que se obtuvo un compuesto de ácido carboxílico en forma de un polvo incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,61 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,01 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,67 (1H, t, J = 54,0 Hz), 3,87 (3H, s), 3,29 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,90 (2H, t, J = 7,4 Hz).

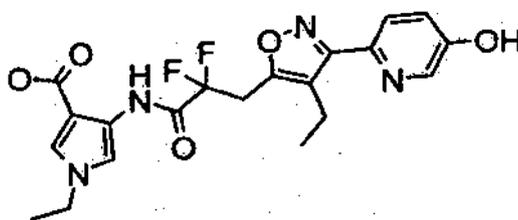
(d) Ácido 4-{3-[4-difluorometil-3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

Las reacciones se llevaron a cabo de la misma manera que en los Ejemplos 22(e) y 22(f) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 65(c), de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO(d₆)): δ (ppm) = 9,96 (1H, s), 9,38 (1H, s a), 7,52 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,30 (2H, s a), 7,22 (1H, t, J = 53,2 Hz), 3,91 (2H, c, J = 7,3 Hz), 3,25 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,86 (2H, t, J = 7,0 Hz), 1,30 (3H, t, J = 7,2 Hz). EM m/z: 420 (M+H)⁺.

(Ejemplo 66)

Ácido 4-{3-[4-etil-3-(5-hidroxipiridin-2-il)isoxazol-5-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



(a) 5-Benciloxipiridin-2-carbaldehído

Se disolvió 5-hidroxi-2-metilpiridina (10,20 g, 91,60 mmol) en una mezcla de acetona (160 ml) y agua (60 ml). Se añadieron a la solución hidróxido de sodio (4,20 g, 100,76 mmol) y bromuro de bencilo (11,97 ml, 100,76 mmol), y la mezcla obtenida se agitó a continuación a 85 °C durante 8 horas. A continuación, la solución de reacción se concentró, y a continuación se añadieron al residuo cloruro de metileno y agua, y las dos capas se separaron. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó después mediante destilación. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo), de forma que se obtuvo un compuesto de bencilo (14,80 g, rendimiento: 81 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

El compuesto de bencilo obtenido (14,80 g, 74,28 mmol) se disolvió en cloroformo (150 ml), y el ácido 3-cloroperbenzoico (19,23 g, 111,42 mmol) se añadió después a lo anterior con enfriamiento de hielo. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se añadió una solución acuosa de sulfito de sodio al 20 % (60 ml) a la solución de reacción, y la mezcla obtenida se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 20 minutos. La solución de reacción se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó después mediante destilación. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna NH (cloruro de metileno/metanol). El compuesto oxidado obtenido se disolvió en cloruro de metileno (200 ml), y se añadió seguidamente anhídrido trifluoroacético (42 ml, 297,12 mmol) a la suspensión con agitación. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, se añadió metanol (100 ml) a la solución de reacción, y la mezcla obtenida se agitó después a temperatura ambiente durante 20 minutos, seguido por concentración. Se añadieron al residuo cloruro de metileno y una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 N, y las dos capas se separaron. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó después mediante destilación. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna NH (cloruro de metileno/metanol), de forma que se obtuvo un compuesto de alcohol (10,80 g, rendimiento en dos etapas: 68 %) en forma de un sólido de color marrón claro.

El compuesto de alcohol obtenido (4,86 g, 22,58 mmol) se disolvió en cloroformo (100 ml), y se añadió a continuación dióxido de manganeso (24 g) a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. A continuación, la solución de reacción se filtró a través de celite, y el disolvente se eliminó después mediante destilación. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo), de forma que se obtuvo el compuesto del título (3,83 g, rendimiento: 80 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 10,0 (1H, s), 8,52 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,97 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,46-7,36 (6H, m), 5,22 (2H, s).

(b) Ácido 4-{3-[4-etil-3-(5-hidroxipiridin-2-il)isoxazol-5-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

Las reacciones se llevaron a cabo de la misma manera que en los Ejemplos 22(b)-2 y 22(c) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 66(a), de forma que se obtuvo un compuesto de bromo. Usando el compuesto de bromo obtenido, se llevó a cabo una reacción de la misma forma que en el Ejemplo 39, de forma que se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄): δ (ppm) = 8,23 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 8,6, 2,7 Hz), 7,19 (1H, d, J = 2,3 Hz), 3,95 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,78 (2H, t, J = 16,2 Hz), 2,75 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,76 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,4 Hz).

EM m/z: 435 (M+H)⁺.

(Ejemplo 67)

Producción de la sal de potasio

Una cantidad equivalente de t-butóxido de potasio se añadió a una solución de un compuesto de ácido carboxílico en metanol, y la mezcla obtenida se agitó después a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, el disolvente se eliminó por destilación, y a continuación el residuo se lavó con acetonitrilo para obtener una sal de potasio en la forma de un sólido.

(1) Sal potásica del ácido 4-{3-[(5-hidroxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del Ejemplo 3)

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 11,6 (1H, s a), 8,14 (1H, s), 7,81 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,24 (1H, s a), 6,95 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,71 (1H, d, J = 2,5 Hz), 3,50 (3H, s), 3,20 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,86 (2H, t, J = 7,1 Hz).

(2) Sal potásica del ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del Ejemplo 12)

RMN ¹H (400 MHz, AMSO-d₆): δ (ppm) = 11,9 (1H, s a), 7,82 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,97 (1H, s), 6,91 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,92 (1H, s), 3,77 (2H, c, J = 7,2 Hz), 3,20 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,84 (2H, t, J = 7,0 Hz), 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz).

(3) Sal potásica del ácido 4-{3-[2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del Ejemplo 13)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 11,8 (1H, s a), 10,9 (1H, s a), 7,67 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,54 (1H, s), 7,04 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,74 (1H, d, J = 2,7 Hz), 3,80 (2H, c, J = 7,2 Hz), 3,13 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,60 (2H, t, J = 7,4 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,2 Hz).

(4) Sal potásica del ácido 4-{3-[(5-hidroxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-1-(3,5-difluorobencil)pirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del Ejemplo 15)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 11,8 (1H, s a), 8,22 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,32 (1H, s a), 7,13 (1H, J = 2,5 Hz), 7,06 (1H, s), 6,88 (3H, m), 5,01 (2H, s), 3,21 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,87 (2H, t, J = 6,9 Hz).

(5) Sal potásica del ácido 4-{3-[4-cloro-2-(4-hidroxi-2,5-difluorofenil)tiazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del Ejemplo 20)

RMN ¹H (400 MHz, DM54-d₆): δ (ppm) = 11,0 (1H, s a), 7,14 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,93 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,52 (2H,

- d, J = 12,5 Hz), 3,84 (2H, c, J = 7,3 Hz), 3,09 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,66 (2H, t, J = 7,4 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,2 Hz).
- (6) Sal potásica del ácido 4-{3-[4-cloro-2-(2,4-dihidroxifenil)tiazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del Ejemplo 21)
- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 7,79 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,10 (1H, s a), 6,86 (1H, s a), 6,48 (1H, s a), 6,23 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,82 (2H, c, J = 7,2 Hz), 3,04 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,61 (2H, t, J = 7,4 Hz), 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz).
- (7) Sal potásica del ácido 4-{3-[2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del Ejemplo 22)
- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 7,69 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,60 (1H, s), 7,12 (1H, s), 6,87 (2H, d, J = 8,0 Hz), 6,78 (1H, s a), 5,37-5,25 (1H, m), 3,82 (2H, c, J = 7,3 Hz), 3,59-3,39 (2H, m), 1,28 (3H, t, J = 7,3 Hz).
- (8) Sal potásica del ácido (-)-4-{3-[2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del Ejemplo 23(a))
- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): es idéntico al del compuesto del Ejemplo 64(7).
- (9) Sal potásica del ácido (+)-4-{3-[2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del Ejemplo 23(b))
- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): es idéntico al del compuesto del Ejemplo 64(7)
- (10) Sal potásica del ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)-4-etilisoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del Ejemplo 25)
- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 7,50 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,04 (1H, s a), 6,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,79 (1H, s a), 3,80 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,92 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,68 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,56 (2H, c, J = 7,3 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,14 (3H, t, J = 7,3 Hz).
- (11) Sal potásica del ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)-4-ciclopropilisoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del Ejemplo 31)
- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 7,66 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,03 (1H, s a), 6,92 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,75 (1H, s a), 3,79 (2H, c, J = 7,4 Hz), 2,99 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,70 (2H, t, J = 7,4 Hz), 1,73 (1H, m), 1,27 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,93 (2H, m), 0,35 (2H, m).
- (12) Sal potásica del ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)-4-etilisoxazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del Ejemplo 32)
- 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12,31 (1H, s a), 11,25 (1H, s a), 7,50 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,13 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,95 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,81 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,36 (1H, ddd, J = 3,1, 9,0 y 48,9 Hz), 3,84 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,35 (1H, ddd, J = 3,1, 16,0 y 34,4 Hz), 3,15 (1H, ddd, J = 9,0, 16,0 y 19,2 Hz), 2,57 (2H, c, J = 7,4 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,10 (3H, t, J = 7,4 Hz).
- (13) Sal potásica del ácido 4-{3-[4-cloro-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del Ejemplo 33)
- 35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 11,8 (1H, s a), 7,61 (2H, d, J = 8,2 Hz), 6,99 (1H, s), 6,91 (2H, d, J = 8,2 Hz), 6,71 (1H, s), 3,77 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,10 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,69 (2H, t, J = 7,4 Hz), 1,25 (3H, t, J = 7,4 Hz).
- (14) Sal potásica del ácido 4-{3-[5-(4-hidroxifenil)-4-cloroisoxazol-3-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del Ejemplo 34)
- 40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 11,97 (1H, s a), 11,53 (1H, s a), 7,79 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,05 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,81 (1H, d, J = 2,7 Hz), 3,81 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,96 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,72 (2H, t, J = 7,3 Hz), 1,28 (3H, t, J = 7,3 Hz).
- (15) Sal potásica del ácido 4-{3-[4-etil-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del Ejemplo 35)
- 45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 11,9 (1H, s a), 7,38 (2H, d, J = 8,2 Hz), 6,98 (1H, s), 6,82 (2H, d, J = 8,2 Hz), 6,67 (1H, s), 3,76 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,59 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,50-2,46 (2H, m), 1,24 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,97 (3H, t, J = 7,4 Hz).
- (16) Sal potásica del ácido 4-{3-[3-(4-Hidroxifenil)-4-etilisoxazol-5-il]propanoil}amino-1-metilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del Ejemplo 36)
- 50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 11,68 (1H, s a), 11,16 (1H, s a), 7,50 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,97 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,95 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,68 (1H, d, J = 2,4 Hz), 3,51 (3H, s), 2,92 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,68 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,55 (2H, c, J = 7,4 Hz), 1,13 (3H, t, J = 7,4 Hz).
- (17) Sal potásica del ácido 4-{3-[(4-hidroxifenil)-4-metilisoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del Ejemplo 38)
- 55 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 11,8 (1H, s a), 7,41 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,99 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,69 (1H, d, J = 2,4 Hz), 3,77 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,01 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,58 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,01 (3H, s), 1,25 (3H, t, J = 7,4 Hz).
- (18) Sal potásica del ácido 4-{3-[2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del Ejemplo 39)
- 60 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 13,33 (1H, s a), 10,46 (1H, s a), 7,72 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,66 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,78 (1H, d, J = 2,4 Hz), 3,83 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,79 (2H, t, J = 16,8 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,0 Hz).
- (19) Sal potásica del ácido 4-{3-[4-etil-3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del Ejemplo 40)
- 65 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 10,3 (1H, s a), 7,54 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,11 (1H, s a), 6,93 (2H, d, J = 8,6

- H_z), 6,83 (1H, s a), 3,85 (2H, c, J = 7,2 Hz), 3,62 (2H, t, J = 18,2 Hz), 2,60 (2H, c, J = 7,2 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,11 (3H, t, J = 7,2 Hz).
 (20) Sal potásica del ácido 4-{3-[4-etil-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del Ejemplo 41)
 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 13,4 (1H, s a), 10,2 (1H, s a), 7,77 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,11 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,81 (1H, d, J = 2,3 Hz), 3,85 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,78 (2H, t, J = 17,0 Hz), 2,55 (2H, c, J = 7,4 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,95 (3H, t, J = 7,4 Hz).
- (21) Sal potásica del ácido 4-{3-[4-cloro-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del Ejemplo 42)
 10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 13,4 (1H, s a), 10,5 (1H, s a), 7,66 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,11 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,83 (1H, d, J = 2,4 Hz), 3,88 (2H, t, J = 17,4 Hz), 3,85 (2H, c, J = 7,3 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,3 Hz).
- (22) Sal potásica del ácido 4-{3-[4-cloro-3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del Ejemplo 43)
 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 11,6 (1H, s a), 7,32 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,05 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,80-6,75 (3H, m), 3,81 (2H, c, J = 7,3 Hz), 3,14 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,72 (2H, t, J = 7,4 Hz), 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz).
- (23) Sal potásica del ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del Ejemplo 44) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 11,8 (1H, s a), 7,62 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,02 (1H, s), 6,88 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,73 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,70 (1H, s), 3,79 (2H q, J = 7,4 Hz), 3,05 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,68 (2H, t, J = 7,4 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,4 Hz).
 20 (24) Sal potásica del ácido 4-{3-[4-etil-3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del Ejemplo 45)
 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 11,8 (1H, s a), 7,19 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,04 (1H, s), 6,76 (1H, s), 6,68 (2H, d, J = 8,6 Hz), 3,80 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,06 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,62 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,33 (2H, c, J = 7,6 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,6 Hz).
- (25) Sal potásica del ácido 4-{3-[4-cloro-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del Ejemplo 46)
 30 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12,4 (1H, s a), 11,2 (1H, s a), 7,64 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,12 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,80 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,46 (1H, ddd, 3,6, 8,6 y 48,3 Hz), 3,83 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,56 (1H, ddd, J = 3,6, 15,9 y 30,3 Hz), 3,43 (1H, ddd, 8,6, 15,9 y 20,5 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,4 Hz).
- (26) Sal potásica del ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-butilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del Ejemplo 47)
 35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 11,9 (1H, s a), 7,62 (2H, d, J = 8,2 Hz), 6,98 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,2 Hz), 6,69 (1H, s), 6,68 (1H, d, J = 2,3 Hz), 3,74 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,05 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,68 (2H, t, J = 7,6 Hz), 1,64-1,57 (2H, m), 1,22-1,17 (2H, m), 0,86 (3H, t, J = 7,4 Hz).
- (27) Sal potásica del ácido 4-{3-[4-Trifluorometil-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del Ejemplo 53)
 40 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 11,6 (1H, s a), 7,55 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,04 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,79 (1H, d, J = 2,4 Hz), 3,81 (2H, c, J = 7,3 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,75 (2H, t, J = 7,6 Hz), 1,28 (3H, t, J = 7,3 Hz).
- (28) Sal potásica del ácido 4-{3-[4-Acetil-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del Ejemplo 59)
 45 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 11,9 (1H, s), 7,32 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,99 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,70 (1H, d, J = 2,5 Hz), 3,78 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,31 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,71 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,16 (3H, s), 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz).
- (29) Sal potásica del ácido 4-{3-[4-Ciano-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del Ejemplo 60)
 50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 11,8 (1H, s a), 11,0 (1H, s a), 7,70 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,01 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,98 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,75 (1H, d, J = 2,4 Hz), 3,79 (2H, c, J = 7,3 Hz), 3,29 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,29 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,29 (3H, t, J = 7,2 Hz).
- (30) Sal potásica del ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-propilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio de los compuestos del Ejemplo 61)
 55 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 11,9 (1H, s a), 7,61 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,99 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,69 (2H, s), 3,71 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,05 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,68 (2H, t, J = 7,6 Hz), 1,69-1,60 (2H, m), 0,79 (3H, t, J = 7,4 Hz).
- (31) Sal potásica del ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del Ejemplo 62)
 60 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12,5 (1H, s a), 7,63 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,11 (1H, s), 6,86 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,81 (1H, s), 6,77 (1H, s), 5,50-5,35 (1H, m), 3,82 (2H, c, J = 7,2 Hz), 3,55-3,34 (2H, m), 1,29 (3H, t, J = 7,2 Hz).
- (32) Sal potásica del ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

(la sal de potasio del compuesto del Ejemplo 63)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 13,5 (1H, s a), 7,67 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,10 (1H, s), 6,89 (1H, s), 6,88 (1H, s), 6,87 (2H, d, J = 7,9 Hz), 6,79 (1H, s), 3,84 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,82 (2H, t, J = 13,3 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,4 Hz).

5 (33) Sal potásica del ácido 4-{3-[5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del Ejemplo 64)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 13,4 (1H, s a), 7,56 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,11 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,80 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,71 (2H, d, J = 8,6 Hz), 3,84 (2H, c, J = 7,5 Hz), 3,58 (2H, t, J = 17,6 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,5 Hz).

10 (34) Sal potásica del ácido 4-{3-[4-Difluorometil-3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del Ejemplo 65)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 11,8 (1H, s a), 10,7 (1H, s a), 7,51 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,22 (1H, t, J = 53,4 Hz), 7,02 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,91 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,75 (1H, d, J = 2,3 Hz), 3,80 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,25 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,71 (2H, t, J = 7,4 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,2 Hz).

15 (35) Sal potásica del ácido 4-{3-[4-etil-3-(5-hidroxipiridin-2-il)isoxazol-5-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del Ejemplo 66)

RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄): δ (ppm) = 8,07 (1H, s), 7,52 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,09 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,93 (2H, c, J = 7,5 Hz), 3,75 (2H, t, J = 16,4 Hz), 2,72 (2H, c, J = 7,5 Hz), 1,40 (3H, t, J = 7,5 Hz), 0,98 (3H, t, J = 7,5 Hz).

20 (Ejemplo de ensayo 1) Ensayo de lisis de adipocitos

La actividad supresora o promotora de un compuesto de ensayo sobre la lipólisis de la grasa neutra se puede someter a ensayo de acuerdo con un ensayo de lipólisis de adipocitos como un ensayo realizado en una línea celular. Si un adrenoceptor beta se estimula con isoproterenol o similar en los adipocitos, se puede estimular la acción de lipólisis en la que la grasa neutra acumulada en las células se descompone en ácido graso y glicerol, y como resultado, la cantidad de dicho ácido graso o glicerol liberado desde las células puede aumentar. Cuando se añade a los adipocitos un compuesto de ensayo que suprime la lipólisis, se reduce la acción promotora de la lipólisis mediante la estimulación con isoproterenol, y la concentración del ácido graso o el glicerol en el medio disminuye. De acuerdo con ello, la actividad supresora de un compuesto de ensayo sobre la lipólisis se puede someter a ensayo midiendo el porcentaje de reducción de la concentración de ácido graso o la concentración de glicerol en un sobrenadante del cultivo. Del mismo modo, la actividad promotora de un compuesto de ensayo sobre la lipólisis se puede someter a ensayo midiendo el porcentaje de aumento de la concentración de ácido graso o la concentración de glicerol en un medio.

[1] Sustancias usadas

(1) Adipocitos subcutáneos humanos diseminados en 96 pocillos (Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.: F-SA-1096)

35 (2) Medio de mantenimiento de adipocitos (Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.: AM 1)

(3) Medio de ensayo de la lipólisis [NaCl 137 mM, KCl 5 mM, NaHCO₃ 4,2 mM, CaCl₂ 1,3 mM, KH₂PO₄ 0,5 mM, MgCl₂ 0,5 mM, MgSO₄ 0,5 mM, glucosa 5 mM, Hepes 24 mM (pH 7,4), BSA al 1 %, Isoproterenol 1 μM]

(4) NEFA-C Test Wako (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)

[2] Preparación de los materiales de cribado

40 1 μl de cada compuesto de ensayo preparado en DMSO se añadió a un tampón de ensayo de lipólisis que se había calentado previamente a 37 °C, de forma que dio como resultado una concentración de 100 mM, 10 mM, 1 mM, 0,1 mM, 0,01 mM, o 0 mM. En esta operación, la concentración real del compuesto de ensayo en el tampón fue 1/1000 de la concentración anteriormente descrita.

45 Los adipocitos subcutáneos anteriormente descritos se cultivaron en 200 μl de medio de mantenimiento de adipocitos en cada pocillo durante 7 días. Durante esta operación de cultivo, el medio se cambió por medio nuevo cada 3 días. El medio se cambió retirando 100 μl del medio de cada pocillo y añadiendo después 100 μl del medio de mantenimiento de adipocitos nuevo al pocillo. A continuación, los adipocitos se lavaron con un tampón de ensayo de lipólisis. Posteriormente, 50 μl de un tampón de ensayo de lipólisis que contenía el compuesto de ensayo anteriormente descrito se añadieron a cada pocillo, y después se incubó durante 5 horas. Para obtener el valor de medida del compuesto de ensayo a cada concentración, 5 pocillos de la placa de 96 pocillos se usaron con respecto a cada concentración. Como control positivo de un compuesto que tiene actividad supresora de la lipólisis, se utilizó en ácido nicotínico con referencia a un informe anterior [Green A et. al, J. Biol. Chem., 1992, 267(5), 3223-9].

[3] Procedimientos de medida

55 40 μl de un sobrenadante de cultivo se extrajeron de cada pocillo, y a continuación se determinó la concentración de ácido graso en el sobrenadante. Dicha concentración de ácido graso se midió de la siguiente forma, usando el NEFA-C Test Wako anteriormente descrito. 80 μl de líquido A incluido en el kit se añadieron a 40 μl del sobrenadante del cultivo extraído de cada pocillo, y la mezcla obtenida se incubó a continuación a 37 °C durante 10 minutos. A continuación, se añadieron 160 μl del líquido B, y la mezcla obtenida se incubó adicionalmente a 37 °C durante 10 minutos. A

5 continuación, se midió la absorbancia a una longitud de onda de 550 nM. Al mismo tiempo, una solución de ácido graso patrón incluida en el kit se diluyó para preparar una serie de diluciones con un volumen de 40 µl. De acuerdo con las mismas operaciones que se han descrito anteriormente, se añadieron el líquido A y el líquido B, y a continuación se midió la absorbancia. De acuerdo con las instrucciones incluidas en el kit, se preparó una curva de calibración. Basándose en la curva de calibración así preparada, se calculó la concentración de ácido graso en el sobrenadante del cultivo. La reducción en el porcentaje de la concentración de ácido graso se calculó con la siguiente fórmula, que establece la reducción del porcentaje obtenido por la adición de ácido nicotínico 100 µM (concentración final) en un 100 %.

10 **Porcentaje de reducción de la concentración de ácido graso (%) =**
[(Concentración de ácido graso del grupo de adición del compuesto de ensayo - concentración de ácido graso del grupo de adición de la adición de ácido nicotínico)/(concentración de ácido graso del grupo de control - concentración de ácido graso del grupo de adición del ácido nicotínico)] x 100.

15 El porcentaje de reducción de la concentración de ácido graso obtenida se ajustó a un modelo de ecuación logística de cuatro parámetros (en referencia a XLfit 4,1: CTC Laboratories Systems) como se muestra en la siguiente fórmula. Basándose en la fórmula de ajuste obtenida, se calculó un valor de la CI₅₀ como la concentración del compuesto de ensayo que proporciona un porcentaje de reducción de la concentración de ácido graso del 50 %.

$$Y = ((A - D)/(1 + (x/c)^B)) + D$$

20 [4] Resultados

Los resultados del ensayo de los compuestos del Ejemplo se muestran en la Tabla 1.

[Tabla 1]

Ejemplo nº	CI ₅₀ (nM)
1	1100
2	535
3	7
4	232
5	663
6	24
7	1500
8	76
9	125
10	151
11	88
12	29
13	40
14	255
15	2
16	29
17	49
18	9
19	93
20	30
21	41
22	29
23a	15
23b	103
24	20
25	31
26	10

(continuación)	
Ejemplo nº	CI ₅₀ (nM)
27	36
28	19
29	42
30	42
31	50
32	41
33	7
34	20
35	8
36	12
37	13
38	4
39	40
40	9
41	9
42	13
43	7
44	8
45	9
46	9
47	8
48	1000
49	135
50	823
51	264
52	771
53	138
54	228
55	10
56	101
57	161
58	72
59	5
60	9
61	22
62	28
63	13
64	29
65	18
66	10

5 El compuesto de la presente invención tiene una excelente actividad supresora de la lipólisis, y es útil como principio farmacéutico para el tratamiento o profilaxis de la hiperlipidemia, dislipidemia, anomalía en el metabolismo de los lípidos, arteriosclerosis, diabetes mellitus tipo II, y similares.

(Ejemplo de Formulación 1)

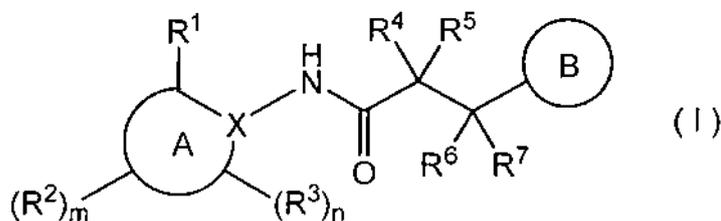
Se produjo un comprimido de acuerdo con un procedimiento bien conocido usando el compuesto de cada ejemplo (10 mg), dióxido de sílice coloidal (0,2 mg), estearato de magnesio (5 mg), celulosa microcristalina (175 mg), almidón (10 mg), y lactosa (98,8 mg). El comprimido obtenido se puede revestir, según sea necesario.

Aplicabilidad industrial

El compuesto representado mediante la fórmula general (I) de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene excelentes propiedades tales como una actividad supresora de la lipólisis, acción reguladora del nivel de lípidos en sangre (por ejemplo, una reducción en la acción sobre el nivel de NEFA o TG), actividad *in vivo*, solubilidad, propiedad de absorción oral, estabilidad metabólica, concentración en sangre, biodisponibilidad (BD), transitividad tisular, estabilidad física, interacción con fármaco, y seguridad [por ejemplo, Hushing]; y es útil como principio farmacéutico, preferentemente un principio farmacéutico para el tratamiento y profilaxis de la dislipidemia con colesterol HDL bajo, hipercolesterolemia, dislipidemia con colesterol LDL alto, dislipidemia con colesterol VLDL alto, dislipidemia con triglicérido alto (hipertrigliceridemia), hiperlipidemia, dislipidemia, anomalía en el metabolismo de los lípidos, arteriosclerosis, diabetes mellitus tipo I, diabetes mellitus tipo II, resistencia a la insulina, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, enfermedad cardiovascular, ictus con apoplejía, adiposidad, angina, insuficiencia renal crónica, trastorno vascular periférico, esteatohepatitis no alcohólica, anorexia nerviosa, síndrome metabólico, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, o esclerosis lateral amiotrófica, o para la reducción de la aparición de un evento o mortalidad debido a enfermedad cardiovascular o cardiopatía coronaria, más preferentemente, un principio farmacéutico para el tratamiento y la profilaxis de hiperlipidemia, dislipidemia, anomalía en el metabolismo de los lípidos, arteriosclerosis, o diabetes mellitus tipo II, e incluso más preferentemente, un principio farmacéutico para el tratamiento y la profilaxis (preferentemente, tratamiento) de la dislipidemia o anomalías en el metabolismo de los lípidos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo



en la que A, incluyendo X, representa un grupo pirrolilo, y X representa un átomo de carbono; o A, incluyendo X, representa un grupo pirazolilo,

R^1 representa un grupo carboxilo, un grupo carboximetilo, o un grupo tetrazolilo,

cada R^2 representa independientemente un grupo seleccionado del grupo sustituyente α ,

cada R^3 representa independientemente un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido, en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α ,

un grupo heterociclilo arinfiatuci de 5 o 6 miembros, un grupo de heterociclilo aromático sustituido de 5 o 6 miembros, en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α ,

un grupo fenil(alquilo C_1-C_6), un grupo fenil(alquilo C_1-C_6) sustituido en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α ,

un grupo de heterociclil(alquilo C_1-C_6) aromático de 5 o 6 miembros, o un grupo de heterociclil(alquilo C_1-C_6) aromático de 5 o 6 miembros sustituido, en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α ,

m representa 0, 1, 2 o 3,

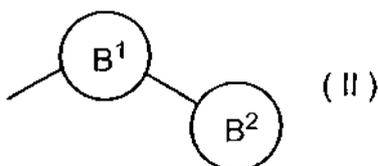
n representa 0 o 1, con la condición de que cuando m sea 3, n sea 0,

cada uno de R^4 , R^5 , R^6 , y R^7 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo halógeno(alquilo C_1-C_6), un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_6 o un grupo halógeno,

B representa un grupo naftilo, un grupo naftilo sustituido, en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α ,

un grupo de heterociclilo aromático de 9 o 10 miembros, un grupo de heterociclilo aromático sustituido de 9 o 10 miembros, en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α ,

o un grupo representado por la siguiente fórmula (II)



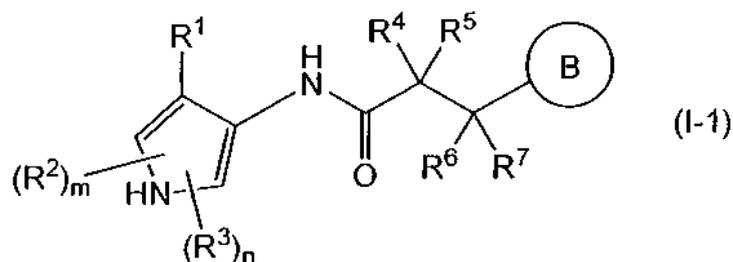
en la que cada B^1 y B^2 representa independientemente un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α ,

un grupo de heterociclilo aromático de 5 o 6 miembros, o un grupo de heterociclilo aromático de 5 o 6 miembros sustituido, en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α ,

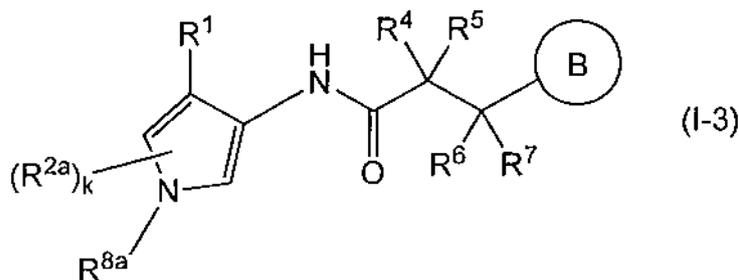
y el grupo sustituyente α representa el grupo que consiste en un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo hidroxilo(alquilo C_1-C_6), un grupo (alcoxi C_1-C_6)-(alquilo C_1-C_6), un grupo halógeno(alquilo C_1-C_6), un grupo (cicloalquil C_3-C_8)-(alquilo C_1-C_6), un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , un grupo alqueno C_2-C_6 , un grupo alquino C_2-C_6 , un grupo hidroxilo, un grupo

alcoxi C_1-C_6 , un grupo halógeno(alcoxi C_1-C_6), un grupo alquilio C_1-C_6 , un grupo alquilsulfinilo C_1-C_6 , un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6 , un grupo amino, un grupo alquilamino C_1-C_6 , un grupo di(alquil C_1-C_6)amino, un grupo formilamino, un grupo (alquil C_1-C_6)carbonilamino, un grupo (alcoxi C_1-C_6)carbonilamino, un grupo (alquil C_1-C_6)sulfonilamino, un grupo formilo, un grupo (alquil C_1-C_6) carbonilo, un grupo carboxilo, un grupo (alcoxi C_1-C_6) carbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo (alquilamino C_1-C_6) carbonilo, un grupo di(alquil C_1-C_6)aminocarbonilo, un grupo aminosulfonilo, un grupo (alquilamino C_1-C_6)sulfonilo, un grupo di(alquil C_1-C_6)aminosulfonilo, un grupo ciano, un grupo nitro y un grupo halógeno.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que se representa por la fórmula general (I-1) siguiente



3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que se representa por la fórmula general (I-3) siguiente:



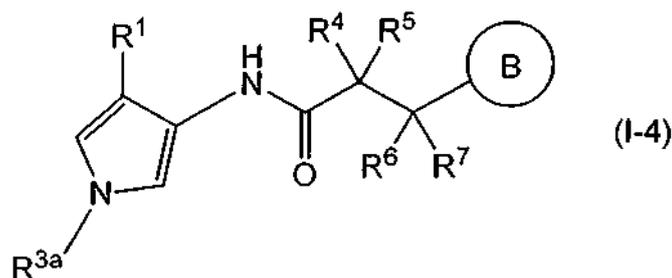
- 5 en la que R^{8a} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, un grupo (alcoxi C₁-C₆)-(alquilo C₁-C₆), un grupo halógeno(alquilo C₁-C₆), un grupo (cicloalquil C₃-C₈)-(alquilo C₁-C₆), un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alquino C₂-C₆, un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆, un grupo formilo, un grupo (alquil C₁-C₆)carbonilo, un grupo (alcoxi C₁-C₆) carbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo (alquilamino C₁-C₆) carbonilo, un grupo di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, un grupo aminosulfonilo, un grupo (alquilamino C₁-C₆)sulfonilo, o un grupo di(alquil C₁-C₆)aminosulfonilo,
- 10 cada R^{2a} representa independientemente un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo halógeno(alquilo C₁-C₄), un grupo (cicloalquil C₃-C₆)-(alquilo C₁-C₄), un grupo cicloalquilo C₃-C₆, un grupo alqueno C₂-C₄, un grupo alquino C₂-C₄, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxi C₁-C₄, un grupo formilo, un grupo (alquil C₁-C₄) carbonilo, un grupo ciano o un grupo halógeno, y
- 15 k representa 0, 1, o 2.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R^{8a} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo (alcoxi C₁-C₂)-(alquilo C₁-C₄), un grupo (cicloalquil C₃-C₆)-(alquilo C₁-C₄), un grupo halógeno(alquilo C₁-C₄), un grupo cicloalquilo C₃-C₆, un grupo alqueno C₂-C₄, o un grupo alquino C₂-C₄,
- 20 cada R^{2a} representa un grupo alquilo C₁-C₂, un grupo halógeno (alquilo C₁-C₂) en el que el grupo halógeno representa de 1 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en un grupo flúor y un grupo cloro, un grupo cicloalquilo C₃-C₄, un grupo ciano, un grupo flúor o un grupo cloro y
- k representa 0 o 1.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R^{8a} representa un grupo alquilo C₁-C₄, y
- 25 k representa 0.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R^{8a} representa un grupo etilo, y
- k representa 0.

- 30 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que se representa por la fórmula general (I-4) siguiente

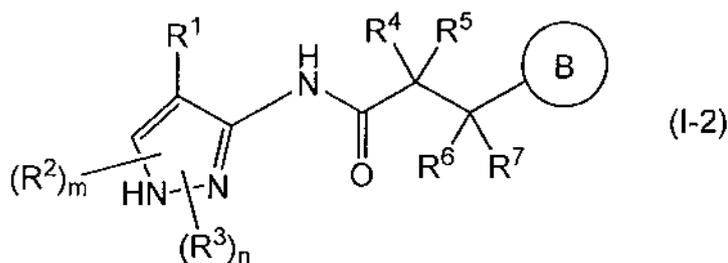


5 en la que R^{3a} representa un grupo fenil(alquilo C_1-C_2) o un grupo fenil(alquilo C_1-C_2) sustituido, en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente $\alpha 1$, y el grupo sustituyente $\alpha 1$ representa el grupo que consiste en un grupo alquilo C_1-C_2 , un grupo halógeno (alquilo C_1-C_2) en el que el grupo o grupos halógeno representan de 1 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en un grupo flúor y un grupo cloro, un grupo flúor, y un grupo cloro.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R^{3a} representa un grupo fenilmetilo o un grupo fenilmetilo sustituido en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente $\alpha 2$, y el grupo sustituyente $\alpha 2$ representa el grupo que consiste en un grupo metilo, un grupo trifluorometilo y un grupo flúor.

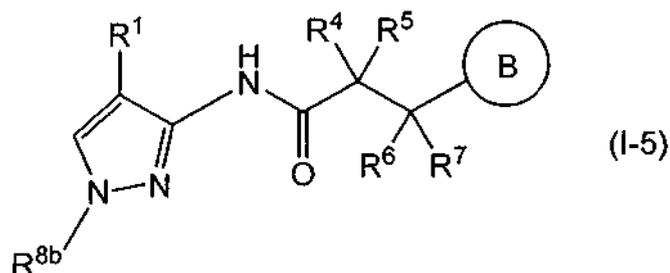
10

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que se representa por la fórmula general (I-2) siguiente



10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que se representa por la fórmula general (I-5) siguiente

15



en la que R^{8b} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_4 , un grupo (alcoxi C_1-C_2)-(alquilo C_1-C_4), un grupo halógeno(alquilo C_1-C_4), un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo alquenoilo C_2-C_4 o un grupo alquinoilo C_2-C_4 .

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R^{8b} representa un grupo alquilo C_1-C_4 .

20

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R^1 representa un grupo carboxilo.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R^4 , R^5 , R^6 y R^7 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_2 , un grupo halógeno (alquilo C_1-C_2), en el que el grupo o grupos halógeno representan de 1 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en un grupo flúor y un grupo cloro, un grupo flúor, o un grupo cloro.

25

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R^4 , R^5 , R^6 y R^7 representa independientemente un átomo de hidrógeno o

un grupo flúor.

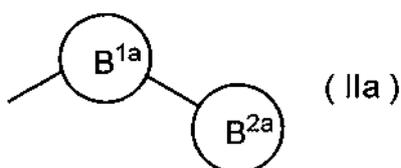
15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que cada R^4 y R^5 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo flúor, y cada uno de R^6 y R^7 representa un átomo de hidrógeno.

5 16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que

B representa un grupo naftilo o un grupo naftilo sustituido en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente $\alpha 3$, y

10 el grupo sustituyente $\alpha 3$ representa el grupo que consiste en un grupo alquilo C_1-C_2 , un grupo halógeno(alquilo C_1-C_2) en el que el grupo o grupos halógeno representan de 1 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en un grupo flúor y un grupo cloro, un grupo hidroxí, un grupo alcoxi C_1-C_2 , un grupo flúor y un grupo cloro.

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que B representa un grupo representado por la siguiente fórmula (IIa)

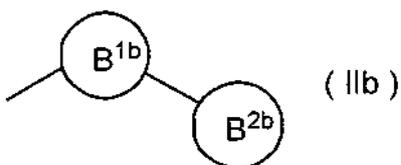


15 en la que B^{1a} representa un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente $\alpha 4$, un grupo de heterociclilo aromático de 5 miembros, o un grupo de heterociclilo aromático de 5 miembros sustituido en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente $\alpha 4$,

20 B^{2a} representa un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente $\alpha 5$, un grupo piridilo, o un grupo piridilo sustituido, en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente $\alpha 5$,

25 el grupo sustituyente $\alpha 4$ representa el grupo que consiste en un grupo alquilo C_1-C_4 , un grupo halógeno(alquilo C_1-C_4), un grupo (cicloalquil C_3-C_6)-(alquilo C_1-C_4), un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo alcoxi C_1-C_4 , un grupo formilo, un grupo (alquil C_1-C_4) carbonilo, un grupo ciano, un grupo flúor, un grupo cloro y un grupo bromo, y el grupo sustituyente $\alpha 5$ representa el grupo que consiste en un grupo alquilo C_1-C_4 , un grupo halógeno(alquilo C_1-C_4), un grupo hidroxí, un grupo alcoxi C_1-C_4 , un grupo flúor, un grupo cloro y un grupo bromo.

18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que B representa un grupo representado por la siguiente fórmula (IIb)

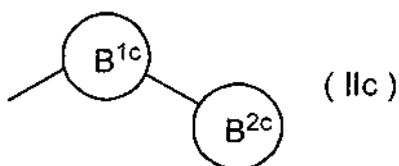


30 en la que B^{1b} representa un grupo heterociclilo aromático de 5 miembros que contiene nitrógeno o un grupo heterociclilo aromático de 5 miembros que contiene nitrógeno sustituido, en el que el sustituyente o sustituyentes representan 1 o 2 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente $\alpha 6$,

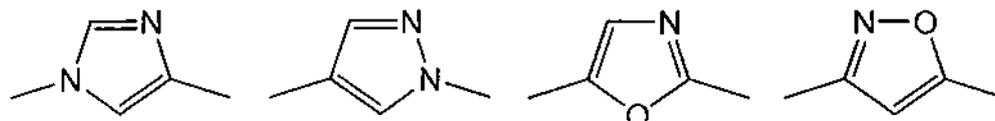
35 B^{2b} representa un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido en el que el sustituyente o sustituyentes representan 1 o 2 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente $\alpha 7$, un grupo piridilo, o un grupo piridilo sustituido en el que el sustituyente o sustituyentes representan 1 o 2 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente $\alpha 7$,

40 el grupo sustituyente $\alpha 6$ representa el grupo que consiste en un grupo alquilo C_1-C_4 , un grupo halógeno(alquilo C_1-C_2) en el que el grupo o grupos halógeno representan de 1 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en un grupo flúor y un grupo cloro, un grupo (cicloalquil C_3-C_4)-(alquilo C_1-C_2), un grupo cicloalquilo C_3-C_4 , un grupo (alquil C_1-C_2) carbonilo, un grupo ciano, un grupo flúor y un grupo cloro, y el grupo sustituyente $\alpha 7$ representa el grupo que consiste en un grupo alquilo C_1-C_2 , un grupo hidroxí, un grupo flúor y un grupo cloro.

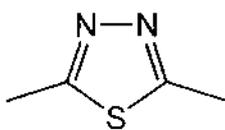
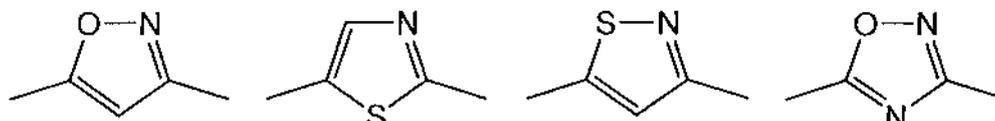
45 19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que B representa un grupo representado por la siguiente fórmula (IIc)



en la que B^{1c} representa un grupo seleccionado entre los siguientes grupos, o un grupo seleccionado entre los siguientes grupos y sustituidos, en el que el sustituyente representa un grupo seleccionado independientemente entre el grupo sustituyente α8



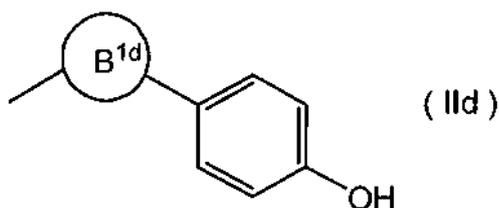
5



B^{2c} representa un grupo fenilo o un grupo 4-hidroxifenilo, y el grupo sustituyente α8 representa el grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo halógeno (alquilo C₁-C₂) en el que el grupo o grupos halógeno representan de 1 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en un grupo flúor y un grupo cloro, un grupo ciclopropilo, un grupo metilcarbonilo, un grupo ciano, un grupo flúor y un grupo cloro.

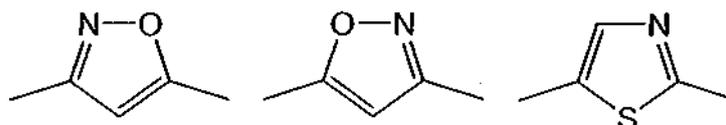
10

20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que B representa un grupo representado por la siguiente fórmula (II d)



15

en la que B^{1d} representa un grupo seleccionado entre los siguientes grupos, o un grupo que se selecciona entre los siguientes grupos y está sustituido, en el que el sustituyente representa un grupo seleccionado entre el grupo sustituyente α9



y el grupo sustituyente α9 representa el grupo que consiste en un grupo metilo, un grupo etilo, y un grupo cloro.

20

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que se selecciona entre el grupo que consiste en

ácido 4-{3-[2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;
 ácido 4-{3-[2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;

- ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)-4-etilisoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;
 ácido 4-{3-[4-cloro-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;
 ácido 4-{3-[4-etil-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;
 5 ácido 4-{3-[(4-hidroxifenil)-4-metilisoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;
 ácido 4-{3-[2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;
 ácido 4-{3-[4-etil-3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;
 ácido 4-{3-[4-etil-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;
 ácido 4-{3-[4-cloro-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]-2,2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;
 10 ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico; y
 ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico.
22. Una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.
23. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22, que es para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la hiperlipidemia, dislipidemia, anomalía en el metabolismo de los lípidos, arteriosclerosis o diabetes mellitus de tipo II.
- 15 24. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22, que es para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la dislipidemia.
25. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22, que es para su uso en el tratamiento o la profilaxis de las anomalías en el metabolismo de los lípidos.
- 20 26. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22, que es para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la hipertrigliceridemia o la esteatohepatitis no alcohólica.
27. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la hiperlipidemia, dislipidemia, anomalía en el metabolismo de los lípidos, arteriosclerosis o diabetes mellitus tipo II.
- 25 28. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la dislipidemia.
29. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o la profilaxis de las anomalías en el metabolismo de los lípidos.
- 30 30. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la hipertrigliceridemia o la esteatohepatitis no alcohólica.
31. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso como medicamento.
32. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o una sal farmacológicamente del mismo en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la hiperlipidemia, dislipidemia, anomalía en el metabolismo de los lípidos, arteriosclerosis o diabetes mellitus tipo II.
- 35 33. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o una sal farmacológicamente del mismo en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la dislipidemia.
34. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o una sal farmacológicamente del mismo en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o la profilaxis de las anomalías en el metabolismo de los lípidos.
- 40 35. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o una sal farmacológicamente del mismo en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la hipertrigliceridemia o la esteatohepatitis no alcohólica.