(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 599 829**

(51) Int. CI.:

C07D 403/04 (2006.01)
C07D 209/04 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.10.2010 PCT/KR2010/006760**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **14.04.2011 WO11043568**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.10.2010 E 10822213 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.07.2016 EP 2467378**

(54) Título: **Compuestos eficaces como inhibidores de la xantina oxidasa, método de la preparación de los mismos, y composición farmacéutica que los contiene**

(30) Prioridad:

07.10.2009 KR 20090095363

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.02.2017

(73) Titular/es:

LG LIFE SCIENCES LTD (100.0%)
LG Gwanghwamun Bldg. 92 Sinmunno 2-ga
Jongno-gu, Seoul 110-062, KR

(72) Inventor/es:

SONG, JEONG UK;
KIM, GEUN TAE;
CHOI, SUNG PIL;
JUNG, CHEOL KYU;
PARK, DEOK SEONG;
CHOI, EUN SIL;
KIM, TAE HUN;
PARK, HYUN JUNG;
PARK, WAN SU;
PARK, HEUI SUL;
KOO, KI CHUL y
ARTEMOV, VASILY

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

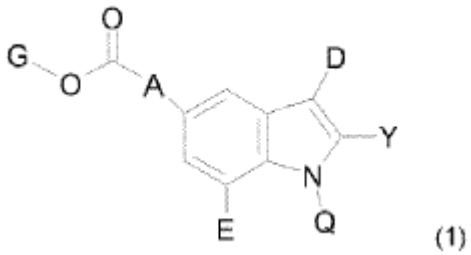
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Compuestos eficaces como inhibidores de la xantina oxidasa, método de la preparación de los mismos, y composición farmacéutica que los contiene

Campo técnico

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (1):



(1)

en la cual

A, D, E, G, Y y Q son como se definen a continuación, que son eficaces como un inhibidor de la xantina oxidasa, un proceso de la preparación de los mismos, y una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de los mismos.

Antecedentes de la técnica

La xantina oxidasa se conoce como una enzima que convierte hipozantina en xantina y convierte además la zantina así formada a ácido úrico. Aunque la mayoría de los mamíferos tienen uricasa, los seres humanos y los chimpancés no, de este modo el ácido úrico se sabe que es el producto final del metabolismo de la purina (S. P. Bruce, Ann. Pharm., 2006, 40, 2187~2194). La elevación sostenida de la concentración en sangre de ácido úrico provoca diversas enfermedades, incluyendo la gota de manera representativa.

Como se describió anteriormente, la gota es causada por un nivel elevado de ácido úrico en el cuerpo, lo que indica la condición en la que los cristales de ácido úrico acumulan en el cartílago, ligamento y el tejido circundante inducen inflamación severa y dolor. La gota es un tipo de enfermedad articular inflamatoria, y su tasa de incidencia ha aumentado de forma constante durante los últimos 40 años (N. L. Edwards, Arthritis & Rheumatism, 2008, 58, 2587~2590)

A partir de la década de 1960 a mediados de la década de 1990, los pacientes de gota en el Oeste mostraron un asombroso aumento de aproximadamente 200~300%, sobre todo en los hombres. El aumento de la frecuencia de los pacientes de gota se puede remontar a la obesidad, el envejecimiento, disminución de la función el riñón, hipertensión, etc. La tasa de incidencia de la gota parece ser un nivel de aproximadamente 1.4/1,000 personas, sino que también depende del nivel de ácido úrico. Es decir, mientras que la tasa de incidencia de la gota es 0.5% en un grupo de pacientes con un nivel de ácido úrico en sangre de 7.0 mg/dl o más, la tasa de incidencia de la gota es 5.5% en un grupo de pacientes con un nivel de ácido úrico de 9.0 mg/dl o más (G. Nuki, Medicine, 2006, 34, 417~423). Teniendo en cuenta la tasa de incidencia como se describe anteriormente, se encuentra que el nivel de ácido úrico en sangre es un factor causativo importante para la gota. Además, los hábitos alimenticios, alcohol, lípidos y obesidad pueden servir como importantes factores inductores de la gota. Recientemente, la correlación de ácido úrico con insuficiencia cardíaca, hipertensión, diabetes, enfermedades renales y enfermedades cardiovasculares ha sido ampliamente investigada por muchos investigadores, y la importancia del control de ácido úrico se ha aumentado (D. I. Feig et al., N. Eng. J. Med, 2008, 23, 1811~1821). Además, como un inhibidor de la xantina oxidasa, el alopurinol es conocido por tener un efecto sobre la colitis ulcerosa (Aliment. Pharmacol. Ther. 2000, 14, 1159~1162; WO 2007/043457).

El alopurinol era un fármaco único para el tratamiento de la gota durante 40 años, hasta que febuxostat fue aprobado como un *arthrifuge* en EE.UU. en 2009 (Brain Tomlinson, Current Opin. Invest. Drugs, 2005, 6, 1168~1178). El alopurinol es conocido por ser un inhibidor no específico para diversas enzimas que están implicadas en el metabolismo de la purina y pirimidina, y tiene una Ki de 700 nM para la xantina oxidasa (Y. Takano et al., Life Sciences, 2005, 76, 1835~1847). El alopurinol es oxidado inmediatamente a oxipurinol por la xantina oxidasa, y se conoce que este metabolito actúa como un potente inhibidor de la xantina oxidasa.

Sin embargo, se sabe que el alopurinol causa efectos secundarios gastrointestinales y erupciones en la piel y presenta un mal cumplimiento en el caso de la administración a largo plazo. Especialmente entre los pacientes que recibieron alopurinol, se informó el efecto secundario de síndrome de Stevens–Johnson, a una tasa baja pero es impredecible y

letal (Felix Arellano et al., Ann. Pharm., 1993, 27, 337~43). Este efecto secundario grave es conocido para acompañar necrocitosis en la mucosa de la piel y la boca, y sin un tratamiento apropiado aproximadamente el 25% de los pacientes puede morir como resultado.

Por lo tanto, con el fin de desarrollar inhibidores de xantina oxidasa novedosos, diversas investigaciones se han realizado resultando en numerosas publicaciones de patentes (por ejemplo, WO 1992/009279, WO 1998/018765, WO 2007/004688, WO 2007/043457, WO 2008/126770, WO 2008/126898, WO 2008/126899).

Entre estos, WO 1998/018765 describe el efecto inhibidor de pirazoles y derivados de fenilo contra la xantina oxidasa, y WO 2008/126898 divulga que los compuestos de indol presentan un efecto inhibidor contra la xantina oxidasa.

Divulgación de la invención

Problema técnico

Un objeto de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos de fórmula (1) que presentan muy excelente efecto inhibidor contra la xantina oxidasa.

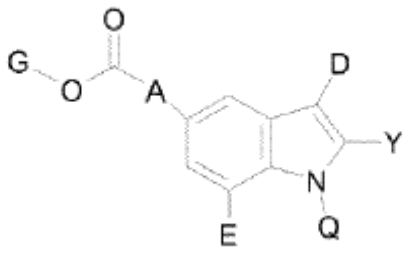
Otro objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (1).

Aún otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para la inhibición de la xantina oxidasa, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de fórmula (1) como un ingrediente activo.

Aún otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición para uso en el tratamiento y/o prevención de las enfermedades asociadas con la xantina oxidasa, tales como hiperuricemia, gota, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardiovascular, hipertensión, diabetes, enfermedad renal, inflamación y enfermedad articular, y enfermedad inflamatoria intestinal, que comprende los compuestos de fórmula (1) como ingrediente activo.

Solución al Problema

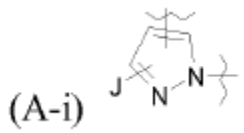
Con el fin de resolver el objeto técnico se ha indicado anteriormente, la presente invención proporciona los compuestos de la siguiente fórmula (1):



(1)

en la fórmula anterior (1)

A se selecciona de los siguientes sustituyentes A–i:



en donde

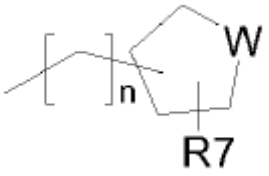
J representa hidrógeno, E representa hidrógeno, o ciano, D representa halógeno, ciano, nitro, o–CHO,

Q se selecciona de los siguientes sustituyentes Q–i, Q–ii y Q–iii–1:

(Q–i) hidrógeno;

(Q–ii) alquilo C_1–C_8 que es no sustituido o sustituido por un grupo seleccionado de halógeno, hidroxi, cicloalquilo C_3–C_7 y O–R_6 en donde R_6 representa alquilo C_1–C_7;

(Q–iii–1)



(en donde W representa O o S, R_7 representa hidrógeno, o alquilo C_1–C_7, y n indica un número entero de 0~3);

Y representa hidrógeno, saturado de cadena lineal o ramificada alquilo C_1–C_7, alcoxi C_1–C_7– alquilo C_1–C_7 o fenilo, y

G representa hidrógeno.

En lo sucesivo, a menos que se restrinja especialmente, los compuestos de fórmula (1) como un ingrediente activo del agente terapéutico incluye todas sus sales farmacéuticamente aceptables y deben ser instruidas para caer bajo el alcance de la presente invención. Para la comodidad de única explicación, se les conoce simplemente como "compuestos de fórmula (1)" en la presente memoria descriptiva.

Los compuestos anteriores de fórmula (1) de acuerdo con la presente invención tienen una estructura química bastante diferente de los inhibidores de la xantina oxidasa conocidos anteriormente. Como se muestra en los siguientes experimentos, presentan un excelente efecto inhibidor contra la xantina oxidasa asociada con la gota. Por lo tanto, pueden ser utilizados para la prevención y tratamiento de enfermedades asociadas con la xantina oxidasa, tales como, por ejemplo, hiperuricemia, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardiovascular, hipertensión, diabetes, enfermedad renal, inflamación, enfermedad articular, etc.

Los términos que se usan aquí se explicarán brevemente a continuación.

Como se utiliza en este documento, "sales farmacéuticamente aceptables" significa las formas de sal de un compuesto, que ni da ninguna irritación grave para el organismo al que se administra el compuesto, ni daña las actividades biológicas y propiedades del compuesto. Dicha "sal farmacéuticamente aceptable" incluye una sal de adición de ácido no tóxica que contiene un anión farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sal con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, etc.; una sal con ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácido tartárico, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido benzoico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido salicílico, etc.; o una sal con ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p–toluenosulfónico, etc. Los compuestos de fórmula (1) también puede formar una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sal con metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, etc.; una sal con aminoácidos tales como lisina, arginina, guanidina, etc.; o una sal orgánica con diciclohexilamina, N–metil–D–glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, dietanolamina, colina, trietilamina, etc. Los compuestos de fórmula (1) de la presente invención se pueden convertir en sus sales de acuerdo con cualquiera de los métodos convencionales.

Como se utiliza en este documento, "halógeno (o halo)" significa F(o –F), Cl(o –Cl), Br(o –Br) y I(o –I).

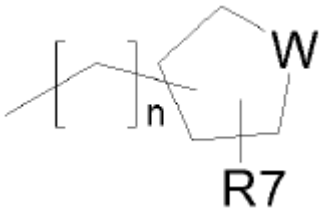
Otros términos en la presente memoria descriptiva pueden ser interpretados para tener el significado entendido convencionalmente en este campo por un experto en la materia.

Compuestos entre los compuestos de fórmula (1) anterior son aquellos en los que Q se selecciona de los siguientes sustituyentes Q–i, Q–ii, Q–iii–1:

(Q–i) hidrógeno;

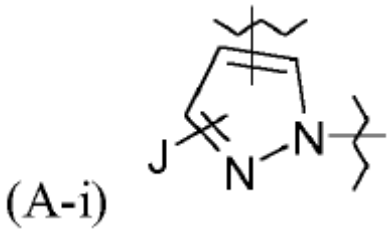
(Q–ii) alquilo C_1–C_8 que es no sustituido o sustituido por un grupo seleccionado de halógeno, hidroxi, cicloalquilo C_3–C_7 y O–R_6 en donde R_6 representa alquilo C_1–C_7;

(Q–iii–1)



(en donde W representa O S, R_7 representa hidrógeno, o alquilo C_1–C_7, y n indica un número entero de 0~3);

Los compuestos son aquellos en donde A se selecciona de los siguientes sustituyentes A– i :



en donde

J representa hidrógeno,

En los compuestos de fórmula (I), E representa hidrógeno, o ciano.

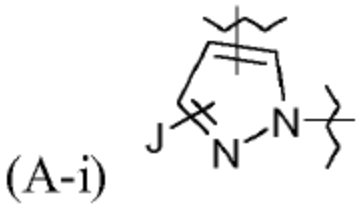
En los compuestos de fórmula (I), D representa halógeno, ciano, nitro, o –CHO.

En los compuestos de fórmula (I), Y representa hidrógeno, alquilo C_1–C_7, alcoxi C_1–C_7–alquilo C_1–C_7, o fenilo.

En los compuestos de fórmula (I), G representa hidrógeno.

Los compuestos preferidos entre los compuestos preferidos de fórmula (I) están aquellos en donde

A se selecciona de los siguientes sustituyentes A– i:



en donde

J representa hidrógeno,

E representa hidrógeno o ciano,

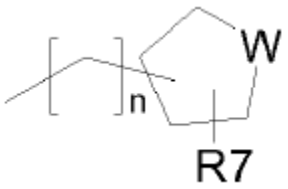
D representa ciano o nitro,

Q se selecciona de los siguientes sustituyentes Q–i, Q–ii y Q–iii–1:

(Q–i) hidrógeno;

(Q–ii) alquilo C_1–C_8 que es no sustituido o sustituido por un grupo seleccionado de halógeno, cicloalquilo C_3–C_7 y O–R_6 en donde R_6 representa alquilo C_1–C_4;

(Q–iii–1)



(en donde W representa O o S, R_7 representa hidrógeno o alquilo C_1–C_4, y n indica un número entero de 0~3);

Y representa hidrógeno, alquilo C_1–C_4, alcoxi C_1–C_4–alquilo C_1–C_4 o fenilo, y

G representa hidrógeno.

Los compuestos representativos de fórmula (1) de acuerdo con la presente invención incluyen los siguientes compuestos enumerados:

1. ácido 1–(3–ciano–1–isopropil–indol–5–il)pirazol–4–carboxílico;

2. ácido 1–[3–ciano–1–(ciclopropilmetil)indol–5–il]pirazol–4–carboxílico;

3. ácido 1–[3–ciano–1–ciclopropil–indol–5–il]pirazol–4–carboxílico;

4. ácido 1–(3–ciano–1–isobutil–indol–5–il)pirazol–4–carboxílico;

5. ácido 1–[3–ciano–1–(2,2–dimetilpropil)indol–5–il]pirazol–4–carboxílico;

6. ácido 1–[3–ciano–1–(2–metoxietil)indol–5–il]pirazol–4–carboxílico;

7. ácido 1–(3–ciano–1–sec–butil–indol–5–il)–pirazol–4–carboxílico;

8. ácido 1–[3–ciano–1–ciclobutil–indol–5–il]pirazol–4–carboxílico;

9. ácido 1–(3–ciano–1–ciclopentil–indol–5–il)–pirazol–4–carboxílico;

10. ácido 1–[3–ciano–1–(1–fluoropropan–2–il)–indol–5–il]–pirazol–4–carboxílico;

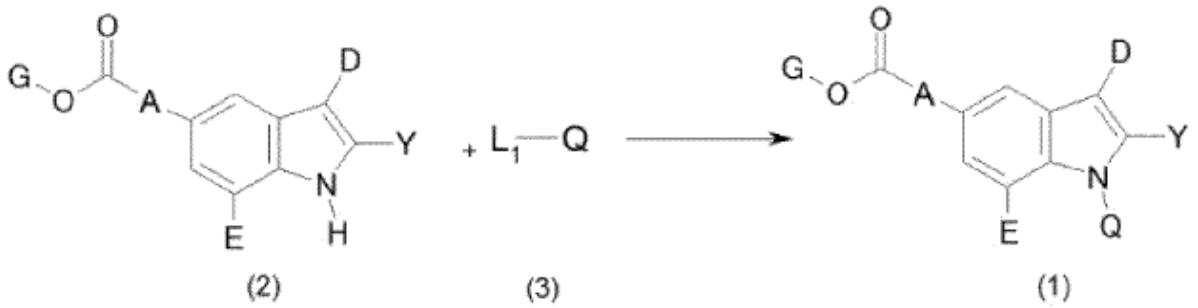
11. ácido 1–[3–ciano–1–(tetrahidrofuran–3–il)–indol–5–il]–pirazol–4–carboxílico;

17. ácido 1–(1–isopropil–3–nitro–indol–5–il)pirazol–4–carboxílico;

La presente invención también proporciona procesos de la preparación de los compuestos de fórmula (1). Uno de experiencia ordinaria en el arte a la que pertenece la presente invención ("un experto en la materia") pueden preparar los compuestos de fórmula (1) a través de diferentes rutas de acuerdo con sus estructuras, y tales procesos se deben interpretar para caer bajo el alcance de la presente invención. En otras palabras, los compuestos de fórmula (1) se pueden preparar mediante la combinación opcionalmente diversos métodos sintéticos que se describen en la presente memoria descriptiva o describen en las técnicas anteriores. Los procesos de la preparación de los compuestos de fórmula (1) cubren incluso tales procesos y no se limitan a los explicados a continuación.

Como un proceso típico, los compuestos de fórmula (1) en donde Q no es hidrógeno se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de fórmula (2) con compuestos de fórmula (3) en presencia de una base, tal como se representa en el siguiente esquema de reacción (1):

Esquema de Reacción 1



(2) (3) (1)

en el esquema de reacción anterior(1),

A, D, E, G, Y y Q son como se definen para la fórmula (1) anterior, a condición de que Q no sea hidrógeno, y

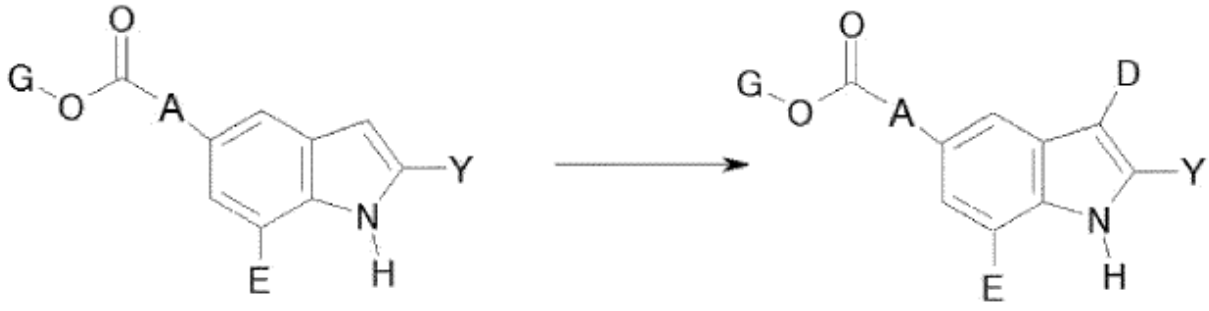
L_1 representa un grupo saliente en la reacción de sustitución, tal como por ejemplo, halógeno, metanosulfoniloxi, p–toluenosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi, etc.

La reacción anterior se puede llevar a cabo en un solvente orgánico tal como dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo, etc., y en algunos casos se puede utilizar una mezcla de dos o más solventes orgánicos. Los ejemplos típicos de la base utilizada en la reacción incluyen hidruro de sodio, hidróxido de sodio, t–butóxido de potasio, carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, potasio bis(trimetilsilil)amida, etc., y en algunos casos una mezcla de dos o más bases se pueden utilizar juntas.

Si es necesario, cuando G no es hidrógeno, los compuestos obtenidos por el anterior esquema de reacción (1) se pueden hidrolizar, para dar los compuestos de fórmula (1) en donde G es hidrógeno.

Como otro proceso típico, los compuestos de fórmula (1) en la que D no es hidrógeno y Q es hidrógeno se pueden preparar mediante la introducción del sustituyente D de acuerdo con el siguiente esquema de reacción (2):

Esquema de reacción 2



(4) (2)

en el esquema de reacción anterior (2),

A, D, E, G y Y son como se definen en la fórmula (1), a condición de que D no sea hidrógeno.

En el esquema de reacción anterior (2), el caso en donde D es nitro se explica primero de la siguiente manera.

El compuesto (4), nitrato de plata y cloruro de benzoilo se puede hacer reaccionar en un solvente orgánico tal como acetonitrilo, etc., para dar el compuesto final (2) en donde D es nitro. O, el compuesto (2) en donde D es nitro también se pueden obtener mediante el uso de ácido nítrico y anhídrido acético, donde, si es necesario, se utiliza una mezcla de dos o más solventes orgánicos (Tetrahedron, 2000, 56, 10133).

Si es apropiado, el grupo Q se introduce primero en el compuesto (4) de acuerdo con el esquema de reacción (1) y luego el grupo nitro se puede introducir como se explicó anteriormente.

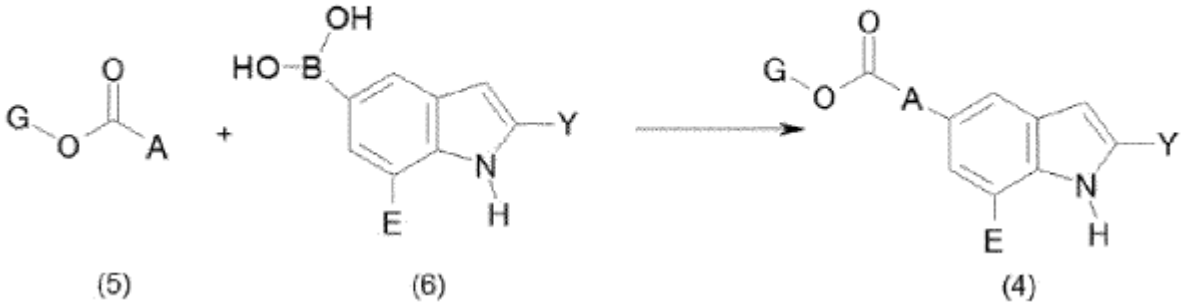
En el esquema de reacción anterior (2), el caso en donde D es ciano se explica de la siguiente manera.

El compuesto de indol (4) se hace reaccionar con cloruro de oxalilo en diclorometano, tetrahidrofurano y acetato de amonio se adicionan en gotas a los mismos, y la mezcla se calienta, para dar un compuesto de aldehído [Compuesto (2) en donde D es –CHO]. El compuesto aldehído se hace reaccionar con hidroxilamina en un solvente de piridina, para dar un compuesto de oxima. El compuesto de oxima se hace reaccionar con yoduro de 2–cloro–1–metil–piridinio o di metantiona (imidazol–1–il) y trimetilamina en tetrahidrofurano, para dar el compuesto (2) en donde D es –CN. Esta reacción se puede llevar a cabo haciendo referencia a J. Ludwig et al., J. Med. Chem., 2006, 49, 2611.

Si es necesario, el sustituyente Q se puede introducir primero en el compuesto (4) de la misma manera que en el esquema de reacción anterior (1), y el grupo ciano se pueden introducir más tarde como se explica más arriba.

El compuesto (4) utilizado como material de partida en el esquema de reacción anterior (2) se puede preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción (3):

Esquema de Reacción 3



en el esquema de reacción anterior (3),

A, E, G y Y son como se definen en fórmula (1).

El proceso de la preparación del compuesto (4) de acuerdo con el esquema de reacción anterior (3) se explica en detalle a continuación. El compuesto (5) y el compuesto (6) se disuelven junto con acetato de cobre (II) y piridina en N,N–dimetilformamida o dimetilsulfóxido, y se hacen reaccionar, para dar el compuesto (4). Alternativamente, el compuesto (5) y el compuesto (6) se disuelven junto con carbonato de sodio y tetrakis(trifenilfosfina)paladio en tolueno o dioxano, y se hacen reaccionar, para dar el compuesto (4).

Un experto en la técnica también podría preparar los compuestos de reacción anterior mediante diversos procesos sobre la base de sus estructuras químicas en el ámbito de la presente invención.

Un experto en la técnica podría confirmar las condiciones de reacción específicas, etc., para la preparación de los compuestos de acuerdo con la presente invención a través de las preparaciones y ejemplos a continuación, y por lo tanto se omiten en este documento las explicaciones detalladas.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica para la inhibición de la xantina oxidasa, que comprende (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de fórmula (1), sales o isómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos y (b) portadores, diluyentes, excipientes farmacéuticamente aceptables o sus combinaciones.

Como se utiliza en este documento, "composición farmacéutica" significa composiciones que comprenden los compuestos de la presente invención y otros componentes químicos tales como portadores, diluyentes, excipientes, etc. Una composición farmacéutica facilita la administración del compuesto en un organismo vivo. Existe una serie de técnicas para administrar el compuesto, y que incluyen pero no se limitan a administración oral, inyectable, en aerosol, parenteral y tópica. Los ingredientes terapéuticamente activos que van a estar contenidos en la composición farmacéutica se pueden convertir en sus sales por reacción de compuestos ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido p–toluenosulfónico, ácido salicílico, etc., con los compuestos de fórmula (1).

Como se utiliza en este documento, "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de ingrediente activo eficaz para aliviar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad que se va a tratar, o para retrasar marcadores clínicos o el inicio de los síntomas de la enfermedad a prevenir. Por lo tanto, la cantidad terapéuticamente eficaz significa la cantidad que tiene el efecto de (1) de revertir la tasa de progreso de la enfermedad, (2) prohibiendo la continuación de progreso

de la enfermedad y/o (3) aliviando (preferiblemente, la eliminación de) uno o más síntomas asociado con la enfermedad. La cantidad terapéuticamente eficaz puede ser determinada sobre la base de la experiencia mediante ensayos de los compuestos en sistemas de modelo in vivo e in vitro conocidos para la enfermedad que se va a tratar.

Como se utiliza en este documento, "portador" significa una sustancia que facilita la incorporación del compuesto en células o tejidos. Por ejemplo, dimetilsulfóxido (DMSO) es un portador típico que facilita la introducción de diversos compuestos orgánicos en las células o tejidos de organismos vivos.

Como se utiliza en este documento, "diluyente" se define como una sustancia que se diluye en agua, que disuelve el compuesto de la invención, así como estabiliza la forma biológicamente activa del compuesto. Las sales disueltas en una solución reguladora se utilizan como diluyentes en la técnica. Una solución reguladora utilizada es por lo general una solución salina estandarizada con fosfato que imita la forma de sal de la solución humana. Los diluyentes reguladores rara vez alteran las actividades biológicas del compuesto, ya que las sales reguladoras pueden controlar el pH de la solución a una concentración baja.

El compuesto utilizado en este documento se puede administrar como el compuesto per se o como una composición farmacéutica que comprende el compuesto con otros ingredientes activos en la terapia de combinación o con otros portadores o excipientes apropiados, para el paciente humano. Las técnicas para la formulación y administración de un compuesto se pueden encontrar en "Remington's Pharmaceutical Sciences"(Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition, 1990).

La composición farmacéutica de la presente invención se puede preparar por métodos conocidos, tales como, por ejemplo, mezcla convencional, disolución, granulación, fabricación de grageas, pulverización, emulsión, encapsulación, recubrimiento, liofilización, etc.

Así, la composición farmacéutica de la presente invención se puede preparar por métodos convencionales de la utilización de uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores incluyen excipientes o adyuvantes por los cuales el compuesto activo se puede convertir fácilmente en formulaciones farmacéuticamente aceptables. Las formulaciones apropiadas pueden depender de la vía de administración seleccionada. Técnicas, portadores y excipientes, y medios conocidos en la técnica, por ejemplo, en "Remingtons Pharmaceutical Sciences", como se ha explicado anteriormente se pueden seleccionar apropiadamente.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula (1) de la presente invención se pueden formular como una preparación inyectable, preparación oral, etc., dependiendo de la finalidad prevista.

En cuanto a la preparación de la inyección, los compuestos activos de la presente invención se pueden formular para una preparación líquida mediante el uso de soluciones reguladoras farmacéuticamente apropiadas, preferiblemente solución de Hank, solución de Ringer, solución salina fisiológica, etc. A los efectos de la administración a través de las membranas mucosas, se utilizan promotores de la penetración apropiados para la barrera a ser penetrado por la formulación. Tales promotores de la penetración se conocen convencionalmente en la técnica.

Los compuestos activos de la presente invención se pueden formular fácilmente como formas de dosificación para la administración oral combinando los compuestos con portadores farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica. Con el uso de tales portadores, los compuestos de la presente invención se pueden formular para comprimidos, píldoras, polvos, gránulos, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, pastas, suspensiones, etc. cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos son ventajosos, y son particularmente ventajosas cápsulas y comprimidos. Preferiblemente, los comprimidos y las píldoras se preparan como formas recubiertas entéricas. Por ejemplo, las formas de dosificación sólidas para administración oral se pueden obtener de la siguiente manera.

Uno o más compuestos de la presente invención se mezclan con uno o más excipientes, y se pulveriza la mezcla, si es apropiado. Los adyuvantes apropiados se adicionan si es necesario, y los comprimidos o núcleos de grageas se pueden obtener a partir de las mezclas granulares. Como excipientes apropiados, cargas tales como lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; sustancias de celulosa tales como almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona (PVP); etc., se pueden mencionar. Si es necesario, se pueden adicionar como un portador los agentes desintegrantes tal como polivinilpirrolidona reticulada, agar–agar, ácido algínico o sus sales como alginato de sodio, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio y agentes de unión.

Las preparaciones orales pueden incluir cápsulas blandas que se hacen de agentes de gelatina y de plástico tales como glicol o sorbitol, y cápsulas de gelatina dura que están hechas de gelatina sellada. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener el compuesto activo en mezcla con cargas tales como lactosa, agentes aglutinantes tales como almidón, y/o agentes lubricantes tales como talco o estearato de magnesio. En una cápsula blanda, el compuesto activo se puede disolver o dispersar en un medio apropiado tal como ácidos grasos, parafina líquida o polietilenglicol líquido. Además, un agente estabilizador puede ser incluido. Todas las formulaciones para administración oral pueden contener una cantidad apropiada del compuesto activo para dicha administración.

El compuesto activo también se puede formular como una preparación para inyección, tal como, por ejemplo, una inyección de tipo píldora grande o inyección de tipo continuo, para la administración parenteral. La preparación para inyección se puede proporcionar en forma de una ampolla que tiene un conservante o una forma de dosificación unitaria cargada en un recipiente de dosis múltiples. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones en vehículos oleosos o de gas licuado, soluciones o emulsiones y pueden contener tales componentes para formulaciones como agentes de suspensión, agentes estabilizantes y/o dispersantes.

Por otra parte, el ingrediente activo puede ser una forma de polvo seco que está destinado a ser reconstruido antes de su uso por disolución en un portador apropiado tal como agua libre de pirógenos esterilizada.

Los compuestos de la presente invención también se pueden formular en composiciones para administración rectal, tales como supositorios o enemas de retención, utilizando bases de supositorios típicos tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención contienen el ingrediente activo en una cantidad eficaz para conseguir su propósito previsto. Más específicamente, la cantidad terapéuticamente eficaz significa la cantidad del compuesto activo eficaz para prolongar la supervivencia del sujeto que se va a tratar, o para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad. Un experto en la técnica será capaz de determinar la cantidad terapéuticamente eficaz, particularmente a la luz de la descripción detallada proporcionada en este documento.

Cuando el compuesto se fórmula para una forma de dosificación unitaria, los compuestos activos de fórmula (1) están contenidos preferiblemente en una cantidad de dosificación de aproximadamente 0.1 a 1000 mg por unidad. La dosificación de los compuestos de fórmula (1) depende de la prescripción de un médico, teniendo en cuenta factores tales como el peso corporal o la edad de un paciente, la naturaleza específica de la enfermedad, la gravedad de la enfermedad, etc. Sin embargo, la dosis necesaria para el tratamiento de un adulto es por lo general de aproximadamente 1 a 1000 mg por día, dependiendo de la intensidad y frecuencia de la administración. Cuando se administra a un adulto a través de las vías intramuscular o intravenosa, por lo general la dosis total desde aproximadamente 1 a 500 mg por día será suficiente, cuando se administra por separado en una sola dosis, pero para algunos pacientes puede ser deseable una dosis diaria más alta.

La presente invención proporciona además un método para la prevención o tratamiento de enfermedades asociadas con la xantina oxidasa humana, el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de fórmula (1), sales o isómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las "enfermedades asociadas con la xantina oxidasa humana" significan tales enfermedades que pueden ser tratadas o prevenidas mediante la inhibición de la xantina oxidasa humana, e incluyen pero no se limitan a la hiperuricemia, gota, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardiovascular, hipertensión, diabetes, complicaciones de la diabetes, enfermedad renal, inflamación y enfermedad articular, enfermedad inflamatoria intestinal, etc. Como ejemplos de dichas complicaciones se pueden mencionar la diabetes, hiperlipidemia, aterosclerosis, obesidad, hipertensión, retinosis, insuficiencia renal, etc.

Tal como se usa en este documento, "tratamiento" significa la interrupción o el retraso de la progresión de la enfermedad cuando se aplica a un sujeto que muestra el inicio de los síntomas de la enfermedad, y "prevención" significa la interrupción o el retraso de la señal de la aparición de la enfermedad cuando se aplica a un sujeto que no muestra, pero está en riesgo de, la aparición de síntomas de la enfermedad.

Breve descripción de los dibujos

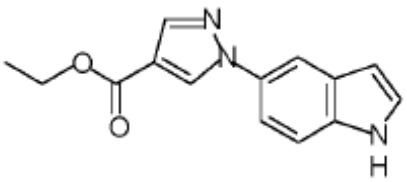
La Figura 1 es un gráfico que muestra el resultado de la medición de la concentración de ácido úrico (mg/dl) en el plasma de acuerdo con el procedimiento del Experimento 2 (***P <0.001, prueba t, *P <0.05, **P < 0.01 prueba de comparación múltiple de Dunnett).

La Figura 2 es un gráfico que muestra el resultado de la medición de la tasa de inhibición (%) para el ácido úrico en el plasma de acuerdo con el procedimiento del Experimento 2 (***P <0.001, prueba t, *P <0.05, ** P < 0.01 prueba de comparación múltiple de Dunnett).

Mejor modo de llevar a cabo la invención

En lo sucesivo, la presente invención se explicará más específicamente por las preparaciones, ejemplos y experimentos. Sin embargo, se debe entender que el alcance de la presente invención no se limita a los mismos.

Preparación 1: Síntesis de éster etílico del ácido 1–(1H–indol–5–il)pirazol–4–carboxílico



Se disolvieron éster etílico del ácido 1H–pirazol–4–carboxílico(1.00 g, 7.14 mmol) y ácido 1H–indol–5–ilborónico (1.15 g, 7.14 mmol) en N,N–dimetilformamida (70 mL). Se adicionaron acetato de cobre (II) (0.972g, 5.35mmol) y piridina (1.2 mL, 14.8 mmol), y la mezcla se agitó, durante 3 días a temperatura ambiente. El solvente se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna, para dar el compuesto base (1.40 g, 5.47 mmol, 77% de rendimiento).

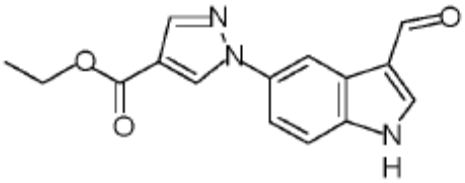
RMN: ^{1}H–RMN ($CDCl_3$) δ 8.39(1H, s), 8.30(1H, br), 8.11(1H, s), 7.92(1H, d), 7.54(1H, dd), 7.47(1H, d), 7.31(1H, t), 6.64–6.62(1H, m), 4.35(2H, q), 1.39(1H, t)

Masa (EI) 256 (M++1)

Preparación 2: Síntesis del éster etílico del ácido 1–(3–ciano–1H–indol–5–il)pirazol–4–carboxílico

El compuesto base fue obtenido a través de los siguientes procesos (1), (2) y (3).

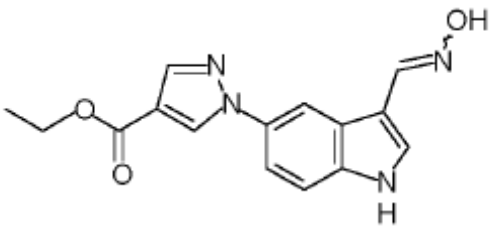
(1) Síntesis del éster etílico del ácido 1–(3–formil–1H–indol–5–il)pirazol–4–carboxílico



Se adicionó cloruro de oxalilo (0.56 mL, 6.6 mmol) a diclorometano anhidro (50 mL), N se adicionó, N–dimetilformamida(0.51 mL, 6.6 mmol) a este a 0°C, y la mezcla se agitó, durante 30 min a 0°C. A esta solución de reacción se le adicionó una mezcla de éster etílico del ácido 1–(1H–indol–5–il)pirazol–4–carboxílico (1.40 g, 5.47 mmol) obtenido en la preparación 1 y diclorometano (50 mL). La mezcla se agitó a reflujo, durante 1 h a temperatura ambiente, y se eliminó el solvente. Se adicionaron tetrahidrofurano (100 mL) y solución acuosa de acetato de amonio al 20% (100 mL), la cual luego se calentó, durante 30 min mientras que se agita bajo reflujo. Después de la terminación de la reacción, se enfrió la solución de reacción. Se adicionó acetato de etilo y la mezcla se lavó con solución acuosa de hidrógenocarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida, para dar el compuesto base.

Masa (EI) 284 (M^++1)

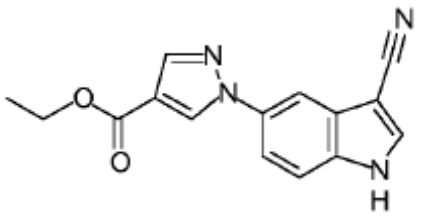
(2) Síntesis del éster etílico del ácido 1–[3–[(E,Z)–hidroxiiminometil]–1H–indol–5–il]pirazol–4–carboxílico



El éster etílico del ácido 1–(3–formil–1H–indol–5–il)pirazol–4–carboxílico obtenido en el proceso (1) se disolvió en piridina (150 mL), y se adicionó hidroxiamoniocloruro (499 mg, 7.18 mmol). La mezcla se calentó, durante 5 h mientras que se agita bajo reflujo. Después de la terminación de la reacción, el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se filtró a través de sílica gel utilizando acetona como solvente, para dar el compuesto base.

Masa (EI) 299 (M^++1)

(3) Síntesis del éster etílico del ácido 1–(3–ciano–1H–indol–5–il)pirazol–4–carboxílico

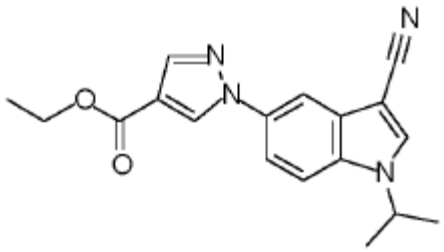


El éster etílico del ácido 1–[3–[(E,Z)–hidroxiiminometil]–1H–indol–5–il]pirazol–4–carboxílico obtenido en el proceso (2) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (94 mL), se adicionó di(imidazol–1–il)metantiona (90%, 2.79 g, 14.1 mmol), y la mezcla se agitó, durante 2 h a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, la solución de reacción se concentró bajo presión reducida y el sólido resultante se purificó por cromatografía de columna, para dar el compuesto base (1.32 g, 4.71 mmol, 86% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN (DMSO–d_6) δ 12.40(1H, br), 9.20(1H, s), 8.37(1H, s), 8.21(1H, d), 8.14(1H, s), 7.89(1H, dd), 7.68(1H, d), 4.29(2H, q), 1.32(3H, t)

Masa (EI) 281 (M^++1)

Preparación 3: Síntesis del éster etílico del ácido 1–(3–ciano–1–isopropil–indol–5–il)pirazol–4–carboxílico

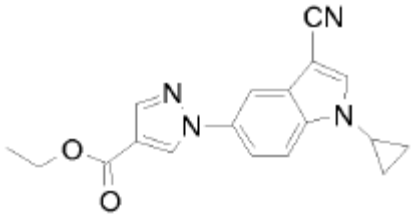


El éster etílico del ácido 1–(3–ciano–1H–indol–5–il)pirazol–4–carboxílico (13.84 g, 49.38 mmol) obtenido en la preparación 2 se disolvió en acetonitrilo (200 mL). Se adicionaron carbonato de cesio (32.17 g, 98.74 mmol) y 2–yodopropano (19.7 mL, 198 mmol), la cual luego se calentó, durante 5 h mientras que se agita bajo reflujo. Después de la terminación de la reacción, la solución de reacción se concentró bajo presión reducida y el sólido resultante se purificó por cromatografía de columna, para dar el compuesto base (13.87 g, 43.03 mmol, 87% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN ($CDCl_3$) δ 8.48(1H, s), 8.16(1H, s), 8.06(1H, d), 7.82(1H, s), 7.78(1H, dd), 7.57(1H, d), 4.80–4.73(1H, m), 4.38(2H, q), 1.64(6H, d), 1.42(3H, t)

Masa (EI) 323 (M^++1)

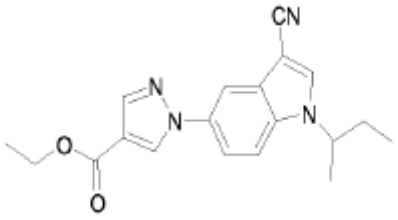
Preparación 4: Síntesis del éster etílico del ácido 1–[3–ciano–1–ciclopropil–indol–5–il]pirazol–4–carboxílico



El éster etílico del ácido 1–(3–ciano–1H–indol–5–il)pirazol–4–carboxílico (200 mg, 0.71 mmol) obtenido en la preparación 2, ácido ciclopropil borónico (129 mg, 1.42 mmol), acetato de cobre (II) (136 mg, 0.71 mmol), hexametildisilazida de potasio (150 mg, 0.71 mmol) y N,N–dimetil–4–aminopiridina (275 g, 2.13 mmol) se disolvieron en tolueno (50 mL) y se agitó, durante 15 h a 95°C. Se adicionó acetato de etilo (50 mL), y la mezcla se lavó con solución de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y purificó por cromatografía de columna, para dar el compuesto base (120 mg, 52% de rendimiento).

Masa (EI) 321 (M^++1)

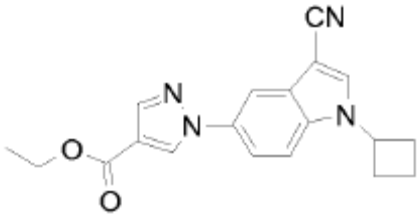
Preparación 5: Síntesis del éster etílico del ácido 1–(3–ciano–1–sec–butil–indol–5–il)–pirazol–4–carboxílico



El éster etílico del ácido 1–(3–ciano–1H–indol–5–il)pirazol–4–carboxílico (100 mg, 0.36 mmol) obtenido en la preparación 2 se disolvió en N,N–dimetilformamida, e hidruro de sodio (21 mg, 0.54 mmol) se adicionó a 0°C. Después de agitar, durante 10 min, 2–yodobutano (78 mg, 0.43 mmol) se adicionó, el cual luego se agitó, durante 2 h. acetato de etilo (50 mL) se adicionó, y la mezcla se lavó con solución acuosa de cloruro de amonio. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El solvente se eliminó, para dar el compuesto base (102 mg, 85% de rendimiento).

Masa (EI): 337 (M+1)

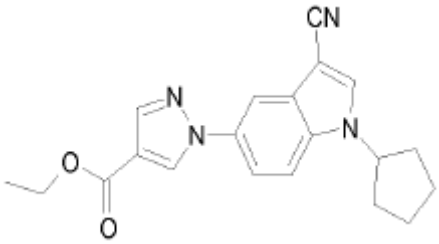
Preparación 6: Síntesis del éster etílico del ácido 1–[3–ciano–1–ciclobutil–indol–5–il]pirazol–4–carboxílico



El éster etílico del ácido 1–(3–ciano–1H–indol–5–il)pirazol–4–carboxílico (100 mg, 0.36 mmol) obtenido en la preparación 2, hidruro de sodio (17 mg, 0.72 mmol) y bromociclobutano (0.34 mL, 3.6 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que la preparación 5, para dar el compuesto base (23 mg, 19% de rendimiento).

Masa (EI) 335 (M^++1)

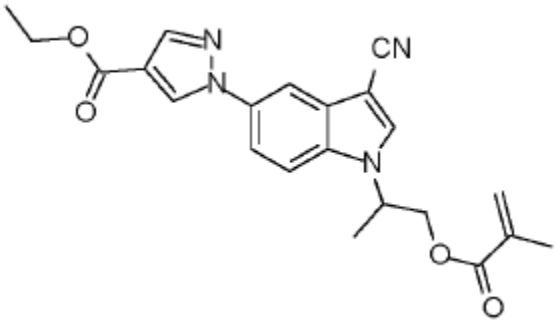
Preparación 7: Síntesis del éster etílico del ácido 1–(3–ciano–1–ciclopentil–indol–5–il)–pirazol–4–carboxílico



El éster etílico del ácido 1–(3–ciano–1H–indol–5–il)pirazol–4–carboxílico (100 mg, 0.36 mmol) obtenido en la preparación 2, se hicieron reaccionar hidruro de sodio (21 mg, 0.54 mmol) y bromociclopentano (60 mg, 0.43 mmol) de acuerdo con el mismo procedimiento que la preparación 5, para dar el compuesto base (91 mg, 74% de rendimiento).

Masa (EI): 349 (M+1)

Preparación 8: Síntesis del éster etílico del ácido 1–{3–ciano–1–[1–(metacriloxi)propan–2–il]–indol–5–il}–pirazol–4–carboxílico

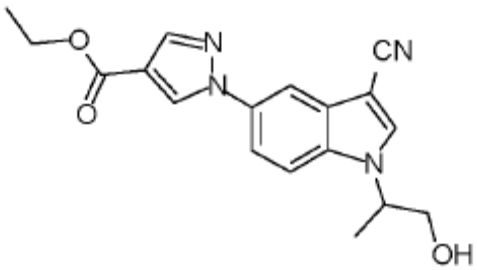


El éster etílico del ácido 1–(3–ciano–1H–indol–5–il)–pirazol–4–carboxílico (300 mg, 0.17 mmol) obtenido en la preparación 2, 2–metilsulfoniloxipropil 2–metilprop–2–enoato (600 mg, 2.6 mmol) e hidruro de sodio (70 mg, 0.25 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que la preparación 5, para dar el compuesto base (200 mg, 0.49 mmol, 46% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN ($CDCl_3$) (1:1 mezcla) δ 8.45(2H, s), 8.13(2H, s), 8.04(2H, m), 7.80(1H, s), 7.76(2H, m), 7.66(1H, s), 7.57(2H, m), 6.17(1H, s), 6.13(1H, m), 6.04(1H, s), 5.93(1H, s), 5.63~5.53(4H, m), 5.34(1H, m), 5.02(1H, m), 4.37(4H, q), 1.88(3H, s), 1.82(3H, s), 1.71(3H), 1.46(3H, d), 1.39(6H, t)

Masa (EI) 407 (M^++1)

Preparación 9: Síntesis del éster etílico del ácido 1–[3–ciano–1–(1–hidroxipropan–2–il)–indol–5–il]–pirazol–4–carboxílico

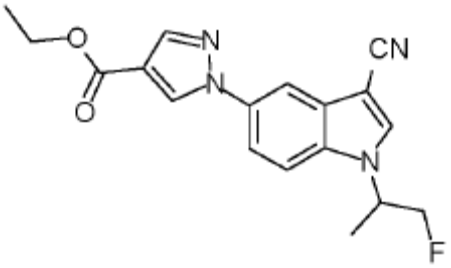


Al éster etílico del ácido 1– {3–ciano–1–[1–(metacriloxi)propan–2–il]–indol–5–il}–pirazol–4–carboxílico (200 mg, 0.49 mmol) obtenido en la preparación 8 se adicionaron tetrahidrofurano (8 mL), metanol (8 mL) y solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (8 mL), que luego se agitó, durante 30 min a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, la solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y se adicionó solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (10 mL). El sólido resultante se secó, para dar el ácido 1–[3–ciano–1–(hidroxipropan–2–il–1H–indol–5–il)–pirazol–4–carboxílico (87 mg, 0.28 mmol, 57% de rendimiento). Este compuesto se disolvió en N,N–dimetilformamida (5 mL), se adicionaron carbonato de potasio (46 mg, 0.33 mmol) y bromoetano (0.06 mL, 0.84 mmol), y la mezcla se agitó, durante 12 h a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, la solución de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía de columna, para dar el compuesto base (75 mg, 0.22 mmol, 79% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN ($CDCl_3$) (1:1 mezcla) δ 8.45(2H, s), 8.13(2H, s), 8.04(2H, m), 7.88(1H, s), 7.78(1H, s), 7.74(2H, m), 7.55(2H, m), 4.35(4H, q), 4.27(2H, m), 4.12(2H, m), 3.97(2H, m), 1.66(3H, d), 1.39(6H, t), 1.31(3H, d)

Masa (EI) 339 (M^++1)

Preparación 10: Síntesis del éster etílico del ácido 1–[3–ciano–1–(1–fluoropropan–2–il)–indol–5–il]–pirazol–4–carboxílico

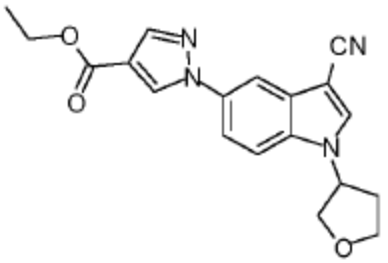


Al éster etílico del ácido 1–[3–ciano–1–(1–hidroxipropan–2–il)–indol–5–il]–pirazol–4–carboxílico (75 mg, 0.22 mmol) obtenido en la preparación 9 se adicionaron diclorometano (4 mL) y trifluoruro de (dimetilamino) azufre (0.04 mL, 0.3 mmol) en el orden. La mezcla se agitó, durante 1 h a temperatura ambiente, se adicionó a este acetato de etilo (20 mL), y la mezcla se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y purificó por cromatografía de columna, para dar el compuesto base (56 mg, 0.16 mmol, 74% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN ($CDCl_3$) (1:1 mezcla) δ 8.45(2H, s), 8.12(2H, s), 8.04(1H, s), 8.03(1H, s), 7.85(1H, s), 7.75(2H, m), 7.73(1H, s), 7.51(2H, m), 5.01~4.62(4H, m), 4.35(4H, q), 4.46~4.26(2H, m), 1.70(3H, dd), 1.45(3H, d), 1.39(6H, t)

Masa (EI) 341 (M^++1)

Preparación 11: Síntesis del éster etílico del ácido 1–(3–ciano–1–tetrahidrofurano–3–il–indol–5–il)–pirazol–4–carboxílico

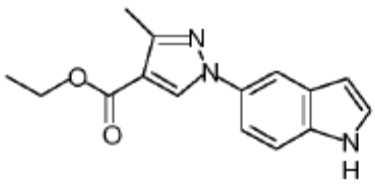


El éster etílico del ácido 1–(3–ciano–1H–indol–5–il)–pirazol–4–carboxílico (150 mg, 0.53 mmol) obtenido en la preparación 2 y tetrahidrofurano–3–il–metanosulfonato (270 mg, 1.59 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que la preparación 5, para dar el compuesto base (150 mg, 0.43 mmol, 80% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN ($CDCl_3$) δ 8.45(1H, s), 8.13(1H, m), 8.04(1H, d), 7.85(1H, s), 7.78(1H, dd), 7.59(1H, d), 5.13(1H, m), 4.36(2H, q), 4.21(2H, m), 4.24~4.18(1H, m), 4.10~3.95(1H, m), 2.63(1H, m), 2.20(1H, m), 1.39(1H, t)

Masa (EI) 351 (M^++1)

Preparación de referencia 12: Síntesis del éster etílico del ácido 1–(1H–indol–5–il)–3–metilpirazol–4–carboxílico



Se disolvieron éster etílico del ácido 3–metil–1H–pirazol–4–carboxílico (1.43 g, 9.27 mmol) y ácido 1H–indol–5–ilborónico (1.50 g, 9.29 mmol) en N,N–dimetilformamida (93 mL). Se adicionaron acetato de cobre (II) (1.27 g, 6.98 mmol) y piridina (1.50 mL, 18.5 mmol), y la mezcla se agitó, durante 3 días a temperatura ambiente. El solvente se separó por destilación bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de columna, para dar el compuesto base (1.2433 g, 4.62 mmol, 50% de rendimiento).

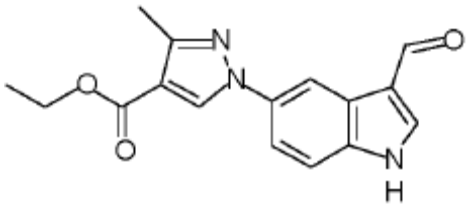
RMN: ^{1}H–RMN ($CDCl_3$) δ 8.35(1H, s), 8.30(1H, br), 7.91(1H, d), 7.53(1H, dd), 7.47(1H, d), 7.32(1H, t), 6.63(1H, s), 4.35(2H, q), 2.61(3H, s), 1.41(3H, t)

Masa (EI) 270 (M^++1)

Preparación de referencia 13: Síntesis del éster etílico del ácido 1–(3–ciano–1H–indol–5–il)–3–metil–pirazol–4–carboxílico

El compuesto base fue obtenido a través de los siguientes procesos (1), (2) y (3).

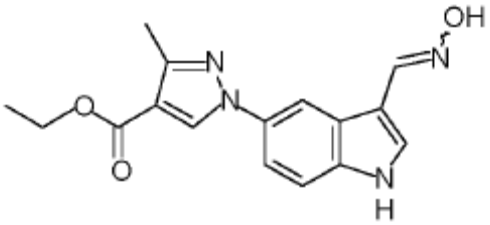
(1) Síntesis del éster etílico del ácido 1–(3–formil–1H–indol–5–il)–3–metil–pirazol–4–carboxílico



El éster etílico del ácido 1–(1H–indol–5–il)–3–metil–pirazol–4–carboxílico (540 mg, 2.01 mmol) obtenido en la preparación 12, se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (0.20 mL, 2.36 mmol), N,N–dimetilformamida (0.19 mL, 2.45 mmol) y diclorometano de acuerdo con el mismo procedimiento que el del proceso (1) de la preparación 2, para dar el compuesto base.

Masa (EI) 298 (M^++1)

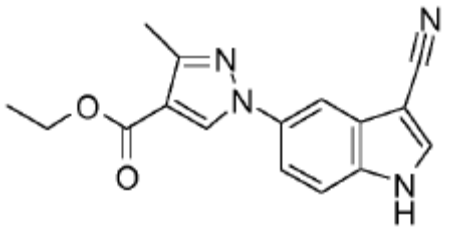
(2) Síntesis del éster etílico del ácido 1–[3–[(E,Z)–hidroxiiminometil]–1H–indol–5–il]–3–metilpirazol–4–carboxílico



El éster etílico del ácido 1–(3–formil–1H–indol–5–il)–3–metil–pirazol–4–carboxílico obtenido en el proceso (1), hidroxiamonio cloruro (172 mg, 2.47 mmol) y piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que el del proceso (2) de la preparación 2, para dar el compuesto base.

Masa (EI) 313 (M^++1)

(3) Síntesis del éster etílico del ácido 1–(3–ciano–1H–indol–5–il)–3–metil–pirazol–4–carboxílico

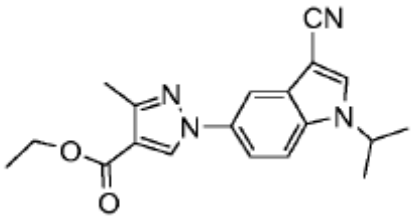


El éster etílico del ácido 1–[3–[(E,Z)–hidroxiiminometil]–1H–indol–5–il]–3–metil–pirazol–4–carboxílico obtenido en el proceso (2), di(imidazol–1–il)metantiona (90%, 1.05 g, 5.31 mmol) y tetrahidrofurano anhidro se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que el del proceso (3) de la preparación 2, para dar el compuesto base (420.1 mg, 1.43 mmol, 71% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN ($CDCl_3$) δ 12.40(1H, br), 9.06(1H, s), 8.35(1H, s), 8.16(1H, d), 7.86(1H, dd), 7.65(1H, d), 4.27(2H, q), 2.47(3H, s), 1.32(3H, t)

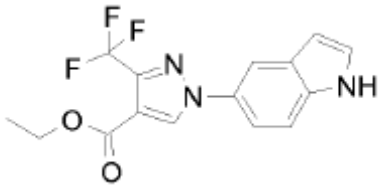
Masa (EI) 295 (M^++1)

Preparación de referencia 14: Síntesis del éster etílico del ácido 1–[3–ciano–1–isopropil–indol–5–il]–3–metil–pirazol–4–carboxílico



El éster etílico del ácido 1–(3–ciano–1H–indol–5–il)–3–metil–pirazol–4–carboxílico (140 mg, 0.48 mmol) obtenido en la preparación 13, se hicieron reaccionar hidruro de sodio (17 mg, 0.71 mmol) y 2–yodopropano (0.10 mL, 0.96 mmol) de acuerdo con el mismo procedimiento que la preparación 5, para dar el compuesto base (150 mg, 93% de rendimiento).

Preparación de referencia 15: Síntesis del éster etílico del ácido 1–(1H–indol–5–il)–3–(trifluorometil)pirazol–4–carboxílico

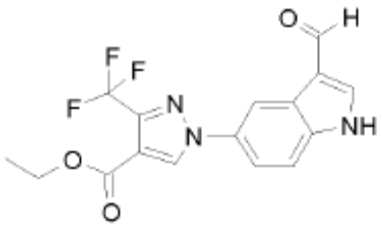


Se hicieron reaccionar ácido 1H–indol–5–ilborónico (1,000 mg, 6.21 mmol) y éster etílico del ácido 3–trifluorometil–1H–pirazol–4–carboxílico (646 mg, 3.10 mmol) de acuerdo con el mismo procedimiento que la preparación 1, para dar el compuesto base (723 mg, 72% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN ($CDCl_3$) 8.46(1H, s), 7.93(1H, s), 7.53(1H, d), 7.51(1H, d), 7.33(1H, d), 6.64(1H, d), 4.36(2H, q), 1.37(3H, t)

Masa (EI) 324 (M^++1)

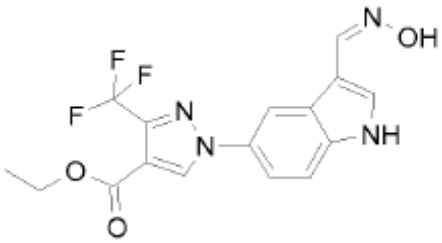
Preparación de referencia 16: Síntesis del éster etílico del ácido 1–(3–formil–1H–indol–5–il)–3–(trifluorometil)pirazol–4–carboxílico



El éster etílico del ácido 1–(1H–indol–5–il)–3–(trifluorometil)pirazol–4–carboxílico (720 mg, 2.23 mmol) obtenido en la preparación 15 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que el del proceso (1) de la preparación 2, para dar el compuesto base (750 mg, 96% de rendimiento).

Masa (EI) 352 (M^++1)

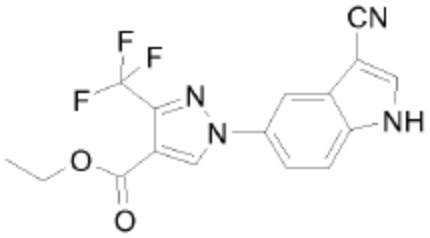
Preparación de referencia 17: Síntesis del éster etílico del ácido 1–{3–[(E,Z)–hidroxiiminometil]–1H–indol–5–il}–3–(trifluorometil)pirazol–4–carboxílico



El éster etílico del ácido 1–(3–formil–1H–indol–5–il)–3–(trifluorometil)pirazol–4–carboxílico (750 mg, 2.13 mmol) obtenido en la preparación 16 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que el del proceso (2) de la preparación 2, para dar el compuesto base (680 mg, 87% de rendimiento).

Masa (EI) 367 (M^++1)

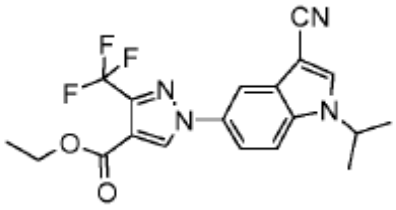
Preparación de referencia 18: Síntesis del éster etílico del ácido 1–(3–ciano–1H–indol–5–il)–3–(trifluorometil)pirazol–4–carboxílico



El éster etílico del ácido 1–{3–[(E,Z)–hidroxiiminometil]–1H–indol–5–il}–3–(trifluorometil)pirazol–4–carboxílico (680 mg, 1.86 mmol) obtenido en la preparación 17 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que el del proceso (3) de la preparación 2, para dar el compuesto base (562 mg, 87% de rendimiento).

Masa (EI) 349 (M^++1)

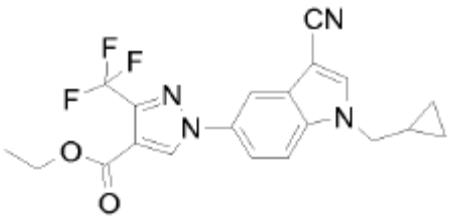
Preparación de referencia 19: Síntesis del éster etílico del ácido 1–[3–ciano–1–isopropil–indol–5–il]–3–(trifluorometil)pirazol–4–carboxílico



El éster etílico del ácido 1–(3–ciano–1H–indol–5–il)–3–(trifluorometil)pirazol–4–carboxílico (130 mg, 0.37 mmol) obtenido en la preparación 18, hidruro de sodio (13 mg, 0.56 mmol) y 2–yodopropano (0.07mL, 0.74 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que la preparación 5, para dar el compuesto base (130 mg, 90% de rendimiento).

Masa (EI) 391 (M^++1)

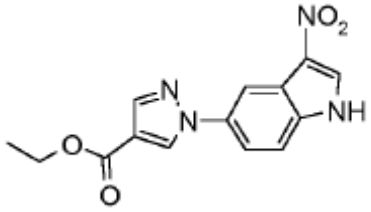
Preparación de referencia 20: Síntesis del éster etílico del ácido 1–[3–ciano–1–(ciclopropilmetil)indol–5–il]–3–(trifluorometil)pirazol–4–carboxílico



El éster etílico del ácido 1–(3–ciano–1H–indol–5–il)–3–(trifluorometil)pirazol–4–carboxílico (110 mg, 0.32 mmol) obtenido en la preparación 18, hidruro de sodio (11 mg, 0.47 mmol) y bromometilciclopropano (0.06 mL, 0.64 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que la preparación 5, para dar el compuesto base (110 mg, 85% de rendimiento).

Masa (EI) 403 (M^++1)

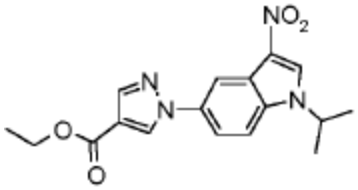
Preparación 21: Síntesis del éster etílico del ácido 1–(3–nitro–1H–indol–5–il)pirazol–4–carboxílico



El éster etílico del ácido 1–(1H–indol–5–il)pirazol–4–carboxílico (293.6 mg, 1.15 mmol) obtenido en la preparación 1 se disolvió en acetonitrilo (2.3 mL). Se adicionó nitrato de plata (214.9 mg, 1.2 7mmol) a 0°C, y se adicionó benzoil cloruro lentamente en gotas bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la terminación de la reacción, la solución de reacción se enfrió, se adicionó acetato de etilo, que luego se lava con solución acuosa de hidrógenocarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se purificó por cromatografía de columna, para dar el compuesto base (119.1 mg, 0.397 mmol, 34% de rendimiento).

Masa (EI) 301 (M^++1)

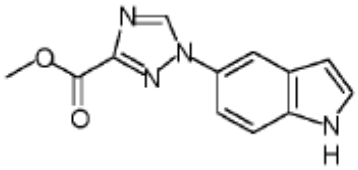
Preparación 22: Síntesis del éster etílico del ácido 1–(1–isopropil–3–nitro–indol–5–il)pirazol–4–carboxílico



El éster etílico del ácido 1–(3–Nitro–1H–indol–5–il)pirazol–4–carboxílico (119.1 mg, 0.397 mmol) obtenido en la preparación 21 se disolvió en N,N–dimetilformamida (4.0 mL). Se adicionó hidruro de sodio (55%, 26.0 mg, 0.60 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó, durante 10 min a temperatura ambiente. Se adicionó 2–yodopropano (19.7 mL, 198 mmol), y se agitó, durante 15 h a temperatura ambiente. El solvente se separó por destilación, se adicionó acetato de etilo al residuo, y la mezcla se lavó con solución acuosa de cloruro de amonio. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y purificó por cromatografía de columna, para dar el compuesto base (60.8 mg, 0.178 mmol, 45% de rendimiento).

Masa (EI) 343 (M^++1)

Preparación de referencia 23: Síntesis del éster metílico del ácido 1–(1H–indol–5–il)–1,2,4–triazol–3–carboxílico

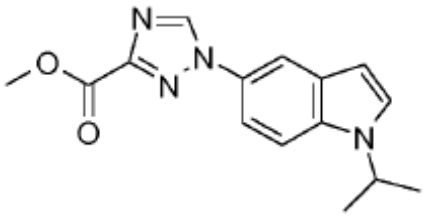


Se hicieron reaccionar éster metílico del ácido 1H–1,2,4–triazol–3–carboxílico (1.12 g, 8.79 mmol), ácido 1H–indol–5–ilborónico (1.42 g, 8.79 mmol), N,N–dimetilformamida (90 mL), acetato de cobre (II) (1.20 g, 6.60 mmol) y piridina (1.40 mL, 17.3mmol) de acuerdo con el mismo procedimiento que la preparación 1, para dar el compuesto base (519.7 mg, 2.15 mmol, 24% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN ($CDCl_3$) δ 8.52(1H, s), 8.33(1H, br), 7.88(1H, s), 7.47–7.42(2H, m), 7.28(1H, t), 6.58(1H, t), 3.98(3H, s)

Masa (EI) 243 (M^++1)

Preparación de referencia 24: Síntesis del éster metílico del ácido 1–(1–isopropilindol–5–il)–1,2,4–triazol–3–carboxílico



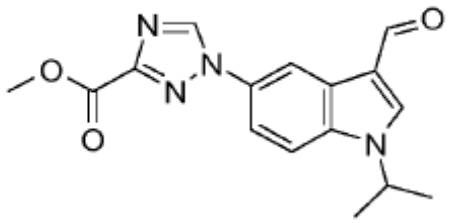
El éster metílico del ácido 1–(1H–indol–5–il)–1,2,4–triazol–3–carboxílico (139.5 mg, 0.58 mmol) obtenido en la preparación 23, hidruro de sodio (55%, 38 mg, 0.87 mmol), 2–yodopropano (0.09 mL, 0.90 mmol) y N,N–dimetilformamida (5.8 mL) se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que la preparación 5, para dar el compuesto base (83.4 mg, 0.29 mmol, 51% de rendimiento).

Masa (EI) 285 (M^++1)

Preparación de referencia 25: Síntesis del éster metílico del ácido 1–(3–ciano–1–isopropil–indol–5–il)–1,2,4–triazol–3–carboxílico

El compuesto base fue obtenido a través de los siguientes procesos (1), (2), (3).

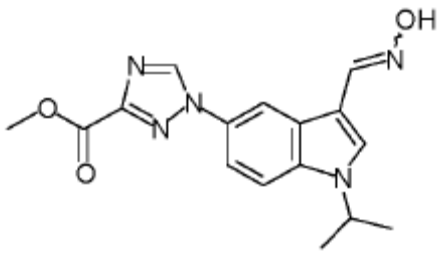
(1) Síntesis del éster metílico del ácido 1–(3–formil–1–isopropil–indol–5–il)–1,2,4–triazol–3–carboxílico



El éster metílico del ácido 1–(1–Isopropilindol–5–il)–1,2,4–triazol–3–carboxílico (83.4 mg, 0.29 mmol) obtenido en la preparación 24, se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (0.03 mL, 0.35 mmol), N,N–dimetilformamida (0.03 mL, 0.39 mmol) y diclorometano de acuerdo con el mismo procedimiento que el del proceso (1) de la preparación 2, para dar el compuesto base.

Masa (EI) 313 (M^++1)

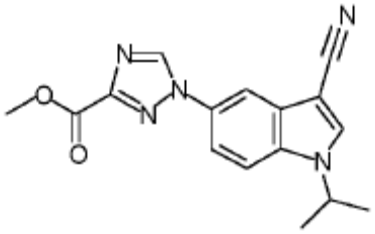
(2) Síntesis del éster metílico del ácido 1–[3–[(E,Z)–hidroxiiminometil]–1–isopropil–indol–5–il]–1,2,4–triazol–3–carboxílico



El éster metílico del ácido 1–(3–formil–1–isopropil–indol–5–il)–1,2,4–triazol–3–carboxílico obtenido en el proceso (1), se hicieron reaccionar hidroxiamonio cloruro (24 mg, 0.35 mmol) y piridina de acuerdo con el mismo procedimiento que el del proceso (2) de la preparación 2, para dar el compuesto base.

Masa (EI) 328 (M^++1)

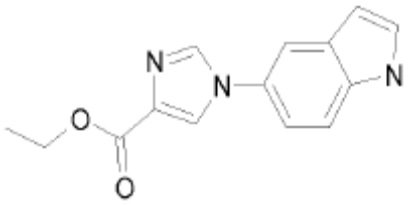
(3) Síntesis del éster metílico del ácido 1–(3–ciano–1–isopropil–indol–5–il)–1,2,4–triazol–3–carboxílico



El éster metílico del ácido 1–[3–[(E,Z)–hidroxiiminometil]–1–isopropil–indol–5–il]–1,2,4–triazol–3–carboxílico obtenido en el proceso (2), di(imidazol–1–il)metantiona (90%, 148 mg, 0.75 mmol) y tetrahidrofurano anhidro se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que el del proceso (3) de la preparación 2, para dar el compuesto base.

Masa (EI) 310 (M^++1)

Preparación de referencia 26: Síntesis del éster etílico del ácido 1–(1H–indol–5–il)–imidazol–4–carboxílico

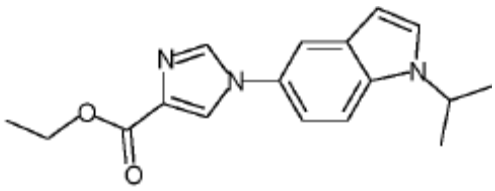


Se agitó una mezcla de etilcianoacetato (1.0 g, 7.75 mmol) y t–butoxi bis(dimetilamino)metano (2.7 g, 15.5 mmol), durante 18 h a temperatura ambiente. Después de la destilación bajo presión reducida, se adicionó 5–aminoindol (1.3 g, 7.75 mmol). La mezcla se disolvió en n–butanol, y se sometió a reflujo durante15 h. La solución de reacción se enfrió, se adicionó acetato de etilo a este, y se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó, para dar el compuesto base (0.33 g, 17% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN ($CDCl_3$) δ 8.52(1H, s), 8.00(1H, s), 7.88(1H, s), 7.70(1H, d), 7.55(1H, d), 7.40(1H, d), 7.26(1H, d), 6.67(1H, s), 4.48(2H, q), 1.46(3H, t)

Masa (EI): 256(M+1)

Preparación de referencia 27: Síntesis del éster etílico del ácido 1–(1–isopropilindol–5–il)–imidazol–4–carboxílico

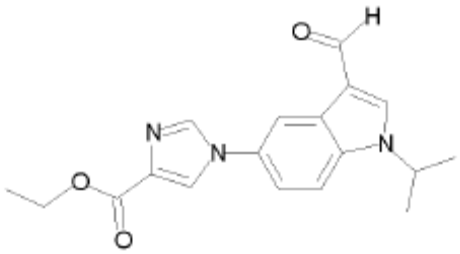


El éster etílico del ácido 1–(1H–indol–5–il)–imidazol–4–carboxílico (0.33 g, 1.29 mmol) obtenido en la preparación 26, carbonato de cesio (0.63 g, 1.94 mmol) y 2–yodopropano (0.26 g, 1.55 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (30 mL) y se sometieron a reflujo durante 5 h. Se adicionó acetato de etilo (50 mL), y la mezcla se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se purificó por cromatografía de columna, para dar el compuesto base (90 mg, 24% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN ($CDCl_3$) δ 8.00(1H, s), 7.87(1H, s), 7.67(1H, s), 7.51(1H, d), 7.40(1H, d), 7.26(1H, d), 6.63(1H, s), 4.78(1H, m), 4.48(2H, q), 1.62(6H, d), 1.46(3H, t)

Masa (EI): 298 (M+1)

Preparación de referencia 28: Síntesis del éster etílico del ácido 1–(3–formil–1–isopropil–indol–5–il)imidazol–4–carboxílico

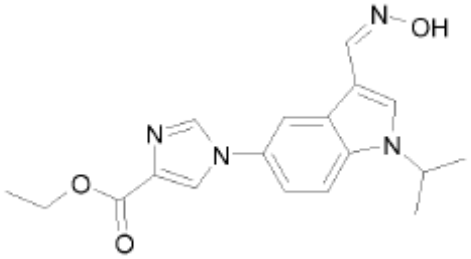


Al diclorometano anhidro (30 mL) se le adicionó cloruro de oxalilo (0.03 mL, 0.36 mmol). Se adicionó N,N–dimetilformamida (0.03 mL, 0.36 mmol) a 0°C, que luego se agitó, durante 30 min a 0°C. A esta solución se le adicionó éster etílico del ácido 1–(1–isopropilindol–5–il)–imidazol–4–carboxílico (0.09 g, 0.3 mmol) obtenido en la preparación 27, y la mezcla se agitó, durante 1 h a temperatura ambiente. El solvente se eliminó, se adicionaron tetrahidrofurano (30 mL) y solución acuosa de acetato de amonio al 20 % (30 mL) al residuo, y la mezcla se calentó, durante 30 min mientras que se agita bajo reflujo. La solución de reacción se enfrió, se adicionó acetato de etilo, y se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó, para dar el compuesto base (0.09 g, 92% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN ($CDCl_3$) δ 10.08(1H, s), 8.45(1H, s), 8.06(1H, s), 8.00(1H, s), 7.96(1H, d), 7.59(1H, d), 7.42(1H, d), 4.80(1H, m), 4.48(2H, q), 1.66(6H, d), 1.46(3H, t)

Masa (EI): 326 (M+1)

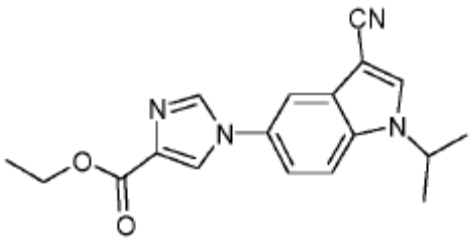
Preparación de referencia 29: Síntesis del éster etílico del ácido 1–[3–[(E,Z)–hidroxiiminometil]–1–isopropil–indol–5–il]imidazol–4–carboxílico



El éster etílico del ácido 1–(3–formil–1–isopropil–indol–5–il)imidazol–4–carboxílico (0.09 g, 0.27 mmol) obtenido en la preparación 28 se disolvió en piridina (30 mL). Después se adicionó hidroxiamonio cloruro (23 mg, 0.33 mmol), la mezcla se calentó, durante 5 h mientras que se agita bajo reflujo. Después de la terminación de la reacción, el solvente se concentró bajo presión reducida, se adicionó acetato de etilo al residuo, y la mezcla se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1N. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se lavó con acetato de etilo y se secó, para dar el compuesto base (0.08 g, 98% de rendimiento).

Masa (EI): 341 (M+1)

Preparación de referencia 30: Síntesis del éster etílico del ácido 1–(3–ciano–1–isopropil–indol–5–il)imidazol–4–carboxílico

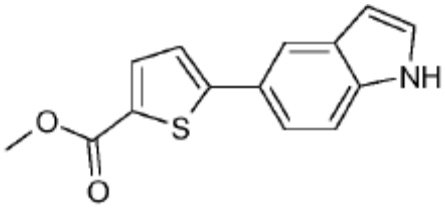


El éster etílico del ácido 1 –[3–[(E,Z)–hidroxiiminometil]–2–isopropil–indol–5–il]imidazol–4–carboxílico (0.08 g, 0.27 mmol) obtenido en la preparación 29 se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (30 mL). Se adicionó Di(imidazol–1–il)metantiona (0.12 g, 0.67 mmol), y se agitó, durante 13 h a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, la solución de reacción se concentró bajo presión reducida, se adicionó acetato de etilo, y se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 0.5 N. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se lavó con acetato de etilo y se secó, para dar el compuesto base (86 mg, 78% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN ($CDCl_3$) δ 8.04(2H, d), 7.88(1H, s), 7.82(1H, s), 7.63(1H, d), 7.42(1H, d), 4.80(1H, m), 4.43(2H, q), 1.63(6H, d), 1.28(3H, t)

Masa (EI): 323 (M+1)

Preparación de referencia 31: Síntesis del éster metílico del ácido 5–(1H–indol–5–il)–tiofeno–2–carboxílico

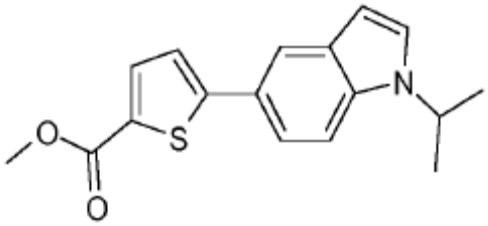


El éster metílico del ácido 5–bromotiofeno–2–carboxílico (0.5 g, 2.26 mmol), ácido 1H–indol–5–ilborónico (0.36 g, 2.26 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.13 g, 0.11 mmol) y carbonato de sodio (0.48 g, 4.52 mmol) se disolvieron en dioxano (30mL) y se sometieron a reflujo durante 5 h. Se adicionó acetato de etilo (30 mL), y la mezcla se lavó con solución de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se purificó por cromatografía de columna, para dar el compuesto base (0.36 g, 62% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN ($CDCl_3$) δ 8.29(1H, s), 7.98(1H, s), 7.81(1H, s), 7.54(1H, d), 7.47(1H, d), 7.31(2H, s), 6.65(1H, s), 3.95(3H, s)

Masa (EI): 257 (M+1)

Preparación de referencia 32: Síntesis del éster metílico del ácido 5–(1–isopropilindol–5–il)–tiofeno–2–carboxílico

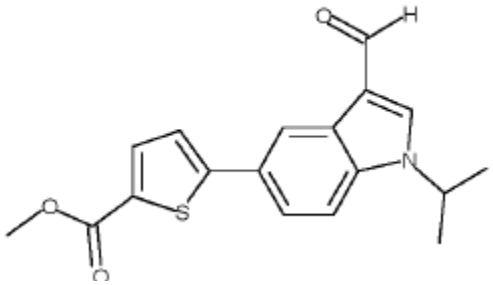


El éster metílico del ácido 5–(1H–indol–5–il)–tiofeno–2–carboxílico (0.26 g, 1.01 mmol) obtenido en la preparación 31, carbonato de cesio (0.32 g, 2.02 mmol) y 2–yodopropano (0.25 g, 0.59 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (30 mL) y se sometieron a reflujo durante 5 h. Se adicionó acetato de etilo (50 mL), y la mezcla se lavó con solución de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se purificó por cromatografía de columna, para dar el compuesto base (0.3 g, 99% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN ($CDCl_3$) δ 7.96(1H, s), 7.81(1H, s), 7.54(1H, d), 7.42(1H, d), 7.30(2H, s), 6.60(1H, s), 3.94(3H, s)

Masa (EI): 300(M+1)

Preparación de referencia 33: Síntesis del éster metílico del ácido 5–(3–formil–1–isopropil–indol–5–il)–tiofeno–2–carboxílico

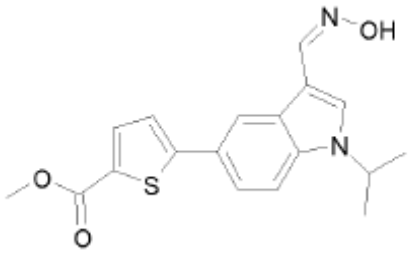


A diclorometano anhidro (30 mL) se le adicionó cloruro de oxalilo (0.1 mL, 1.2 mmol). Se adicionó N,N–dimetilformamida (0.1 mL, 1.2 mmol) a 0°C, y se agitó, durante 30 min a 0 h. A esta solución de reacción se le adicionó éster metílico del ácido 5–(1–isopropilindol–5–il)tiofeno–2–carboxílico (0.3 g, 1.0 mmol) obtenido en la preparación 32, que luego se agitó, durante 1 h a temperatura ambiente. El solvente se eliminó, se adicionaron tetrahidrofurano (30 mL) y solución acuosa de acetato de amonio al 20 % (30 mL) al residuo, y la mezcla se calentó, durante 30 min mientras que se agita bajo reflujo. La solución de reacción se enfrió, se adicionó acetato de etilo, y la mezcla se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó, para dar el compuesto base (0.32 g, 99% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN ($CDCl_3$) δ 10.08(1H, s), 8.67(1H, s), 7.92(1H, s), 7.84(1H, d), 7.67(1H, d), 7.50(1H, d), 7.42(1H, d), 4.77(1H, m), 3.96(3H, s), 1.68(6H, d)

Masa (EI): 328 (M+1)

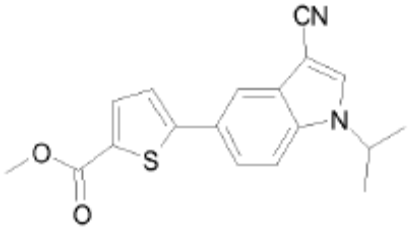
Preparación de referencia 34: Síntesis del éster metílico del ácido 5–[3–[(E,Z)–hidroxiiminometil]–1–isopropil–indol–5–il]–tiofeno–2–carboxílico



El éster metílico del ácido 5–(3–formil–1–isopropil–indol–5–il)–tiofeno–2–carboxílico (0.32 g, 0.97 mmol) obtenido en la preparación 33 se disolvió en piridina (30 mL), hidroxiamonio cloruro (81 mg, 1.17 mmol) se adicionó, y la mezcla se calentó, durante 5 h mientras que se agita bajo reflujo. Después de la terminación de la reacción, el solvente se concentró bajo presión reducida, se adicionó acetato de etilo, y la mezcla se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1N. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se lavó con acetato de etilo y se secó, para dar el compuesto base (0.29 g, 89% de rendimiento).

Masa (EI): 343(M+1)

Preparación de referencia 35: Síntesis del éster metílico del ácido 5–(3–ciano–1–isopropil–indol–5–il)–tiofeno–2–carboxílico



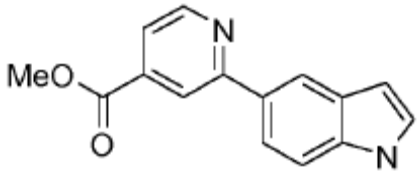
El éster metílico del ácido 5–[3–[(E,Z)–hidroxiiminometil]–1–isopropil–indol–5–il]–tiofeno–2–carboxílico (0.29 g, 0.85 mmol) obtenido en la preparación 34 se disolvió en tetrahidrofurano anhidro(30 mL). Se adicionó 2–cloro–1–

metilpiridinio yoduro (0.25 g, 1.02 mmol) y se agitó, durante 10 min a temperatura ambiente. A esta solución de reacción se le adicionó lentamente en gotas trietilamina (0.47 mL, 3.4 mmol) durante 15 min, que luego se agitó, durante 20 h a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, la solución de reacción se concentró bajo presión reducida y se adicionó acetato de etilo. La mezcla se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 0.5 N. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se lavó con acetato de etilo y se secó, para dar el compuesto base (0.183 g, 67% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN(CD_3OD) δ 8.21(1H, s), 7.96(1H, s), 7.80(1H, d), 7.71(2H, d), 7.49(1H, d), 4.91(1H, m), 3.93(3H, s), 1.61(6H, d)

Masa (EI): 325 (M+1)

Preparación de referencia 36: Síntesis del éster metílico del ácido 2–(1H–indol–5–il)isonicotínico

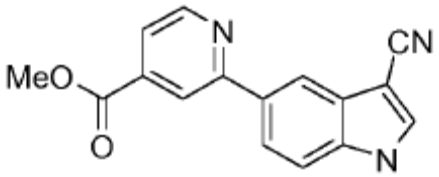


El éster metílico del ácido 2–cloroisonicotínico (1.22 g, 7.11 mmol), ácido 1H–indol–5–borónico (1.15 g, 7.13 mmol), solución de carbonato de sodio 2 M (10 mL, 20 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0.41 g, 0.35 mmol) se disolvieron en tolueno(140 mL), y se agitó, durante 12 h con reflujo. Después de la terminación de la reacción, se adicionó acetato de etilo (200 mL), y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía de columna, para dar el compuesto base (440 mg, 1.74 mmol, 25% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN ($CDCl_3$) δ 8.82(1H, dd), 8.36(2H, s), 8.24(1H, br), 7.95(1H, dd), 7.71(1H, dd), 7.51(1H, d), 7.27(1H, m), 6.66(1H, m), 4.00(3H, s)

Masa (EI) 253 (M^++1)

Preparación de referencia 37: Síntesis del éster metílico del ácido 2–(3–ciano–1H–indol–5–il)isonicotínico



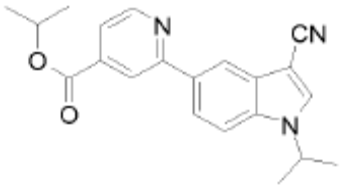
A diclorometano anhidro (35 mL) se adicionó cloruro de oxalilo (0.23 mL, 2.71 mmol). Se adicionó N,N–dimetilformamida (0.27 mL, 3.48 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó, durante 30 min a 0 □. A esta solución de reacción se le adicionó éster metílico del ácido 2–(1H–indol–5–il)isonicotínico (0.44 g, 1.74 mmol) obtenido en la preparación 36, que luego se agitó, durante 1 h a temperatura ambiente. El solvente se eliminó, se adicionaron tetrahidrofurano (40 mL) y solución acuosa de acetato de amonio al 20 % (30 mL), y la mezcla se calentó, durante 30 min mientras que se agita bajo reflujo. La solución de reacción se enfrió, se adicionó acetato de etilo, y se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó, para dar el éster metílico del ácido 2–(3–formil–1H–indol–5–il)isonicotínico. El anterior éster metílico del ácido 2–(3–formil–1H–indol–5–il)isonicotínico obtenido se disolvió en piridina (16 mL), se adicionó hidroxiamonio cloruro (134 mg, 1.93 mmol), y la mezcla se calentó, durante 2 h mientras que se agita bajo reflujo. Después de la terminación de la reacción, el solvente se concentró bajo presión reducida, se adicionó acetato de etilo al residuo, que luego se lava con solución acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se lavó con acetato de etilo y se secó, para dar el éster metílico del ácido 2–{3–[(E,Z)–hidroxiiminometil]–1H–indol–5–il}isonicotínico.

El anterior éster metílico del ácido 2–{3–[(E,Z)–hidroxiiminometil]–1H–indol–5–il}isonicotínico obtenido y di(imidazol–1–il)metantiona (0.8 g, 4.48 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (30 mL) y se agitaron, durante 2 h a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, se adicionó acetato de etilo a la solución de reacción, que luego se lava con solución acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se purificó por cromatografía de columna, para dar el compuesto base (0.36 g, 1.30 mmol, 76% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN ($CDCl_3$) δ 8.98(1H, br), 8.90(1H, d), 8.50(1H, s), 8.42(1H, s), 8.17(1H, dd), 7.83(2H, m), 7.62(1H, d), 4.07(3H, s)

Masa (EI) 278 (M^++1)

Preparación de referencia 38: Síntesis del isopropil éster del ácido 2–(3–ciano–1–isopropil–indol–5–il)isonicotínico

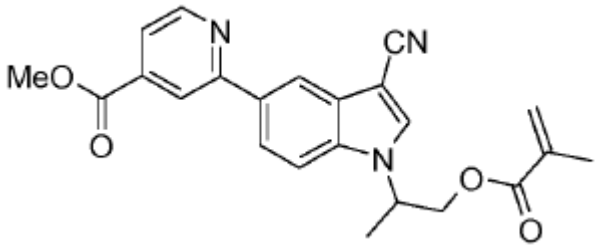


El éster metílico del ácido 2–(3–ciano–1H–indol–5–il)isonicotínico (13 mg, 0.047 mmol) obtenido en la preparación 37 se disolvió en N,N–dimetilformamida (0.5 mL). Se adicionó hidruro de sodio (3 mg, 0.068 mmol) a 0□, y se agitó, durante 10 min a temperatura ambiente. Se adicionó 2–Yodopropano (0.02 mL, 0.23 mmol), y se agitó, durante 2 h a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, la solución se concentró bajo presión reducida, se adicionó acetato de etilo (50 mL), y se lavó con solución acuosa de cloruro de amonio. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se purificó por cromatografía de columna, para dar el compuesto base (13 mg, 0.037 mmol, 80% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN ($CDCl_3$) δ 8.84(1H, d), 8.43(1H, d), 8.34(1H, m), 8.11(1H, dd), 7.79(1H, dd), 7.77(1H, s), 7.56(1H, d), 5.34(1H, m), 4.75(1H,m), 1.58(6H, d), 1.44(6H, d)

Masa (EI) 348 (M^++1)

Preparación de referencia 39: Síntesis del éster metílico del ácido 2–{3–ciano–1–[1–(metacrioxi)propan–2–il]–indol–5–il}isonicotínico

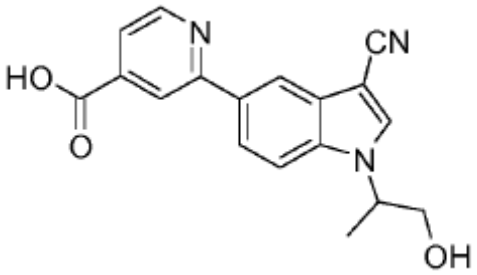


El éster metílico del ácido 2–(3–ciano–1H–indol–5–il)isonicotínico (250 mg, 0.90 mmol) obtenido en la preparación 37, 2–metilsulfoniloxipropil 2–metilprop–2–enoato (500 mg, 2.25 mmol) e hidruro de sodio (78 mg, 1.8 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que la preparación 5, para dar el compuesto base (140 mg, 0.34 mmol, 40% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN ($CDCl_3$) (1:1 mezcla) δ 8.86(2H, m), 8.44(2H, m), 8.38(2H, m), 8.14(2H, m), 7.78(2H, m), 7.77(1H, s), 7.64(1H, s), 7.58(1H, s), 7.56(1H, s), 6.05(1H, s), 5.93(1H, s), 5.59(1H, m), 5.52(1H, m), 5.35(1H, m), 4.97(1H, m), 4.45(1H, s), 4.43(1H, s), 4.38(1H, d), 4.35(1H, d), 4.03(6H, s), 1.88(3H, m), 1.82(3H, m), 1.70(2H, d), 1.34(2H, d)

Masa (EI) 404 (M^++1)

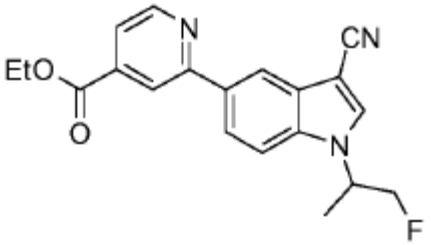
Preparación de referencia 40: Síntesis del ácido 2–[3–ciano–1–(hidroxipropan–2–il–indol–5–il)isonicotínico



A éster metílico del ácido 2–{3–ciano–1–[1–(metacriloxi)propan–2–il]–indol–5–il}isonicotínico (140 mg, 0.34 mmol) obtenido en la preparación 39 se le adicionaron tetrahidrofurano (5.0 mL), agua (5.0 mL) y metanol (5.0 mL), y se disolvieron. Se adicionó hidróxido de sodio (280 mg, 6.8 mmol) y se agitó, durante 1 h a temperatura ambiente. Se adicionó solución acuosa de ácido clorhídrico 1N, para dar un sólido que luego se filtró, para dar el compuesto base (96 mg, 0.29 mmol, 86% de rendimiento).

Masa (EI) 322 (M^++1)

Preparación de referencia 41: Síntesis del éster etílico del ácido 2–[3–ciano–1–(1–fluoropropan–2–il)–indol–5–il]isonicotínico

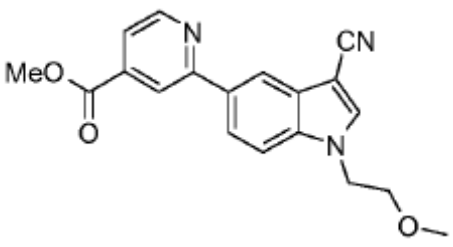


El ácido 2–[3–ciano–1–(hidroxipropan–2–il–indol–5–il)isonicotínico (96 mg, 0.29 mmol) obtenido en la preparación 40 se disolvió en N,N–dimetilformamida (6 mL), y carbonato de potasio (62 mg, 0.43 mmol) y bromoetano (0.07 mL, 0.86 mmol) se adicionaron a este. La solución se agitó, durante 12 h a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. Se adicionó solución saturada de cloruro de amonio (5 mL) y se adicionó acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía de columna, para dar éster etílico del ácido 2–[3–ciano–1–(hidroxipropan–2–il–indol–5–il)isonicotínico (70 mg, 0.20 mmol, 67% de rendimiento). Se adicionó a este diclorometano (4 mL), (dimetilamino)azufre trifluoruro(0.04mL, 0.30mmol) se adicionó, y la mezcla se agitó, durante 2 h a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, se adicionó acetato de etilo. La mezcla se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía de columna, para dar el compuesto base (39 mg, 0.11 mmol, 55% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN ($CDCl_3$) (1:1 mezcla) δ 8.84(2H, m), 8.43(2H, m), 8.36(2H, s), 8.14(1H, m), 8.12(1H, m), 7.79(2H, m), 7.71(1H, m), 7.49(1H, m), 5.09~4.28(6H, m), 4.47(4H, q), 1.70(3H, d), 1.46(6H, t), 1.38(3H, d)

Masa (EI) 352 (M^++1)

Preparación de referencia 42: Síntesis del éster metílico del ácido 2–[3–ciano–1–(2–metoxietil)–indol–5–il]isonicotínico

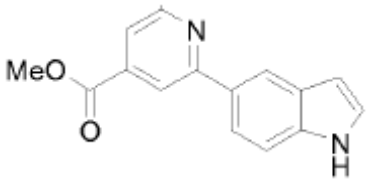


El éster metílico del ácido 2–(3–ciano–1H–indol–5–il)isonicotínico (65 mg, 0.023 mmol) obtenido en la preparación 37 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que la preparación 5, para dar el compuesto base (44 mg, 0.13 mmol, 57% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN ($CDCl_3$) δ 8.85(1H, dd), 8.43(1H, m), 8.37(1H, m), 8.12(1H, dd), 7.78(1H, dd), 7.75(1H, s), 7.52(1H, d), 4.35(2H, t), 4.02(3H, s), 3.74(2H, t), 3.35(3H, s)

Masa (EI) 336 (M^++1)

Preparación de referencia 43: Síntesis del éster metílico del ácido 2–(1H–indol–5–il)–6–metilisonicotínico

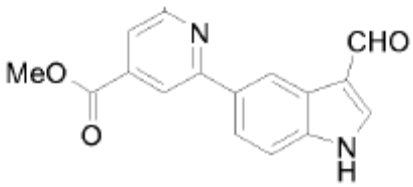


El éster metílico del ácido 2–cloro–6–metilisonicotínico (1 g, 5.38 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que la preparación 36, para dar el compuesto base (420 mg, 1.57 mmol, 29% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN ($CDCl_3$) δ 8.35(1H, m), 8.22(1H, br), 7.94(1H, dd), 7.59(1H, m), 7.48(2H, m), 6.65(1H, m), 3.98(3H, s), 2.70(3H, s)

Masa (EI) 267 (M^++1)

Preparación de referencia 44: Síntesis del éster metílico del ácido 2–(3–formil–1H–indol–5–il)–6–metilisonicotínico

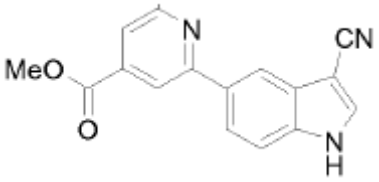


El éster metílico del ácido 2–(1H–indol–5–il)–6–metilisonicotínico (420 mg, 1.57 mmol) obtenido en la preparación 43 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que el del proceso (1) de la preparación 2, para dar el compuesto base (350 mg, 1.18 mmol, 75% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN ($CDCl_3$) δ 10.12(1H, s), 8.93(1H, s), 8.89(1H, br), 8.20(1H, d), 8.13(1H, dd), 7.89(1H, d), 7.65(1H, s), 7.53(1H, d), 4.00(3H, s), 2.71(3H, s)

Masa (EI) 295 (M^++1)

Preparación de referencia 45: Síntesis del éster metílico del ácido 2–(3–ciano–1H–indol–5–il)–6–metilisonicotínico

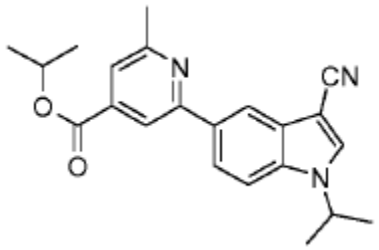


El éster metílico del ácido 2–(3–formil–1H–indol–5–il)–6–metilisonicotínico (350 mg, 1.18 mmol) obtenido en la preparación 44 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que el del proceso (2) de la preparación 2, para dar el éster metílico del ácido 2–{3–[(E,Z)–hidroxiiminometil]–1H–indol–5–il}–6–metilisonicotínico. Este compuesto se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que el del proceso (3) de la preparación 2, para dar el compuesto base (220 mg, 0.76 mmol, 64% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN (CD_3OD) δ 8.32(1H, s), 8.18(1H, s), 8.04(1H, s), 7.95(1H, d), 7.72(1H, s), 7.65(1H, d), 4.00(3H, s), 2.71(3H, s)

Masa (EI) 292 (M^++1)

Preparación de referencia 46: Síntesis del isopropil éster del ácido 2–(3–ciano–1–isopropil–indol–5–il)–6–metilisonicotínico

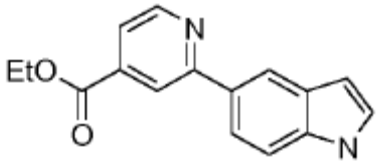


El éster metílico del ácido 2–(3–ciano–indol–5–il)–6–metilisonicotínico (100 mg, 0.34 mmol) obtenido en la preparación 45 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que la preparación 5, para dar el compuesto base (80 mg, 0.22 mmol, 64% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN ($CDCl_3$) δ 8.44(1H, d), 8.12(1H, s), 8.08(1H, dd), 7.75(1H, s), 7.64(1H, s), 7.53(1H, d), 5.32(1H, m), 4.60(1H, m), 2.82(3H, s), 1.60(6H, d), 1.37(6H, d)

Masa (EI) 362 (M^++1)

Preparación de referencia 47: Síntesis del éster etílico del ácido 2–(1H–indol–5–il)isonicotínico

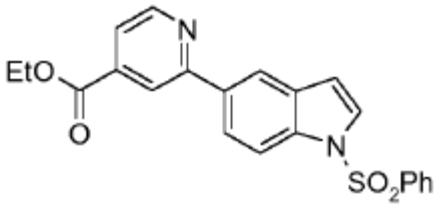


El éster etílico del ácido 2–Bromoisonicotínico (2 g, 8.66 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que la preparación 1, para dar el compuesto base (1.4 g, 5.25 mmol, 60% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN ($CDCl_3$) δ 8.81(1H, d), 8.35(3H, br), 7.94(1H, dd), 7.72(1H, dd), 7.49(1H, d), 7.25(1H, m), 6.65(1H, m), 4.45(2H, q), 1.44(3H, t)

Masa (EI) 267 (M^++1)

Preparación de referencia 48: Síntesis del éster etílico del ácido 2–[1–(fenilsulfonil)–indol–5–il]isonicotínico

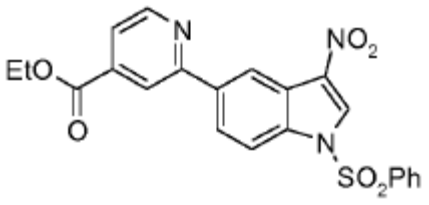


El éster etílico del ácido 2–(1H–indol–5–il)isonicotínico (1.4 g, 5.25 mmol) obtenido en la preparación 47 se disolvió en N,Ndimetilformamida (25 mL) y se enfrió a 0 h. Se adicionaron hidruro de sodio (460 mg, 10.5 mmol) y fenilsulfonilcloruro (0.8 mL, 6.3 mmol) y se agitó, durante 12 h a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, la solución de reacción se concentró bajo presión reducida, se adicionó acetato de etilo (100 mL), y se lavó con solución acuosa de cloruro de amonio. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, se secó bajo presión reducida y se purificó por cromatografía de columna, para dar el compuesto base (1.2 g, 2.95 mmol, 56% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN ($CDCl_3$) δ 8.81(1H, dd), 8.29(1H, m), 8.22(1H, m), 8.11(1H, d), 8.02(1H, dd), 7.89(2H, m), 7.76(1H, dd), 7.61(1H, d), 7.54(1H, m), 7.44(2H, t), 6.76(1H, d), 4.45(2H, q), 1.44(3H, t)

Masa (EI)407(M^++1)

Preparación de referencia 49: Síntesis del éster etílico del ácido 2–[3–nitro–1–(fenilsulfonil)–indol–5–il]isonicotínico

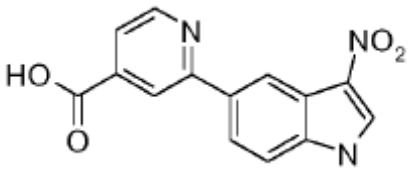


El éster etílico del ácido 2–[1–(fenilsulfonil)–indol–5–il]isonicotínico (300 mg, 0.73 mmol) obtenido en la preparación 48 se disolvió en anhídrido acético (4 mL) y se adicionó lentamente a este ácido nítrico (90%, fumante rojo, 0.1 mL, 2.2 mmol). La mezcla se agitó, durante 12 h a temperatura ambiente y se vertió en agua helada (100 mL). Se adicionó acetato de etilo (100 mL) para separar la capa orgánica que luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido resultante se filtró, para dar el compuesto base (330 mg, 0.72 mmol, 99% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN ($CDCl_3$) δ 9.12(1H, d), 8.76(1H, d), 8.67(1H, s), 8.57(1H, d), 8.26(1H, d), 8.22(1H, dd), 8.11(1H, m), 8.05(2H, m), 7.71(1H, t), 7.60(2H, t), 4.55(2H, t), 1.49(3H, t)

Masa (EI) 452 (M^++1)

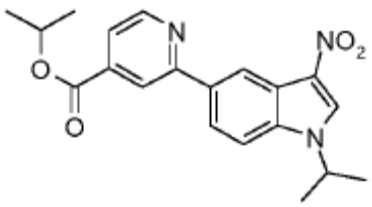
Preparación de referencia 50: Síntesis del ácido 2–(3–nitro–1H–indol–5–il)isonicotínico



El éster etílico del ácido 2–[3–Nitro–1–(fenilsulfonil)–1H–indol–5–il]isonicotínico (330 mg, 0.72 mmol) obtenido en la preparación 49 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que la preparación 40, para dar el compuesto base (200 mg, 0.7 mmol, 97% de rendimiento).

Masa (EI) 284 (M^++1)

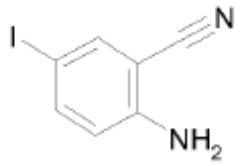
Preparación de referencia 51: Síntesis del isopropil éster del ácido 2–(1–isopropil–3–nitro–indol–5–il)isonicotínico



El ácido 2–(3–Nitro–1H–indol–5–il)isonicotínico (200 mg, 0.7 mmol) obtenido en la preparación 50, se disolvió en acetonitrilo (5 mL). Se adicionaron carbonato de cesio (450 mg, 1.4 mmol) y 2–yodopropano (0.7 mL, 7 mmol), y se agitó a reflujo, durante 2 h a 80□. Después de la terminación de la reacción, la solución de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía de columna, para dar el compuesto base (200 mg, 0.54 mmol, 80% de rendimiento).

Masa (EI) 368 (M^++1)

Preparación 52: Síntesis del 2–amino–5–yodo–benzonitrilo

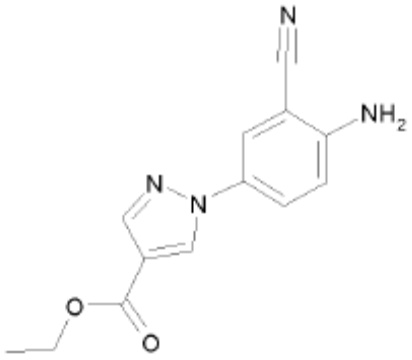


2–Amino–benzonitrilo (10 g, 0.085 mol) y yoduro de amonio (13.5 g, 0.094 mol) se disolvieron en ácido acético (200 mL). Se adicionó lentamente solución acuosa al 30 % de peróxido de hidrógeno (5.3mL, 0.094mL) a temperatura ambiente y se agitó, durante 12 h. Después de la terminación de la reacción, la solución de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se trató con solución acuosa de tiosulfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El sólido obtenido utilizando diclorometano (10 mL) y hexano (200 mL) se filtró y se secó con gas de nitrógeno, para dar el compuesto base (10 g, rendimiento 48%).

RMN: ^{1}H–RMN ($CDCl_3$) δ 7.64(1H, d), 7.56(1H, dd), 6.35(1H, d), 4.44(2H, br s)

Masa (EI) 245 (M^++1)

Preparación 53: Síntesis del éster etílico del ácido 1–(4–amino–3–ciano–fenil)–pirazol–4–carboxílico

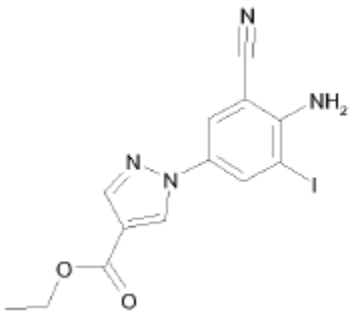


El 2–Amino–5–yodo–benzonitrilo (5 g, 20 mmol) obtenido en la preparación 52 se disolvió en tolueno (40 mL). A temperatura ambiente, se adicionaron éster etílico del ácido 1H–pirazol–4–carboxílico (2.3g, 16.7mmol), yoduro de cobre (0.323 g, 1.7 mmol), carbonato de potasio (4.9 g, 36 mmol) y N,N–dimetil–etano–1,2–diamina (0.37 mL, 3.4 mmol) y se sometió a reflujo durante 24 h. La solución se filtró a través de celite utilizando acetato de etilo, y el solvente se separó por destilación. El sólido obtenido utilizando diclorometano y metanol se filtró y se secó con gas de nitrógeno, para dar el compuesto base (2.95 g, rendimiento 56%).

RMN: ^{1}H–RMN ($CDCl_3$) δ 8.25(1H, s), 8.05(1H, s), 7.72(1H, d), 7.71–7.57(2H, m), 6.84(1H, d), 4.55(2H, br s), 4.35–4.30(2H, q), 1.37(3H, t)

Masa (EI) 257 (M^++1)

Preparación 54: Síntesis del éster etílico del ácido 1–(4–amino–3–ciano–5–yodo–fenil)–pirazol–4–carboxílico



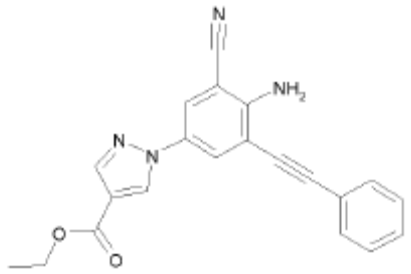
El éster etílico del ácido 1–(4–Amino–3–ciano–fenil)–pirazol–3–carboxílico (2.1 g, 8.2 mmol) obtenido en la preparación 53, yodo (3.1 g, 12.3 mmol) y nitrato de plata (2.55 g, 8.2 mmol) se adicionaron a etanol (50 mL) y se hicieron

reaccionar, durante 12 h a temperatura ambiente. Después de la reacción, la solución se filtró a través de celite utilizando etanol. Después de la filtración, se adicionó tiosulfato de sodio (20 mL), y se adicionó acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Todo el solvente se eliminó. El sólido se obtuvo utilizando hexano y diclorometano, se filtró y se secó con gas de nitrógeno, para dar el compuesto base (1.5 g, 49% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN ($CDCl_3$) δ 8.29 (1H, s), 8.26(1H, d), 8.10(1H, s), 7.78(1H, d), 5.05(2H, br s), 4.41–4.35(2H, q), 1.42(3H, t)

Masa (EI) 383 (M^++1)

Preparación 55: Síntesis del éster etílico del ácido 1–(4–amino–3–ciano–5–fenilethinyl)–pirazol–4–carboxílico

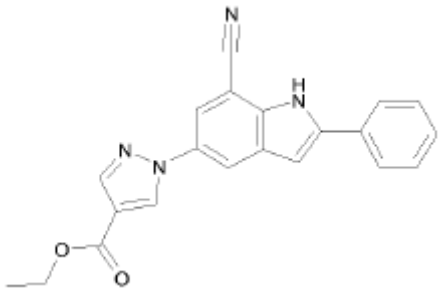


El éster etílico del ácido 1–(4–Amino–3–ciano–5–yodo–fenil)–pirazol–4–carboxílico (0.038 g, 0.1 mmol) obtenido en la preparación 54, diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0.035 g, 0.05 mmol), yoduro de cobre (2 mg, 0.01 mmol), etinil–benceno (0.055 mL, 0.5 mmol) y trietilamina (0.07 mL, 0.5 mmol) se adicionaron a tetrahidrofurano (5 mL), y se hicieron reaccionar, durante 3 h a temperatura ambiente. Después de la reacción, la solución se filtró a través de celite utilizando acetato de etilo. Después de la filtración, se adicionó solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (10 mL), y acetato de etilo (10 mL) se adicionó. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se purificó por cromatografía de columna, para dar el compuesto base (0.03 g, rendimiento 82%).

RMN: ^{1}H–RMN ($CDCl_3$) δ 8.29(1H, s), 8.26(1H, d), 8.10(1H, s), 7.78(1H, d), 5.05(2H, br s), 4.41–4.35(2H, q), 1.42(3H, t)

Masa (EI)357 (M^++1)

Preparación 56: Síntesis del éster etílico del ácido 1–(7–ciano–2–fenil–1H–indol–5–il)–pirazol–4–carboxílico

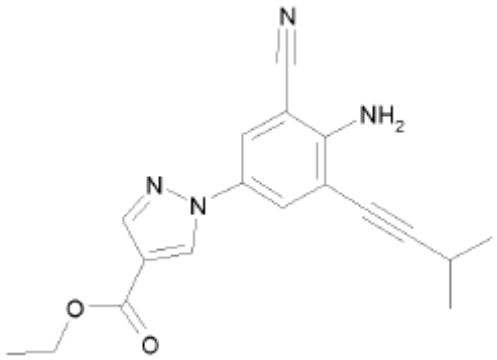


El éster etílico del ácido 1–(4–Amino–3–ciano–5–feniletinil)–pirazol–4–carboxílico (0.03 g, 0.084 mmol) obtenido en la preparación 55 se disolvió en 1–metil–2–pirrolidona (NMP) (3 mL). A temperatura ambiente, se adicionó t–butóxido de potasio (0.014 g, 0.13 mmol) y se agitó, durante 1 h. Después de reacción, acetato de etilo (20 mL) se adicionó y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se purificó por cromatografía de columna, para dar el compuesto base (0.02 g, 67% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN ($CDCl_3$) δ 9.60(1H, d), 8.41(1H, s), 8.11(1H, s), 8.10(1H, s), 7.85(1H, s), 7.71–7.41(5H, m), 6.94(1H, d), 4.36–4.32(2H, q), 1.38(3H, t)

Masa (EI) 357 (M^++1)

Preparación 57: Síntesis del éster etílico del ácido 1–[4–amino–3–ciano–5–(3–metil–1–butinyl)–fenil]–pirazol–4–carboxílico

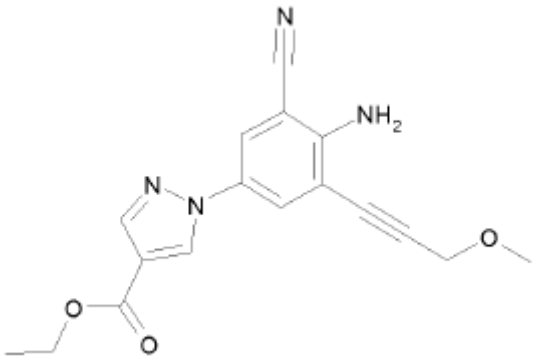


El éster etílico del ácido 1–(4–amino–3–ciano–5–yodo–fenil)–pirazol–4–carboxílico (0.1 g, 0.27 mmol) obtenido en la preparación 54 y 3–metil–1–butino (0.057 mL, 0.23 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que la preparación 55, para dar el compuesto base (0.06 g, 69% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN ($CDCl_3$) δ 8.25(1H, s), 8.05(1H, s), 7.75(1H, d), 7.66(1H, d), 5.02(2H, br s), 4.34–4.30(2H, q), 2.87–2.84(1H, m), 1.36(3H, t), 1.31(6H, d)

Masa (EI) 323 (M^++1)

Preparación 58: Síntesis del éster etílico del ácido 1–[4–amino–3–ciano–5–(3–metoxi–1–propinil)–fenil]–pirazol–4–carboxílico

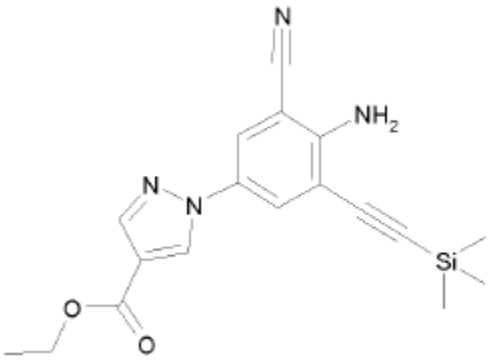


El éster etílico del ácido 1–(4–Amino–3–ciano–5–yodo–fenil)–pirazol–4–carboxílico (0.2 g, 0.54 mmol) obtenido en la preparación 54 y 3–metoxi–propino (0.068 mL, 0.81 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que la preparación 55, para dar el compuesto base (0.16 g, 91% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN ($CDCl_3$) δ 8.24(1H, s), 8.02(1H, s), 7.78(1H, d), 7.69(1H, d), 4.36(2H, s), 4.32–4.28(2H, q), 3.44(3H, s), 3.37(2H, s), 1.33(3H, t)

Masa (EI) 325 (M^++1)

Preparación 59: Síntesis del éster etílico del ácido 1–(4–amino–3–ciano–5–trimetilsilaniletinil–fenil)–pirazol–4–carboxílico

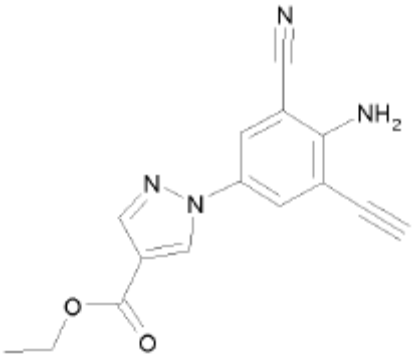


El éster etílico del ácido 1–(4–amino–3–ciano–5–yodo–fenil)–pirazol–4–carboxílico (0.1 g, 0.27 mmol) obtenido en la preparación 54 y etinil–trimetil–silano (0.057 mL, 0.41 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que la preparación 55, para dar el compuesto base (0.16 g, 91% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN ($CDCl_3$) δ 8.25(1H, s), 8.05(1H, s), 7.81(1H, d), 7.71(1H, d), 5.09(2H, br s), 4.34–4.30(2H, q), 1.36(3H, t), 0.27(9H, s)

Masa (EI) 353 (M^++1)

Preparación 60: Síntesis del éster etílico del ácido 1–(4–amino–3–ciano–5–etinil–fenil)–pirazol–4–carboxílico

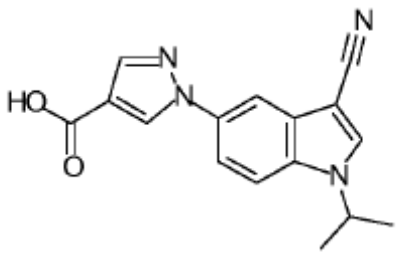


El éster etílico del ácido 1–(4–Amino–3–ciano–5–trimetilsilaniletinil–fenil)–pirazol–4–carboxílico (0.06 g, 0.18 mmol) obtenido en la preparación 59 se disolvió en metanol (10 mL). Se adicionó carbonato de potasio (2.5 mg, 0.018 mmol) a temperatura ambiente y se agitó, durante 3 h. El sólido resultante se lavó con agua, se filtró y se secó con gas de nitrógeno, para dar el compuesto base (40 mg, 81% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN ($CDCl_3$) δ 8.25(1H, s), 8.06(1H, s), 7.84(1H, d), 7.75(1H, d), 5.12(2H, br s), 4.34–4.30(2H, q), 3.56(1H, s), 1.37(3H, t)

Masa (EI) 281(M^++1)

Ejemplo 1: Síntesis del ácido 1–(3–ciano–1–isopropil–indol–5–il)pirazol–4–carboxílico



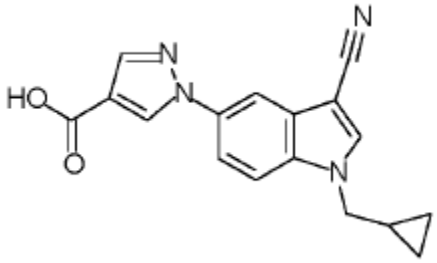
El éster etílico del ácido 1–(3–ciano–1–isopropil–indol–5–il)pirazol–4–carboxílico (13.87 g, 43.03 mmol) obtenido en la preparación 3 se adicionó a tetrahidrofurano (140 mL), metanol (140 mL) y solución de hidróxido de sodio 6N (70 mL), los cuales entonces se hicieron reaccionar, durante 1 h a temperatura ambiente. Después de la reacción, el solvente

orgánico se eliminó bajo presión reducida, y la capa acuosa remanente se lavó con acetato de etilo. Se adicionó ácido clorhídrico concentrado, para acidificar la solución acuosa a pH 1. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua destilada y se secó, para dar el compuesto base (12.09 g, 41.08 mmol, 95% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN (DMSO–d_6) δ 12.55(1H, br), 9.10(1H, s), 8.53(1H, s), 8.16(1H, d), 8.06(1H, s), 7.90(1H, dd), 7.86(1H, d), 4.92–4.86(1H, m), 1.48(6H, d)

Masa (EI) 295 (M^++1)

Ejemplo 2: Síntesis del ácido 1–[3–ciano–1–(ciclopropilmetil)indol–5–il]pirazol–4–carboxílico

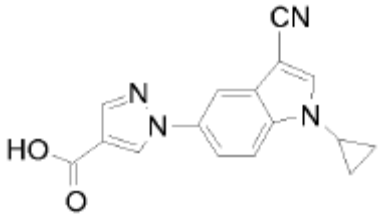


El éster etílico del ácido 1–(3–ciano–1H–indol–5–il)pirazol–4–carboxílico (94.3 mg, 0.36 mmol) obtenido en la preparación 2 se disolvió en N,N–dimetilformamida (3.3 mL). Se adicionó hidruro de sodio (55%, 22 mg, 0.50 mmol) a 0°C y se agitó, durante 10 min a temperatura ambiente. Se adicionó bromometilciclopropano (0.04 mL, 0.41 mmol) y se agitó, durante 15 h a temperatura ambiente. Se adicionó solución de hidróxido de sodio 6N (2 mL) a la solución, que luego se hace reaccionar, durante 1 h a temperatura ambiente. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de columna, para dar el compuesto base (23.1 mg, 0.075 mmol, 22% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN (DMSO–d_6) δ 9.05(1H, s), 8.40(1H, s), 8.11(1H, d), 8.01(1H, s), 7.85(1H, dd), 7.82(1H, d), 4.10(2H, d), 1.26–1.22(1H, m), 0.50–0.46(2H, m), 0.39–0.35(2H, m)

Masa (EI) 307 (M^++1)

Ejemplo 3: Síntesis del ácido 1–[3–ciano–1–ciclopropil–indol–5–il]pirazol–4–carboxílico

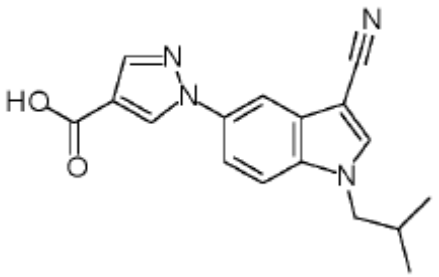


El éster etílico del ácido 1–(3–ciano–1–ciclopropil–indol–5–il)pirazol–4–carboxílico (120 mg, 0.37 mmol) obtenido en la preparación 4 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento como el Ejemplo 1, para dar el compuesto base (95 mg, 88% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN(DMSO–d_6) δ 12.56(1H, b), 9.13(1H, s), 8.40(1H, s), 8.18(1H, d), 8.08(1H, s), 7.97(1H, dd), 7.74(1H d), 3.68–3.63(1H, m), 1.15–1.11(2H, m), 1.10–1.08(2H, m)

Masa (EI) 293 (M^++1)

Ejemplo 4: Síntesis del ácido 1–(3–ciano–1–isobutil–indol–5–il)pirazol–4–carboxílico

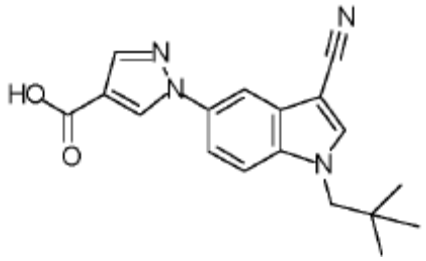


El éster etílico del ácido 1–(3–ciano–1H–indol–5–il)pirazol–4–carboxílico (92.3 mg, 0.33 mmol) obtenido en la preparación 2, hidruro de sodio (55%, 22.0 mg, 0.50 mmol) y 1–bromo–2–metilpropano (0.04 mL, 0.37 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 2, para dar el compuesto base (25.5 mg, 0.083 mmol, 25% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN (DMSO–d_6) δ 9.08(1H, s), 8.37(1H, s), 8.15(1H, d), 8.05(1H, s), 7.88(1H, dd), 7.85(1H, d), 4.10(2H, s), 2.18–2.12(1H, m), 0.83(6H, d)

Masa (EI) 309 (M^++1)

Ejemplo 5: Síntesis del ácido 1–[3–ciano–1–(2,2–dimetilpropil)indol–5–il]pirazol–4–carboxílico

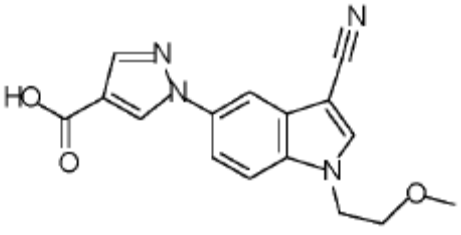


El éster etílico del ácido 1–(3–ciano–1H–indol–5–il)pirazol–4–carboxílico (79.5 mg, 0.28 mmol) obtenido en la preparación 2, hidruro de sodio (55%, 20.0 mg, 0.46 mmol) y 1–bromo–2,2–dimetilpropano (0.04 mL, 0.32 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 2, para dar el compuesto base (25.5 mg, 0.079 mmol, 28% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN (DMSO–d_6) δ 9.09(1H, s), 8.31(1H, s), 8.14(1H, s), 8.05(1H, s), 7.91–7.86(2H, m), 4.11(2H, s), 0.92(9H, s)

Masa (EI) 323 (M^++1)

Ejemplo 6: Síntesis del ácido 1–[3–ciano–1–(2–metoxietil)indol–5–il]pirazol–4–carboxílico

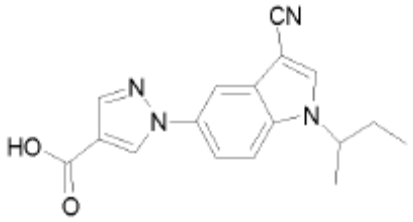


El éster etílico del ácido 1–(3–ciano–1H–indol–5–il)pirazol–4–carboxílico (96.7 mg, 0.34 mmol) obtenido en la preparación 2, hidruro de sodio (55%, 22.6 mg, 0.52 mmol) y 2–bromoetilmetileter (0.05 mL, 0.53 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 2, para dar el compuesto base (48.0 mg, 0.155 mmol, 45% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN(DMSO–d_6) δ 9.09(1H, s), 8.37(1H, s), 8.18(1H, d), 8.08(1H, s), 7.93(1H, dd), 7.87(1H, d), 4.49(2H, t), 3.72(2H, t), 3.24(3H, s)

Masa (EI) 311 (M^++1)

Ejemplo 7: Síntesis del ácido 1–(3–ciano–1–sec–butil–indol–5–il)–pirazol–4–carboxílico

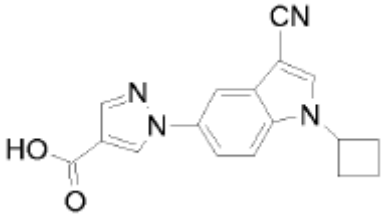


El éster etílico del ácido 1–(3–ciano–1–sec–butil–indol–5–il)–pirazol–4–carboxílico (102 mg, 0.3 mmol) obtenido en la preparación 5 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 1, para dar el compuesto base (75 mg, 80% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN (CD_3OD) δ 8.76(1H, s), 8.25(1H, s), 8.11(1H, s), 8.08(1H, s), 7.80(2H, s), 4.66(1H, m), 2.01(2H, m), 1.61(3H, d), 0.91(3H, t)

Masa (EI): 309 (M+1)

Ejemplo 8: Síntesis del ácido 1–[3–ciano–1–ciclobutil–indol–5–il]pirazol–4–carboxílico

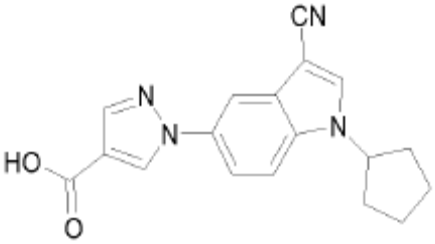


El éster etílico del ácido 1–(3–ciano–1–ciclobutil–indol–5–il)pirazol–4–carboxílico (23 mg, 0.07 mmol) obtenido en la preparación 6 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 1, para dar el compuesto base (10 mg, 48% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN (MeOD–d_4) δ 8.76(1H, d), 8.21(1H, s), 8.12–8.07(2H, m), 7.81–7.72(2H, m), 4.18(1H, d), 2.67–2.52(1H, m), 1.42–1.26(3H, m), 0.71–0.67(1H, m), 0.52–0.48(1H, m)

Masa (EI) 307 (M^++1)

Ejemplo 9: Síntesis del ácido 1–(3–ciano–1–ciclopentil–indol–5–il)–pirazol–4–carboxílico

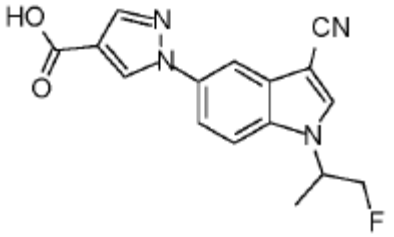


El éster etílico del ácido 1–(3–ciano–1–ciclopentil–indol–5–il)–pirazol–4–carboxílico (91 mg, 0.3 mmol) obtenido en la preparación 7 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 1, para dar el compuesto base (68 mg, 81 % de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN(CD_3OD) δ 8.76(1H, s), 8.23(1H, s), 8.11(1H, s), 8.06(1H, s), 7.79(2H, s), 4.99(1H, m), 2.34(2H, m), 2.00(4H, m), 1.86(2H, m)

Masa (EI): 321 (M+1)

Ejemplo 10: Síntesis del ácido 1–[3–ciano–1–(1–fluoropropan–2–il)–indol–5–il]–pirazol–4–carboxílico

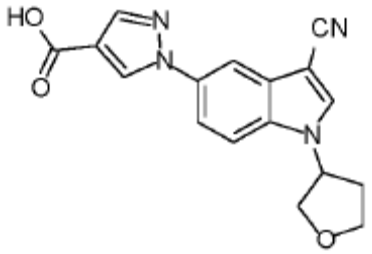


El éster etílico del ácido 1–[3–ciano–1–(1–fluoropropan–2–il)–indol–5–il]–pirazol–4–carboxílico (56 mg, 0.16 mmol) obtenido en la preparación 10 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 1, para dar el compuesto base (48 mg, 0.15 mmol, 93% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN(DMSO–d_6) (1:1 mezcla) δ 9.11(2H, s), 8.58(1H, s), 8.36(1H, s), 8.19(1H, s), 8.18(1H, s), 8.07(2H, s), 7.91(4H, m), 5.20~4.50(6H, m), 1.55(3H, d), 1.35(3H, m)

Masa (EI) 313 (M^++1)

Ejemplo 11: Síntesis del ácido 1–[3–ciano–1–(tetrahidrofurano–3–il)–indol–5–il]–pirazol–4–carboxílico

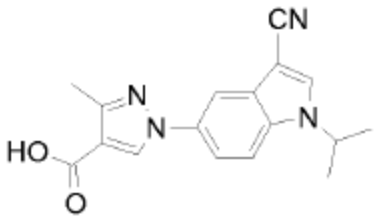


El éster etílico del ácido 1–[3–ciano–1–(tetrahidrofurano–3–il)–indol–5–il]–pirazol–4–carboxílico (150 mg, 0.53 mmol) obtenido en la preparación 11 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 1, para dar el compuesto base (100 mg, 0.31 mmol, 72% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN(DMSO–d_6)δ 9.15(1H, s), 8.42(1H, s), 8.20(1H, s), 8.09(1H, s), 7.94(2H, m), 5.40(1H, m), 4.11(1H, q), 3.97(2H, d), 3.85(1H, q), 2.60(1H, m), 2.09(1H, m)

Masa (EI) 323 (M^++1)

Ejemplo de referencia 12: Síntesis del ácido 1–[3–ciano–1–isopropil–indol–5–il]–3–metil–pirazol–4–carboxílico

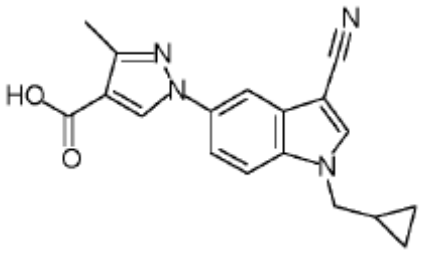


El éster etílico del ácido 1–(3–ciano–1–isopropil–indol–5–il)–3–metil–pirazol–4–carboxílico (150 mg, 0.45 mmol) obtenido en la preparación 14 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 1, para dar el compuesto base (122 mg, 88% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN(DMSO–d_6) δ 9.04(1H, s), 8.53(1H, s), 8.13(1H, s), 7.87(2H, dd), 4.92–4.89(1H, m), 2.46(3H, s), 1.50(6H, d)

Masa (EI) 309 (M^++1)

Ejemplo de referencia 13: Síntesis del ácido 1–[3–ciano–1–(ciclopropilmetil)indol–5–il]–3–metil–pirazol–4–carboxílico

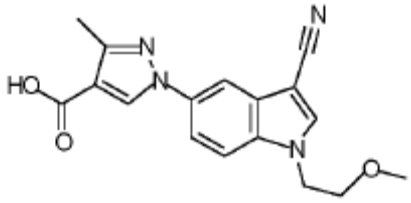


El éster etílico del ácido 1–(3–ciano–1H–indol–5–il)–3–metil–pirazol–4–carboxílico (85.6 mg, 0.29 mmol) obtenido en la preparación 13, hidruro de sodio (55%, 20 mg, 0.46 mmol) y bromometilciclopropano (0.04 mL, 0.41 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 2, para dar el compuesto base (30.4 mg, 0.095 mmol, 33% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN(DMSO–d_6) δ 9.01(1H, s), 8.47(1H, s), 8.15(1H, d), 7.91(1H, dd), 7.88(1H, d), 4.18(2H, d), 2.47(3H, s), 1.36–1.30(1H, m), 0.59–0.55(2H, m), 0.48–0.44(2H, m)

Masa (EI) 321 (M^++1)

Ejemplo de referencia 14: Síntesis del ácido 1–[3–ciano–1–(2–metoxietil)indol–5–il]–3–metil–pirazol–4–carboxílico

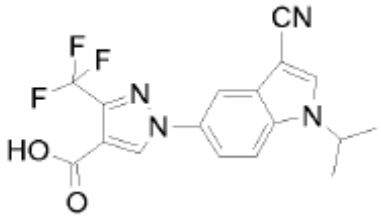


El éster etílico del ácido 1–(3–ciano–1H–indol–5–il)–3–metil–pirazol–4–carboxílico (88.8 mg, 0.30 mmol) obtenido en la preparación 13, hidruro de sodio (55%, 20 mg, 0.46 mmol) y 2–bromoetilmetileter (0.04 mL, 0.43 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 2, para dar el compuesto base (63.9 mg, 0.197 mmol, 65% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN(DMSO–d_6) δ 9.01(1H, s), 8.35(1H, s), 8.14(1H, d), 7.90(1H, dd), 7.84(1H, d), 4.48(2H, t), 3.71(2H, t), 3.24(3H, s), 2.47(3H, s)

Masa (EI) 325(M^++1)

Ejemplo de referencia 15: Síntesis del ácido 1–[3–ciano–1–isopropil–indol–5–il]–3–(trifluorometil)pirazol–4–carboxílico

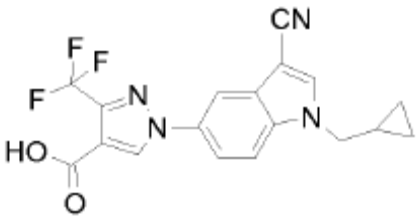


El éster etílico del ácido 1–(3–ciano–1–isopropil–indol–5–il)–3–(trifluorometil)pirazol–4–carboxílico (130 mg, 0.33 mmol) obtenido en la preparación 19 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 1, para dar el compuesto base (100 mg, 84% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN(DMSO–d_6) δ 9.34(1H, s), 8.60(1H, s), 8.24(1H, s), 7.94(2H, dd), 4.95–4.92(1H, m), 1.51(6H, d)

Masa (EI) 363 (M^++1)

Ejemplo de referencia 16: Síntesis del ácido 1–[3–ciano–1–(ciclopropilmetil)indol–5–il]–3–(trifluorometil)pirazol–4–carboxílico

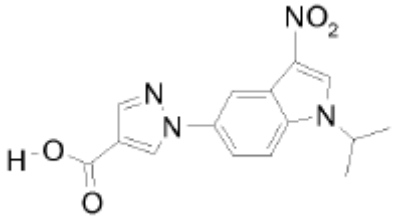


El éster etílico del ácido 1–[3–ciano–1–(ciclopropilmetil)indol–5–il]–3–(trifluorometil)pirazol–4–carboxílico (130 mg, 0.33 mmol) obtenido en la preparación 20 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 1, para dar el compuesto base (91 mg, 90% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN (DMSO–d_6) δ 9.34(1H, s), 8.51(1H, s), 8.24(1H, s), 7.92(2H, dd), 4.19(2H, d), 1.32–1.23(1H, m), 0.56(2H, d), 0.45(2H, d)

Masa (EI) 375 (M^++1)

Ejemplo 17: Síntesis del ácido 1–(1–isopropil–3–nitro–indol–5–il)pirazol–4–carboxílico

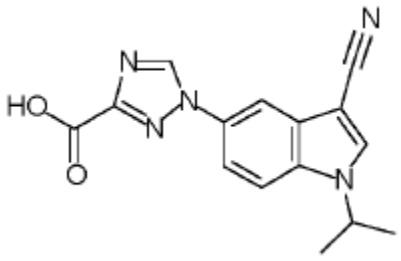


El éster etílico del ácido 1–(1–Isopropil–3–nitro–indol–5–il)pirazol–4–carboxílico (60.8 mg, 0.178 mmol) obtenido en la preparación 22, tetrahidrofurano (2 mL), metanol (2 mL) y solución de hidróxido de sodio 6N (1 mL) se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 1, para dar el compuesto base (35.8 mg, 0.114 mmol, 56% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN (DMSO–d_6) δ 9.05(1H, s), 8.89(1H, s), 8.55(1H, m), 8.08(1H, s), 7.95(1H, d), 7.95(1H, s), 4.99–4.92(1H, m), 1.53(6H, d)

Masa (EI) 315 (M^++1)

Ejemplo de referencia 18: Síntesis del ácido 1–(3–ciano–1–isopropil–indol–5–il)–1,2,4–triazol–3–carboxílico

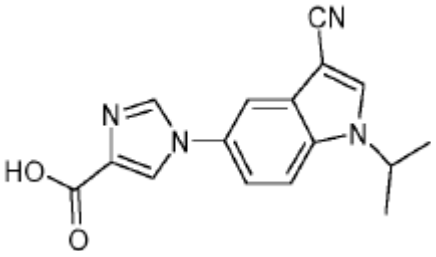


El éster metílico del ácido 1–(3–ciano–1–isopropil–indol–5–il)–1,2,4–triazol–3–carboxílico obtenido en la preparación 25, tetrahidrofurano (2 mL), metanol (2 mL) y solución de hidróxido de sodio 6N (1 mL) se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 1, para dar el compuesto base (40.0 mg, 0.135 mmol, 46% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN (DMSO–d_6) δ 9.44(1H, s), 8.59(1H, s), 8.16(1H, d), 7.95(1H, d,), 7.84(1H, dd), 4.93–4.90(1H, m), 1.49(6H, d)

Masa (EI) 296 (M^++1)

Ejemplo de referencia 19: Síntesis del ácido 1–(3–ciano–1–isopropil–indol–5–il)imidazol–4–carboxílico

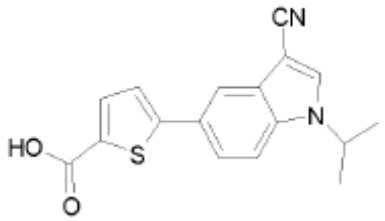


El éster etílico del ácido 1–(3–ciano–1–isopropil–indol–5–il)imidazol–4–carboxílico (86 mg, 0.26 mmol) obtenido en la preparación 30, se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 1, para dar el compuesto base (45 mg, 57% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN (CD_3OD) δ 9.06(1H, s), 8.53(1H, s), 8.35(1H, s), 8.05(1H, d), 7.92(1H, d), 7.67(1H, d), 4.96(1H, m), 1.63(6H, d)

Masa (EI): 295 (M+1)

Ejemplo de referencia 20: Síntesis del ácido 5–(3–ciano–1–isopropil–indol–5–il)–tiofeno–2–carboxílico

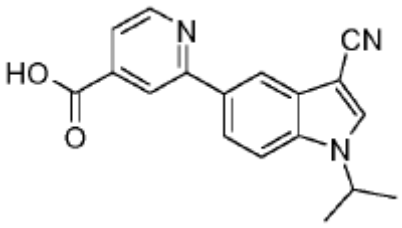


El éster metílico del ácido 5–(3–ciano–1–isopropil–indol–5–il)–tiofeno–2–carboxílico (183 mg, 0.56 mmol) obtenido en la preparación 35 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 1, para dar el compuesto base (130 mg, 74% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN (CD_3OD) δ 8.20(1H, s), 7.96(1H, s), 7.78(1H, d), 7.71(2H, s), 7.48(1H, d), 4.91(1H, m), 1.61(6H, d)

Masa (EI): 311(M+1)

Ejemplo de referencia 21: Síntesis del ácido 2–(3–ciano–1–isopropil–indol–5–il)isonicotínico

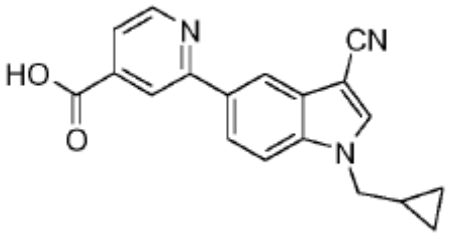


El isopropil éster del ácido 2–(3–ciano–1–isopropil–indol–5–il)isonicotínico (13 mg, 0.037 mmol) obtenido en la preparación 38 se adicionó a tetrahidrofurano (1.0 mL), metanol (1.0 mL) y solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (1 mL), los cuales entonces se hicieron reaccionar, durante 1 h a temperatura ambiente. Después de la reacción, se adicionó solución acuosa saturada de cloruro de amonio (3 mL), y se adicionó acetato de etilo (10 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía de columna, para dar el compuesto base (6 mg, 0.02 mmol, 54% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN(CD_3OD) δ 8.78(1H, d), 8.42(1H, s), 8.35(1H, s), 8.23(1H, s), 8.04(1H, d), 7.85(1H, d), 7.79(1H, d), 4.95(1H, m), 1.62(6H, d)

Masa (EI) 306 (M^++1)

Ejemplo de referencia 22: Síntesis del ácido 2–[3–ciano–1–(ciclopropilmetil)–indol–5–il]isonicotínico

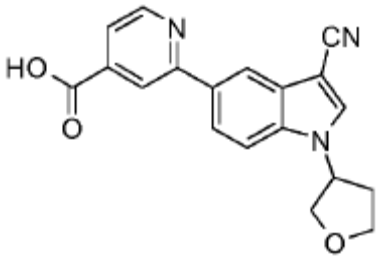


El éster metílico del ácido 2–(3–ciano–indol–5–il)isonicotínico (100 mg, 0.36 mmol) obtenido en la preparación 37 se disolvió en N,N–dimetilformamida (3.5mL). Se adicionó hidruro de sodio (23 mg, 0.54 mmol) a 0 □ y se agitó, durante 10 min a temperatura ambiente. Se adicionó bromometil(ciclopropano) (0.05 mL, 0.54 mmol) y se agitó, durante 2 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, a la cual se le adicionó agua destilada. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, para dar el compuesto base (25 mg, 0.078 mmol, 22% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN(DMSO–d_6) δ 8.87(1H, d), 8.46(1H, s), 8.43(1H, d), 8.40(1H, s), 8.14(1H, dd), 7.88(1H, d), 7.77(1H, dd), 4.20(2H, d), 1.25(1H, m), 0.57(2H, m), 0.47(2H, m)

Masa (EI) 318 (M^++1)

Ejemplo de referencia 23: Síntesis del ácido 2–[3–ciano–1–(tetrahidrofurano–3–il)–indol–5–il]isonicotínico

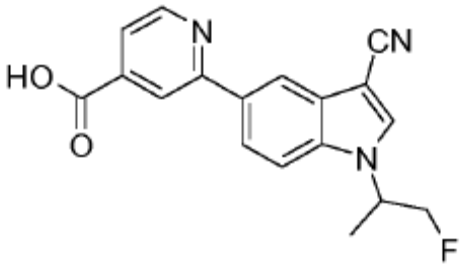


El éster metílico del ácido 2–(3–ciano–indol–5–il)isonicotínico (150 mg, 0.54 mmol) obtenido en la preparación 37 se disolvió en N,N–dimetilformamida (5.4 mL). Se adicionó hidruro de sodio (35 mg, 0.81 mmol) a 0□ y se agitó, durante 10 min a temperatura ambiente. Se adicionó tetrahidrofurano –3–il–metanosulfonato (180 mg, 1.08 mmol) y se agitó a reflujo, durante 16 h a 50°C. Después de la terminación de la reacción, la solución se concentró bajo presión reducida, se adicionó acetato de etilo (50 mL), y la mezcla se lavó con solución acuosa de cloruro de amonio. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, para dar el éster metílico del ácido 2–[3–ciano–1–(tetrahidrofurano–3–il)–indol–5–il]isonicotínico. A este compuesto se le adicionaron tetrahidrofurano (8 mL), metanol (8 mL) y solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (8 mL), y la mezcla se agitó, durante 1 h a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, se adicionó solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 mL), y se adicionó acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía de columna, para dar el compuesto base (53 mg, 0.16 mmol, 30% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN (DMSO–d_6) δ 8.87(1H, d), 8.42(1H, s), 8.33(2H, s), 8.16(1H, d), 7.91(1H, d), 7.77(1H, d), 5.41(1H, m), 4.12(4H, m), 4.00(2H, d)

Masa (EI) 334 (M^++1)

Ejemplo de referencia 24: Síntesis del ácido 2–[3–ciano–1–(1–fluoropropan–2–il)–indol–5–il]isonicotínico

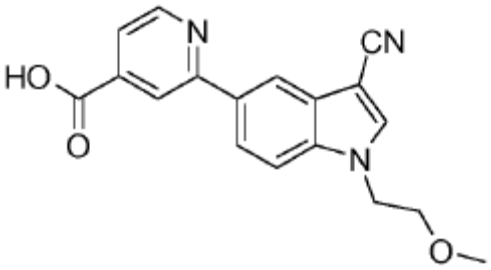


El éster etílico del ácido 2–[3–ciano–1–(1–fluoropropan–2–il)–indol–5–il]isonicotínico (39 mg, 0.11 mmol obtenido en la preparación 41 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 1, para dar el compuesto base (23 mg, 0.071 mmol, 65% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN (DMSO–d_6) (1:1 mezcla) δ 8.87(2H, m), 8.42(6H, m), 8.14(2H, m), 7.87(2H, m), 7.78(2H, m), 5.20~4.48(6H, m), 1.3(6H, m)

Masa (EI) 324 (M^++1)

Ejemplo de referencia 25: Síntesis del ácido 2–[3–ciano–1–(2–metoxietil)–indol–5–il]isonicotínico

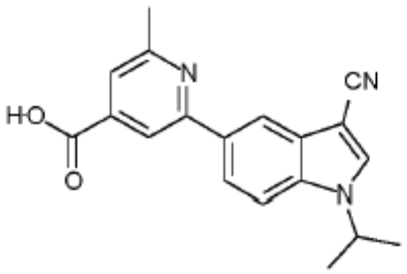


El éster metílico del ácido 2–[3–ciano–1–(2–metoxietil)–indol–5–il]isonicotínico (44 mg, 0.13 mmol) obtenido en la preparación 42 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 1, para dar el compuesto base (40 mg, 0.12 mmol, 92% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN (DMSO–d_6) δ 8.87(1H, d), 8.40(2H, m), 8.33(1H, s), 8.13(1H, dd), 7.84(1H, d), 7.77(1H, d), 4.49(2H, t), 3.71(2H, t), 3.23(3H, s)

Masa (EI) 322 (M^++1)

Ejemplo de referencia 26: Síntesis del ácido 2–(3–ciano–1–isopropil–indol–5–il)–6–metilisonicotínico

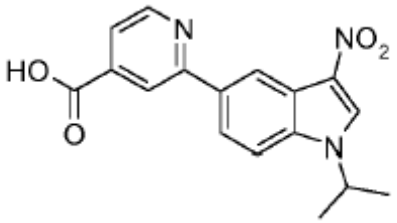


El isopropil éster del ácido 2–(3–ciano–1–isopropil–indol–5–il)–6–metilisonicotínico (80 mg, 0.22 mmol) obtenido en la preparación 46 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 1, para dar el compuesto base (52 mg, 0.16 mmol, 72% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN(DMSO–d_6) δ 8.54(1H, s), 8.39(1H, d), 8.20(1H, s), 8.09(1H, dd), 7.87(1H, d), 7.70(1H, s), 4.92(1H, m), 2.68(3H, s), 1.52(6H, d)

Masa (EI) 320 (M^++1)

Ejemplo de referencia 27: Síntesis del ácido 2–(1–isopropil–3–nitro–indol–5–il)isonicotínico

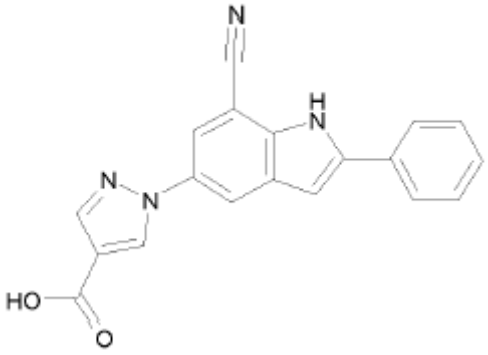


El isopropil éster del ácido 2–(1–Isopropil–3–nitro–indol–5–il)isonicotínico (200 mg, 0.54 mmol) obtenido en la preparación 51 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 1, para dar el compuesto base (75 mg, 0.23 mmol, 42% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN (DMSO–d_6) δ 8.91(2H, m), 8.88(1H, d), 8.36(1H, s), 8.18(1H, dd), 7.95(1H, d), 7.79(1H, dd), 4.99(1H, m), 1.57(6H, d)

Masa (EI) 326 (M^++1)

Ejemplo de referencia 28: Síntesis del ácido 1–(7–ciano–2–fenil–1H–indol–5–il)–pirazol–4–carboxílico

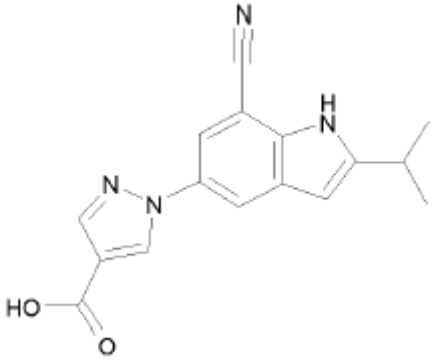


El éster etílico del ácido 1–(7–ciano–2–fenil–1H–indol–5–il)–pirazol–4–carboxílico (0.02 g, 0.056 mmol) obtenido en la preparación 56 se adicionó a tetrahidrofurano (3.0 mL), metanol (3.0 mL) y solución de hidróxido de sodio 6N (1 mL), los cuales entonces se hicieron reaccionar, durante 3 h a temperatura ambiente. Después de la reacción, se adicionó solución saturada de cloruro de amonio (5 mL), y se adicionó acetato de etilo (10 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía de columna, para dar el compuesto base (0.01 g, 54% de rendimiento).

RMN: ^{1}H–RMN ($CDCl_3$) δ 8.42(1H, s), 8.12(1H, s), 8.10(1H, s), 7.84(1H, s), 7.77–7.46(5H, m), 6.93(1H, s)

Masa (EI) 329 (M^++1)

Ejemplo de referencia 29: Síntesis del ácido 1–(7–ciano–2–isopropil–1H–indol–5–il)–pirazol–4–carboxílico

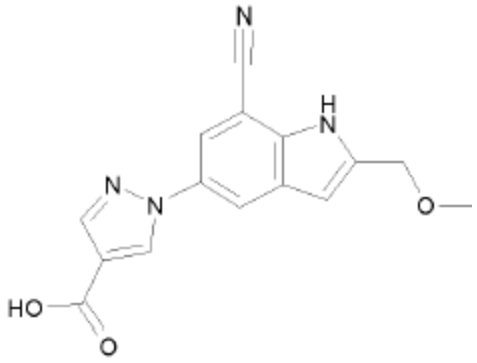


El éster etílico del ácido 1–[4–Amino–3–ciano–5–(3–metil–1–butinyl)–fenil]–pirazol–4–carboxílico (0.06 g, 0.18 mmol) obtenido en la preparación 57 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimientos como en la preparación 56 y el Ejemplo 28 en el orden, para dar el compuesto base (0.015 g).

RMN: ^{1}H–RMN ($CDCl_3$) δ 10.18(1H, s), 8.32(1H, s), 8.07(1H, s), 7.94(1H, s), 7.72(1H, s), 6.33(1H, s), 3.10(1H, m), 1.35 (6H, d)

Masa (EI) 295 (M^++1)

Ejemplo de referencia 30: Síntesis del ácido 1–(7–ciano–2–metoximetil–1H–indol–5–il)–pirazol–4–carboxílico

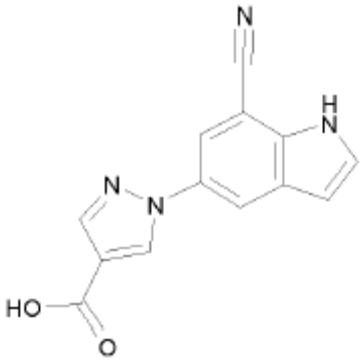


El éster etílico del ácido 1–[4–Amino–3–ciano–5–(3–metoxi–1–propinil)–fenil]–pirazol–4–carboxílico (0.16 g, 0.49 mmol) obtenido en la preparación 58 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimientos como la preparación 56 y el Ejemplo 28 en el orden, para dar el compuesto base (0.05 g).

RMN: ^{1}H–RMN ($CDCl_3$) δ 10.95(1H, s), 8.35(1H, s), 8.04(1H, s), 8.01(1H, s), 7.78(1H, d), 6.53(1H, s), 4.57(2H, s), 3.32(3H, s)

Masa (EI) 297 (M^++1)

Ejemplo de referencia 31: Síntesis del ácido 1–(7–ciano–1H–indol–5–il)–pirazol–4–carboxílico



El éster etílico del ácido 1–(4–Amino–3–ciano–5–etinil–fenil)–pirazol–4–carboxílico (35 mg, 0.13 mmol) obtenido en la preparación 60 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimientos que la preparación 56 y Ejemplo 28 en el orden, para dar el compuesto base (15 mg).

RMN: ^{1}H–RMN ($CDCl_3$) δ 11.01(1H, s), 8.35(1H, s), 8.06(2H, s), 7.82(1H, s), 7.38(1H, s), 6.61(1H, s),

Masa (EI) 253 (M^++1)

Experimento 1: Actividad inhibidora de la xantina oxidasa

La xantina oxidasa proveniente de leche bovina se incubó durante 3 min con compuestos de ensayo, y la velocidad inicial de la formación de ácido úrico se determinó mediante la adición de la xantina sustrato. La velocidad inicial del compuesto de prueba a cada concentración fue convertida a la tasa de % de inhibición sobre la base de la velocidad

inicial bajo la ausencia del inhibidor, con lo que la concentración de inhibidor necesaria para una inhibición del 50% se calculó como valores de IC_{50}. De acuerdo con la presente invención, se han desarrollado compuestos que muestran valores de IC_{50} contra xantina oxidasa de leche de vaca en el nivel de nM. La tabla 1 representa las actividades inhibidoras contra xantina oxidasa de los compuestos de prueba.

[Tabla 1]

Compuesto (Ejemplo No.)	IC_{50}(nM)
1	3.4
2	2.8
3	6
4	4.5
5	5
6	3.8
7	6.7
8	6.9
9	4.6
10	5.2
11	5.4
12(referencia)	11.6
13(referencia)	4.8
14(referencia)	12
15(referencia)	29200
16(referencia)	21300
17	4.6
18(referencia)	13
19(referencia)	24
20(referencia)	4.7
21(referencia)	6.2
22(referencia)	2.1
23(referencia)	10
24(referencia)	6.2
25(referencia)	8.5
26(referencia)	3940
27(referencia)	11
28(referencia)	24

29(referencia)	5
30(referencia)	17
31(referencia)	40

Experimento 2: Ensayo in vivo de la xantina oxidasa

Actividad reductora del ácido úrico en el plasma y el hígado (modelo en rata de ácido úrico alto inducido por el ácido oxónico)

Con el fin de estimar la capacidad reductora del ácido úrico en plasma de los compuestos de acuerdo con la presente invención, los experimentos se llevaron a cabo utilizando el modelo de ácido úrico alto inducido por el ácido oxónico.

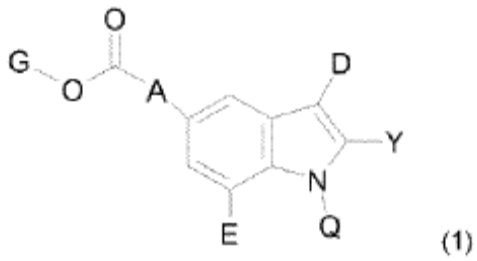
300 mg/kg de oxonato de potasio en suspensión en solución de carboximetilcelulosa 0.8% se administraron por vía intraperitoneal a ratas macho SD de peso corporal 200 g (grupo control, grupo de administración de compuesto). 1 h después de la administración de ácido oxónico, 10 mg/kg de los compuestos de ensayo disueltos en solución polietilenglicol 400:etanol (2:1) se administra por vía oral (grupo de administración de compuesto), y después del período de tiempo de 1 h se tomaron muestras de sangre. Se separó el plasma de la sangre obtenida de este modo, y la concentración de ácido úrico en el plasma se cuantificó utilizando LC–MS/MS. La Figura 1 y 2 representan los resultados de la concentración plasmática de ácido úrico y la tasa de inhibición de ácido úrico en plasma, respectivamente.

A través del presente experimento, se verificó la excelente actividad reductora del ácido úrico en plasma de los compuestos de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, la tasa de inhibición de ácido úrico del compuesto del Ejemplo 1(10 mg/kg) a 1 h después de la administración oral (poner el nivel de ácido úrico en plasma de grupo normal como la inhibición del 100%, y el nivel de ácido úrico en plasma del grupo de control como 0% de inhibición) fue 60%, un muy excelente efecto inhibidor. Como se revela por los experimentos anteriores, los compuestos de fórmula (1) de acuerdo con la presente invención ejercen un excelente efecto inhibidor de la xantina oxidasa. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden utilizar como un agente para el tratamiento y prevención de las enfermedades asociadas con la xantina oxidasa humana tal como la hiperuricemia, gota, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardiovascular, hipertensión, diabetes, enfermedad renal, inflamación, articular enfermedad, enfermedad inflamatoria del intestino, etc.

Los expertos en la técnica serán capaces de hacer diversas aplicaciones y modificaciones sobre la base de descripción anterior dentro del alcance de la presente invención.

Reivindicaciones

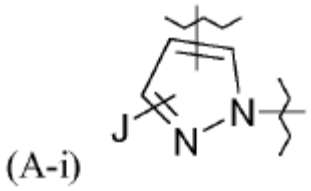
1. Compuestos de la siguiente fórmula (1):



(1)

en la fórmula anterior(1)

A se selecciona de los siguientes sustituyentes A–i:



(A-i)

en donde

J representa hidrógeno,

E representa hidrógeno, o ciano,

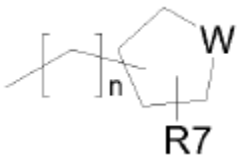
D representa halógeno, ciano, nitro, o –CHO,

Q se selecciona de los siguientes sustituyentes Q–i, Q–ii y Q–iii–1;

(Q–i) hidrógeno;

(Q–ii) alquilo C_1–C_8 que es no sustituido o sustituido por un grupo seleccionado de halógeno, hidroxi, cicloalquilo C_3–C_7 y O–R_6 en donde R_6 representa alquilo C_1–C_7;

(Q–iii–1)



(en donde W representa O o S, R7 representa hidrógeno, o alquilo C_1–C_7, y n indica un número entero de 0~3);

Y representa hidrógeno, alquilo C_1–C_7 saturado de cadena lineal o ramificada, alcoxi C_1–C_7–alquilo C_1–C_7 o fenilo, y

G representa hidrógeno,

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona del siguiente grupo:

1. ácido 1–(3–ciano–1–isopropil–indol–5–il)pirazol–4–carboxílico;

2. ácido 1–[3–ciano–1–(ciclopropilmetil)indol–5–il]pirazol–4–carboxílico;

3. ácido 1–[3–ciano–1–ciclopropil–indol–5–il]pirazol–4–carboxílico;

4. ácido 1–(3–ciano–1–isobutil–indol–5–il)pirazol–4–carboxílico;

5. ácido 1–[3–ciano–1–(2,2–dimetilpropil)indol–5–il]pirazol–4–carboxílico;

6. ácido 1–[3–ciano–1–(2–metoxietil)indol–5–il]pirazol–4–carboxílico;

7. ácido 1–(3–ciano–1–sec–butil–indol–5–il)–pirazol–4–carboxílico;

8. ácido 1–[3–ciano–1–ciclobutil–indol–5–il]pirazol–4–carboxílico;

9. ácido 1–(3–ciano–1–ciclopentil–indol–5–il)–pirazol–4–carboxílico;

10. ácido 1–[3–ciano–1–(1–fluoropropan–2–il)–indol–5–il]–pirazol–4–carboxílico;

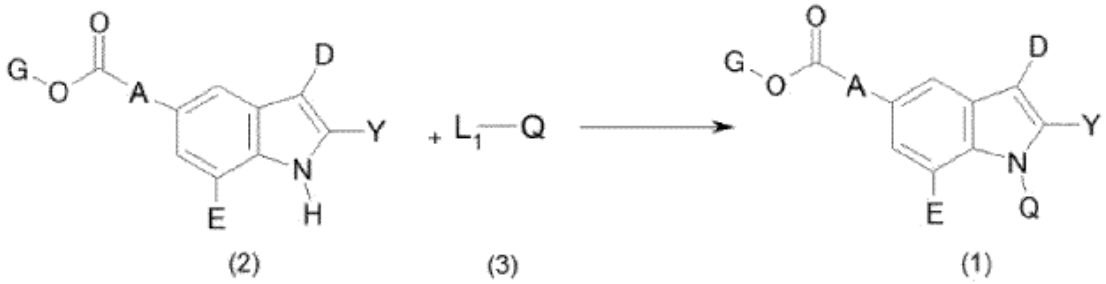
11. ácido 1–[3–ciano–1–(tetrahidrofurano–3–il)–indol–5–il]–pirazol–4–carboxílico;

17. ácido 1–(1–isopropil–3–nitro–indol–5–il)pirazol–4–carboxílico;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Un proceso de la preparación de los compuestos de fórmula (1), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el siguiente esquema de reacción (1):

Esquema de Reacción 1



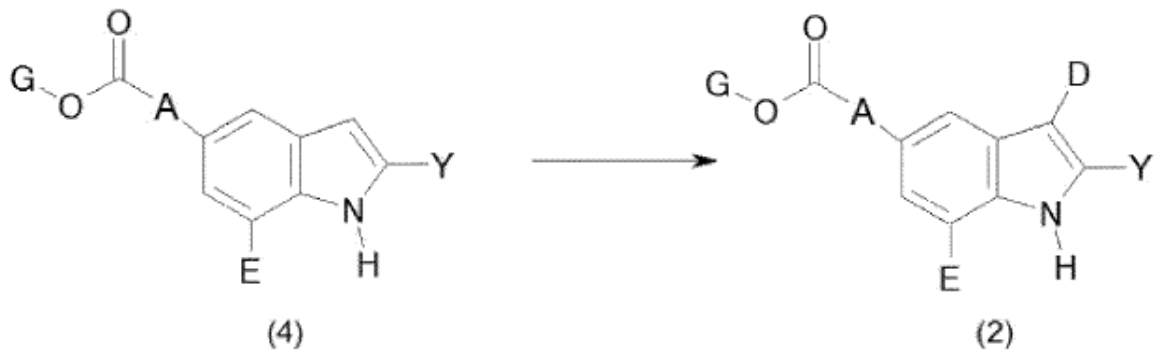
en el esquema de reacción anterior(1),

A, D, E, G, Y y Q son como se definen en la reivindicación 1, a condición de que Q no sea hidrógeno, y

L1 representa un grupo saliente.

4. Un proceso de la preparación de los compuestos de fórmula (1) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el siguiente esquema de reacción (2):

Esquema de reacción 2

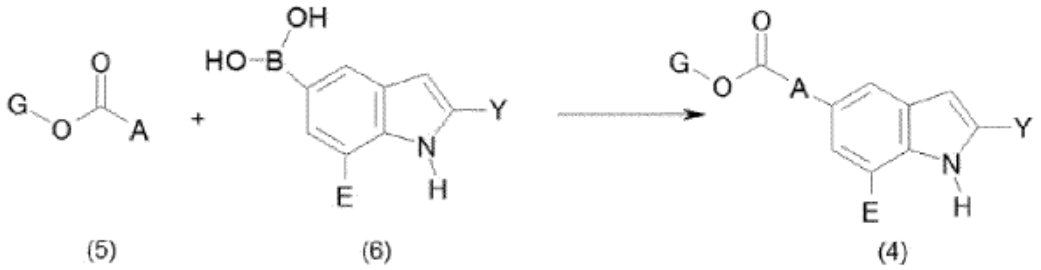


en el esquema de reacción anterior(2),

A, D, E, G y Y son como se definen en la reivindicación 1.

5. El proceso de la reivindicación 4, en donde los compuestos de fórmula (4) utilizado como un material de partida se preparan de acuerdo con el siguiente esquema de reacción (3):

Esquema de Reacción 3



en el esquema de reacción anterior (3),

A, E, G y Y son como se definen en la reivindicación 1.

6. Una composición farmacéutica para la inhibición de xantina oxidasa, que comprende(a)una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de fórmula (1), sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de acuerdo con la reivindicación 1; y (b)portadores, diluyentes, excipientes farmacéuticamente aceptables o sus combinaciones.

7. La composición de la reivindicación 6, para su uso en la prevención o tratamiento de enfermedades asociadas con la xantina oxidasa humana seleccionada del grupo que consiste de hiperuricemia, gota, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardiovascular, hipertensión, diabetes, complicaciones de la diabetes, enfermedad renal, inflamación, enfermedad articular y enfermedad inflamatoria intestinal.

8. La composición para uso de la reivindicación 7, en donde las complicaciones de la diabetes se seleccionan del grupo que consiste en hiperlipidemia, aterosclerosis, obesidad, hipertensión, retinosis e insuficiencia renal.