

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 647 262**

51 Int. Cl.:

**C07D 231/56** (2006.01)  
**A61K 31/416** (2006.01)  
**A61K 31/4439** (2006.01)  
**A61P 9/10** (2006.01)  
**A61P 27/02** (2006.01)  
**A61P 27/06** (2006.01)  
**A61P 27/12** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)  
**C07D 401/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.03.2015 PCT/JP2015/059846**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.10.2015 WO15152117**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2015 E 15772591 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 3127900**

54 Título: **Derivado de alquilindazol y uso del mismo**

30 Prioridad:

**31.03.2014 JP 2014070893**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**20.12.2017**

73 Titular/es:

**SENJU PHARMACEUTICAL CO. LTD (100.0%)**  
**5-8, Hiranomachi 2-chome Chuo-Ku**  
**Osaka-shi, Osaka 541-0046, JP**

72 Inventor/es:

**TAKEDA, NORIHIKO;**  
**MIYABE, TOMOYO;**  
**MACHIDA, SHINNOSUKE;**  
**MACHIDA, MAMIKO y**  
**NAKAJIMA, TAKESHI**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 647 262 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivado de alquinil indazol y uso del mismo

La presente invención se refiere a un derivado de alquinil indazol que tiene actividad inhibitoria de tirosina quinasa de receptores de VEGF, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un uso del mismo.

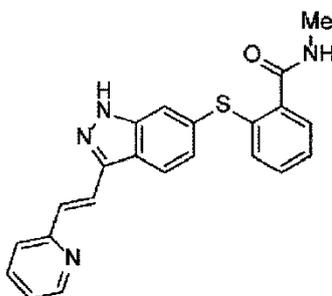
5 Aunque la angiogénesis (vasculogénesis) en las células y los tejidos desempeña un papel importante en el proceso del desarrollo, la cicatrización de heridas, etc., se sabe que la angiogénesis patológica está asociada a diversas enfermedades o afecciones, tales como: enfermedades de la retina tales como degeneración macular relacionada con la edad y retinopatía diabética; formación, proliferación o metástasis de tumores; inflamación crónica; y artritis reumatoide.

10 Como receptor implicado en la angiogénesis, se conoce un receptor de VEGF tal como el receptor 2 del factor proliferativo de células endoteliales vasculares (también denominado factor de crecimiento de células endoteliales vasculares, y denominado más adelante en la presente memoria "VEGF"). El receptor de VEGF es un tipo de tirosina quinasa receptora, y una vez que el VEGF se une como ligando al receptor de VEGF, la tirosina quinasa receptora se activa para transmitir señales en las células. Como resultado, por ejemplo, se incrementa la permeabilidad vascular, así como la proliferación y migración de las células endoteliales vasculares, y se induce la angiogénesis.

20 El receptor 2 de VEGF está implicado no solamente en la angiogénesis en un organismo normal, sino también en la angiogénesis patológica provocada por las enfermedades o afecciones anteriormente mencionadas. Así, por ejemplo, al inhibir la actividad de tirosina quinasa del receptor 2 de VEGF, se puede inhibir la angiogénesis provocada por la quinasa, lo cual es eficaz para el tratamiento de las enfermedades o afecciones asociadas a la angiogénesis. Por lo tanto, con el propósito de prevenir o tratar enfermedades o afecciones asociadas a la angiogénesis, se han desarrollado diversos inhibidores de tirosina quinasa del receptor 2 de VEGF.

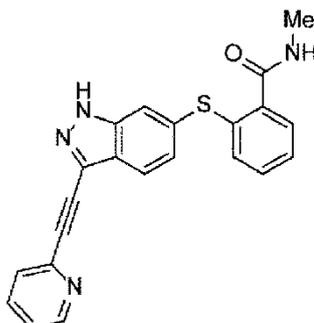
25 El Documento de Patente 1 describe compuestos de indazol que inhiben la actividad de la proteína quinasa de un receptor de VEGF. Por ejemplo, el Ejemplo 33 (a) del Documento de Patente 1 muestra (6-[2-(metilcarbamoil)fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il)etenil]indazol) (nombre genérico: axitinib), que se representa mediante la siguiente fórmula.

[Fórmula 1]



30 El Documento de Patente 2 describe compuestos de indazol que son útiles como moduladores y/o inhibidores de la proteína quinasa, y un método para preparar un intermedio de los mismos. Por ejemplo, el Ejemplo 20 muestra (6-[2-(metilcarbamoil)fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il)etnil]indazol), que se representa mediante la siguiente fórmula.

[Fórmula 2]



El Documento de Patente 3 describe compuestos de indazol que modulan o inhiben la actividad del receptor 2 de

VEGF. El documento no de patente 1 describe agentes antineoplásicos que contienen un inhibidor de quinasa de receptores de VEGF, p.ej. pazopanib, axitinib, sorafenib, sunitinib.

5 Además, como fármacos para el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad, que es una enfermedad de los segmentos posteriores del ojo, se usa LUCENTIS (marca registrada), MACUGEN (marca registrada) y EYLEA (marca registrada) que son inhibidores de VEGF. Aunque estos fármacos contienen compuestos de peso molecular elevado que se unen de manera específica a VEGF (anticuerpo o aptámero hacia VEGF), se deben administrar en el humor vítreo. Así, por ejemplo, en el campo oftalmológico, se desea el desarrollo de inhibidores de la angiogénesis que se puedan administrar de manera menos invasiva. Sin embargo, todavía no se ha comercializado un inhibidor de la angiogénesis que se pueda instilar en los ojos.

10 **[Técnica Relacionada]**

**[Documento de patente]**

[Documento de patente 1] WO2001/002369

[Documento de patente 2] WO2006/048745

[Documento de patente 3] WO2004/056806

15 **[Documento no de patente]**

[Documento no de patente 1] Current Pharmaceutical Design, 2012, 18, 2921-2935

**[Sumario de la Invención]**

[Problemas a resolver mediante la Invención]

20 El objetivo principal de la presente invención es proporcionar un compuesto nuevo que tenga actividad inhibitoria de tirosina quinasa de receptores de VEGF y que sea útil como medicamento para el tratamiento de enfermedades asociadas a angiogénesis o edema, por ejemplo, degeneración macular relacionada con la edad o similares.

Además, otro objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto que tenga actividad inhibitoria de tirosina quinasa de receptores de VEGF, una solubilidad elevada en una disolución acuosa y una estabilidad excelente.

25 Como resultado de estudios exhaustivos para resolver los problemas anteriormente mencionados, los presentes inventores descubrieron que un derivado de alquinil indazol representado mediante la siguiente fórmula general (I) y su sal tuvieron una actividad inhibitoria excelente de tirosina quinasa de receptores de VEGF, y llevaron a cabo la presente invención. El derivado de alquinil indazol representado mediante la siguiente fórmula general (I) y su sal tuvieron una solubilidad elevada en disolución acuosa y una fotoestabilidad excelente en la disolución.

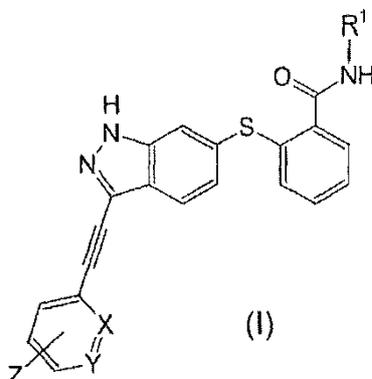
30 Axitinib, comercializado como agente antineoplásico oral, es un inhibidor excelente de receptores de VEGF que tiene actividad inhibitoria de la tirosina quinasa de receptores de VEGF. Cuando los presentes inventores examinaron si se podría aplicar axitinib a una formulación líquida tal como un colirio, la solubilidad del compuesto fue baja en disolución acuosa, y se predijo que la transferencia a la parte posterior de los ojos sería insuficiente. Además, se descubrió que axitinib tenía una fotoestabilidad escasa en disolución acuosa. A partir de estos puntos de vista, fue  
35 difícil aplicar axitinib a una formulación líquida, tal como un colirio.

El derivado de alquinil indazol representado mediante la siguiente fórmula general (1) y su sal tienen la actividad inhibitoria de tirosina quinasa de receptores de VEGF descrita anteriormente, y tienen una solubilidad mejorada en disolución acuosa, además tienen una fotoestabilidad excelente en disolución, y así se pueden usar de manera adecuada para una formulación líquida, tal como un colirio.

40 La presente invención puede incluir el siguiente derivado de alquinil indazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un medicamento que lo contiene.

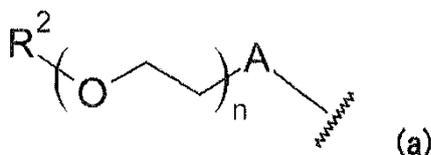
(1) Un derivado de alquinil indazol representado mediante la siguiente fórmula general (I):

[Fórmula 3]



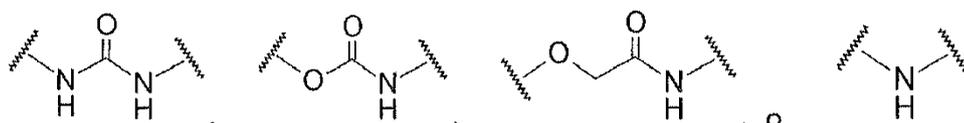
5 (En la fórmula, R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene 1 a 4 átomos de carbono. X e Y son iguales o diferentes, y cada uno representa CH o N, con la condición de que X e Y no sean simultáneamente N. Z es un grupo representado mediante la siguiente fórmula general (a):

[Fórmula 4]



10 (En la fórmula, R<sup>2</sup> representa un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene 1 a 4 átomos de carbono que pueden tener un sustituyente. n es un número entero de 1 a 7. A es una estructura parcial representada mediante la siguiente fórmula:

[Fórmula 5]



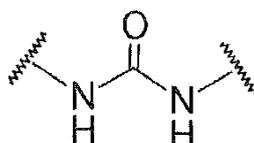
)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 (2) El derivado de alquinil indazol según el punto (1) anteriormente mencionado, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X e Y son simultáneamente CH.

(3) El derivado de alquinil indazol según los puntos (1) o (2) anteriormente mencionados, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z está unido en la posición para.

20 (4) El derivado de alquinil indazol según cualquiera de los puntos (1) a (3) anteriormente mencionados, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es una estructura parcial representada mediante la siguiente fórmula:

[Fórmula 6]



25 (5) Un medicamento caracterizado porque contiene el derivado de alquinil indazol según cualquiera de los puntos (1) a (4) anteriormente mencionados o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(6) El medicamento según el punto (5) anteriormente mencionado, que es para el uso como inhibidor de tirosina quinasa de receptores del factor de crecimiento de células endoteliales vasculares (VEGF).

(7) El medicamento según los puntos (5) o (6) anteriormente mencionados, que se usa para la prevención o el tratamiento de una enfermedad de la retina asociada a angiogénesis o edema.

5 (8) El medicamento según el punto (7) anteriormente mencionado, en el que la enfermedad de la retina asociada a angiogénesis o edema es degeneración macular relacionada con la edad, edema macular, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, oclusión de la vena retiniana, catarata secundaria, neovascularización coroidea miópica, o glaucoma.

(9) Un derivado de alquinil indazol como se definió en cualquiera de los puntos (1) o (4) anteriormente mencionados o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad de la retina asociada a angiogénesis o edema.

10 (10) El derivado de alquinil indazol para el uso según el punto (9) anteriormente mencionado, en el que la enfermedad de la retina asociada a angiogénesis o edema es degeneración macular relacionada con la edad, edema macular, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, oclusión de la vena retiniana, catarata secundaria, neovascularización coroidea miópica, o glaucoma.

15 (11) Un medicamento caracterizado porque contiene el derivado de alquinil indazol según cualquiera de los puntos (1) o (4) anteriormente mencionados o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad de la retina asociada a angiogénesis o edema.

20 (12) El medicamento para el uso según el punto (11) anteriormente mencionado, en el que la enfermedad de la retina asociada a angiogénesis o edema es degeneración macular relacionada con la edad, edema macular, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, oclusión de la vena retiniana, catarata secundaria, neovascularización coroidea miópica, o glaucoma.

#### [Efectos de la Invención]

25 Según la presente invención, es posible proporcionar un derivado de alquinil indazol representado mediante la fórmula general (I), su sal farmacológicamente aceptable y un fármaco que contiene el derivado de alquinil indazol o su sal farmacológicamente aceptable. Debido a que el derivado de alquinil indazol y su sal farmacológicamente aceptable de la presente invención tienen actividades inhibitorias excelentes de tirosina quinasa de receptores de VEGF, son eficaces para el uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas a la tirosina quinasa de receptores de VEGF, por ejemplo, enfermedades o afecciones asociadas a angiogénesis o edema. Además, el derivado de alquinil indazol y su sal farmacológicamente aceptable no solamente tienen una solubilidad elevada en disolución acuosa, sino que también tienen una propiedad de penetración excelente en la retina o coroides, como es evidente a partir del resultado del Ejemplo de Ensayo 5 descrito más adelante. Además, son excelentes con respecto a la estabilidad, en particular la fotoestabilidad en disolución. Así, se pueden usar en forma de una formulación líquida, por ejemplo, un colirio, una inyección, etc.

#### [Modo de llevar a cabo la Invención]

35 El compuesto de la presente invención es un derivado de alquinil indazol representado mediante la fórmula general (I) o su sal farmacológicamente aceptable. En la presente memoria descriptiva, el derivado de alquinil indazol representado mediante la fórmula general (I) también se denomina "compuesto (I) de la presente invención".

En la presente invención,

[Fórmula 7]



40 se usa en una fórmula estructural para explicar un enlace que es un punto en el que un sustituyente o una estructura parcial está unida a una estructura esquelética u otra estructura parcial.

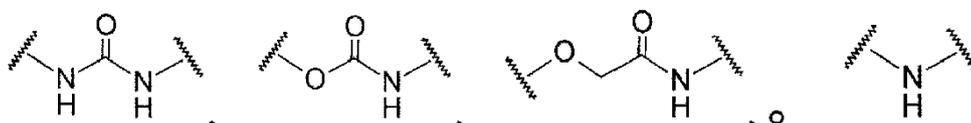
45 En la fórmula general (I),  $R^1$  representa alquilos lineales que tienen 1 a 4 átomos de carbono, grupos alquilo ramificados o cíclicos que tienen hasta 4 átomos de carbono. Tales alquilos pueden incluir, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopropilo y ciclobutilo.  $R^1$  es preferiblemente un alquilo lineal que tiene 1 a 3 átomos de carbono o un alquilo ramificado que tiene 3 átomos de carbono, más preferiblemente un alquilo que tiene 1 o 2 átomos de carbono (metilo o etilo), y en particular preferiblemente metilo.

X e Y son iguales o diferentes, y cada uno representa CH o N, con la condición de que X e Y no sean simultáneamente N. Las combinaciones de X e Y pueden incluir (i) X e Y son CH, (ii) X es N e Y es CH, y (iii) X es CH e Y es N. Preferiblemente, X e Y son CH.

La posición de unión en un anillo de seis miembros en el grupo representado mediante Z no está limitada en particular, y la posición puede estar en cualquier posición de una posición orto, una posición meta o una posición para. Obsérvese que la posición de unión es una posición respecto de un grupo etinilo. Preferiblemente, Z está unido en la posición meta o la posición para, y más preferiblemente está unido en la posición para.

- 5 Z es un grupo representado mediante la fórmula general (a). En la fórmula (a), el alquilo que puede tener un sustituyente representado mediante  $R^2$  representa alquilos lineales que tienen 1 a 4 átomos de carbono, grupos alquilo ramificados o cíclicos que tienen hasta 4 átomos de carbono. Tales alquilos pueden incluir los mismos alquilos representados mediante el  $R^1$  anteriormente mencionado.  $R^2$  es preferiblemente un alquilo lineal que tiene 1 a 3 átomos de carbono, grupos alquilo ramificados o cíclicos que tienen hasta 4 átomos de carbono, más preferiblemente un alquilo que tiene 1 o 2 átomos de carbono (metilo o etilo). El sustituyente del alquilo que puede tener un sustituyente representado mediante  $R^2$  puede incluir, por ejemplo, hidroxilo, amino, dimetilamino, acetilamino y morfolino. Los alquilos preferibles que pueden tener un sustituyente representado mediante  $R^2$  pueden incluir, por ejemplo, metilo, 2-hidroxi-etilo, 2-amino-etilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-acetilamino-etilo y 2-(N-morfolino)etilo, y, entre ellos, se prefiere metilo.
- 15 A en la fórmula general (a) es una estructura parcial representada mediante la siguiente fórmula.

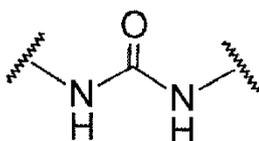
[Fórmula 8]



- Las estructuras parciales representadas mediante cada fórmula descrita anteriormente se denominan respectivamente urea, carbamato, α-alcoxi-amida y amina. En las estructuras parciales representadas mediante cada fórmula descrita anteriormente, su lado izquierdo está unido a un resto de (poli)etilen glicol  $-(O-CH_2CH_2)_n-$ , n es como se definió anteriormente) en la fórmula general (a), y su lado derecho está unido al anillo de seis miembros. Por ejemplo, si A es carbamato o α-alcoxi-amida, el oxígeno y nitrógeno de la fórmula anterior están unidos al resto de (poli)etilen glicol y al anillo de seis miembros, respectivamente.
- 20

- En la fórmula general (a), A es preferiblemente una estructura parcial (urea) representada mediante la siguiente fórmula:
- 25

[Fórmula 9]



- En la fórmula general (a), n es un número entero de 1 a 7, preferiblemente un número entero de 1 a 5, más preferiblemente un número entero de 2 a 5, aún más preferiblemente 2 a 4, y en particular preferiblemente 3.
- 30 Como uno de los aspectos especialmente preferidos del compuesto (I) de la presente invención, se ejemplifica un compuesto en el que, en la fórmula general (I),  $R^1$  es metilo, X e Y son CH, y en la fórmula general (a),  $R^2$  es metilo, A es urea, n es 3, y Z está unido en la posición para.

- Las sales farmacológicamente aceptables del compuesto (I) de la presente invención pueden incluir, por ejemplo, las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables, sales de amonio y sales de adición de aminoácidos. Para la sal, se puede seleccionar un tipo y usarla sola, y también se pueden combinar dos o más tipos para el uso.
- 35

Las sales de adición de ácido pueden incluir sales de ácido inorgánico o sales de ácido orgánico. Las sales de ácido inorgánico pueden incluir, por ejemplo, sales inorgánicas de hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato, fosfato. Como sales de ácido inorgánico, se prefiere el hidrocloreto o hidrobromuro, etc., y se prefiere hidrocloreto.

- Las sales de ácido orgánico pueden incluir, por ejemplo, sales orgánicas de metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, formiato, acetato, trifluoroacetato, oxalato, citrato, malonato, fumarato, glutarato, adipato, ascorbato, maleato, tartrato, mandelato, malato, pantotenato. Como sales de ácido orgánico, se prefiere citrato, fumarato, o tartrato.
- 40

- Las sales de amonio pueden incluir, por ejemplo, sal de metilpiridinio, sal de acetilpiridinio. Las sales de adición de aminoácido pueden incluir, por ejemplo, sales de adición de lisina, glicina, alanina, fenilalanina, ácido glutámico, ácido aspártico, arginina.
- 45

Como sales farmacológicamente aceptables, se prefieren las sales de ácidos inorgánicos o las sales de ácidos

orgánicos, y se prefieren más las sales de ácidos inorgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden incluir solvatos tales como hidratos.

5 El compuesto (I) de la presente invención o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene actividad inhibitoria de tirosina quinasa. De manera más específica, el compuesto (I) de la presente invención o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene actividad inhibitoria de la tirosina quinasa del receptor 2 de VEGF.

El compuesto (I) de la presente invención o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa preferiblemente como ingrediente activo del inhibidor de tirosina quinasa de receptores de VEGF. El compuesto se usa preferiblemente como ingrediente activo del inhibidor de la tirosina quinasa del receptor 2 de VEGF, en particular.

10 Debido a que el inhibidor de la tirosina quinasa del receptor 2 de VEGF tiene el efecto de inhibir la angiogénesis, se usa para el tratamiento de diversas enfermedades o afecciones asociadas a angiogénesis o edema. Las enfermedades o afecciones para las que se aplica el compuesto (I) de la presente invención y su sal farmacológicamente aceptable pueden incluir, por ejemplo, enfermedades y afecciones para las que es eficaz la inhibición de la tirosina quinasa del receptor 2 de VEGF, y, por ejemplo, son adecuadas las enfermedades, afecciones o similares asociadas a angiogénesis o edema.

15 Las enfermedades o afecciones asociadas a angiogénesis o edema pueden incluir de manera específica, por ejemplo, el cáncer (tumor) (por ejemplo, cáncer gástrico, cáncer renal, cáncer de colon, cáncer de pulmón, etc.), enfermedades de la retina asociadas a angiogénesis o edema, enfermedades queratoconjuntivas asociadas a angiogénesis o edema (queratoconjuntivitis, trastorno por lentes de contacto, etc.), inflamación crónica, artritis reumatoide, enfermedades cutáneas inflamatorias, psoriasis, aterosclerosis e infarto de miocardio. El compuesto (I) de la presente invención y su sal farmacológicamente aceptable son útiles como ingredientes activos del fármaco usado para la prevención o el tratamiento de tales enfermedades o afecciones. Entre ellas, el compuesto (I) de la presente invención y su sal farmacológicamente aceptable se usan de manera adecuada para la prevención o el tratamiento de enfermedades de la retina asociadas a angiogénesis o edema. Las enfermedades de la retina asociadas a angiogénesis o edema pueden incluir, por ejemplo, degeneración macular relacionada con la edad, edema macular, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, oclusión de la vena retiniana, cataratas secundarias, neovascularización coroidea miópica y glaucoma.

Obsérvese que el término "prevención" significa retrasar o prevenir el inicio de afecciones o enfermedades y sus síntomas asociados, o reducir el riesgo de un sujeto de desarrollar una afección o una enfermedad. Además, el término "tratamiento" significa reducir o curar enfermedades o afecciones y/o sus síntomas asociados.

30 La presente invención también abarca un medicamento que contiene el compuesto (I) de la presente invención o su sal farmacológicamente aceptable.

El compuesto (I) de la presente invención y su sal farmacológicamente aceptable se pueden usar como tales, o en forma de diversas formulaciones según el propósito de la administración. El medicamento de la presente invención se proporciona en general en forma de una composición farmacéutica que contiene el compuesto (I) de la presente invención o su sal farmacológicamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El medicamento de la presente invención se puede usar preferiblemente como inhibidor de tirosina quinasa de receptores de VEGF, y se puede usar preferiblemente como inhibidor de la tirosina quinasa del receptor 2 de VEGF, en particular. Además, el medicamento de la presente invención se usa preferiblemente para la prevención o el tratamiento de diversas enfermedades o afecciones asociadas a angiogénesis o edema.

40 Como sujeto al que administrar el medicamento de la presente invención, es adecuado un paciente con la enfermedad o afección asociadas a angiogénesis o edema. En particular, el medicamento se administra de manera adecuada a un paciente con una enfermedad de la retina asociada a angiogénesis o edema. Además, para prevenir el desarrollo de las enfermedades o afecciones, también se puede administrar el compuesto (I) de la presente invención o su sal farmacológicamente aceptable a un mamífero que puede desarrollar las enfermedades o afecciones anteriormente mencionadas.

45 La presente invención también abarca un derivado de alquilindazol de fórmula (I) para el uso en un método para inhibir la tirosina quinasa de receptores de VEGF, en el que se administra el compuesto (I) de la presente invención o su sal farmacológicamente aceptable a un mamífero. Además, la presente invención abarca un derivado de alquilindazol de fórmula (I) para el uso en un método para prevenir o tratar enfermedades o afecciones asociadas a angiogénesis o edema (preferiblemente, enfermedades de la retina asociadas a angiogénesis o edema), en el que se administra el compuesto (I) de la presente invención o su sal farmacológicamente aceptable a un mamífero.

El medicamento de la presente invención se puede administrar de manera oral o parenteral a seres humanos, o mamíferos distintos de seres humanos. Los mamíferos distintos de seres humanos pueden incluir, por ejemplo, ratones, ratas, hámsteres, conejillos de Indias, conejos, gatos, perros, cerdos, ganado, caballos, ovejas y monos.

55 En el uso del medicamento de la presente invención con el propósito de prevención o tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas a angiogénesis o edema, el medicamento se puede administrar en general de manera

sistémica o tópica, oral o parenteral. Para la vía de administración, se selecciona preferiblemente una vía que sea la más eficaz para el tratamiento. En caso de administración sistémica, además de la administración oral, se administra mediante administraciones parenterales tales como inyección intravenosa, inyección subcutánea e inyección intramuscular. En caso de administración local, se administra, por ejemplo, en la piel, mucosa, pulmón, bronquio, cavidad nasal, mucosa nasal, superficie ocular u ojos. Las formulaciones para administración oral pueden incluir, por ejemplo, polvos, gránulos, comprimidos, cápsulas, jarabes y formulaciones líquidas. Las formulaciones para administración parenteral pueden incluir, por ejemplo, inyecciones, pomadas, geles, cremas, fomentos, parches, linimentos, supositorios, aerosoles, inhalantes, esprays, colirios (soluciones oftálmicas) y gotas nasales. Por ejemplo, cuando el medicamento de la presente invención se aplica a una enfermedad ocular tal como una enfermedad de la retina, se prefiere la administración parenteral, y, en particular, se prefiere la administración en forma de un colirio.

El compuesto (I) de la presente invención y su sal farmacológicamente aceptable tienen una solubilidad elevada en las disoluciones acuosas. Además, el compuesto (I) de la presente invención y su sal farmacológicamente aceptable tienen una estabilidad excelente en las disoluciones, en particular tienen una fotoestabilidad excelente. Por lo tanto, el compuesto (I) de la presente invención y su sal farmacológicamente aceptable se pueden usar de manera adecuada para una formulación que contiene una disolución acuosa, preferiblemente una formulación en forma líquida que contiene la disolución acuosa como base. El compuesto de la presente invención o su sal farmacológicamente aceptable se pueden usar de manera adecuada, por ejemplo, para las formulaciones mencionadas anteriormente tales como, en particular, jarabes, inyecciones, colirios, gotas nasales, etc., y, entre ellas, son especialmente adecuados los colirios.

El medicamento de la presente invención se puede producir según un método conocido por sí mismo en el campo técnico de las formulaciones farmacéuticas, en el que se mezcla de manera convencional el compuesto (I) de la presente invención o su sal farmacológicamente aceptable con al menos un vehículo farmacológicamente aceptable, o similar. El vehículo se puede seleccionar arbitrariamente dependiendo de la forma de la formulación preferible para la administración. El contenido del compuesto (I) de la presente invención o su sal farmacológicamente aceptable en el medicamento varía dependiendo de la forma farmacéutica, la dosis y similares, y se puede seleccionar arbitrariamente. Por ejemplo, el contenido puede ser en general del 0,01 al 99,9 %masa, preferiblemente del 0,1 al 80 %masa de la cantidad total del medicamento.

Como vehículo farmacológicamente aceptable, se pueden usar diversas sustancias de vehículos orgánicos o inorgánicos que se usan de manera convencional como materiales de formulación, y pueden incluir, por ejemplo: excipientes, disgregantes, aglutinantes, plastificantes, lubricantes, etc. en las formulaciones sólidas; disolventes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión, estabilizantes, agentes isotónicos, tampones, espesantes, agentes de ajuste del pH, agentes calmantes, etc. en las formulaciones líquidas. Además, se pueden usar aditivos tales como conservantes, antioxidantes, colorantes y edulcorantes según sea necesario. La formulación sólida se puede revestir con un agente de revestimiento. Se puede usar solamente un tipo o una combinación de dos o más tipos de vehículos y aditivos.

Los excipientes pueden incluir, por ejemplo, lactosa, sacarosa, D-manitol, D-sorbitol, almidón, dextrina, celulosa microcristalina, celulosa cristalina, carmelosa, carmelosa cálcica, carboximetil almidón sódico, hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución, goma arábiga.

Los disgregantes pueden incluir, por ejemplo, carmelosa, carmelosa cálcica, carmelosa sódica, carboximetil almidón sódico, croscarmelosa sódica, crospovidona, hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa cristalina.

Los aglutinantes pueden incluir, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona, celulosa cristalina, sacarosa, dextrina, almidón, gelatina, carmelosa sódica, goma arábiga.

Los plastificantes pueden incluir, por ejemplo, ácido silícico anhidro ligero, estearato magnésico.

Los lubricantes pueden incluir, por ejemplo, estearato magnésico, estearato cálcico, talco.

Los agentes de revestimiento pueden incluir, por ejemplo, gelatina, sacarosa.

Los disolventes pueden incluir, por ejemplo, agua purificada, agua destilada para inyección, solución salina fisiológica, etanol, propilen glicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva.

Los agentes solubilizantes pueden incluir, por ejemplo, propilen glicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, trietanolamina, carbonato sódico, citrato sódico, polisorbato 80.

Los agentes de suspensión pueden incluir, por ejemplo, cloruro de benzalconio, carmelosa, hidroxipropilcelulosa, propilen glicol, povidona, metilcelulosa, monoestearato de glicerina.

Los estabilizantes pueden incluir, por ejemplo, edetato sódico, bisulfito sódico, tiosulfato sódico, citrato sódico, ácido ascórbico, dibutil hidroxitolueno.

Los agentes isotónicos pueden incluir, por ejemplo, cloruro sódico, cloruro potásico, glicerina, manitol, sorbitol, ácido bórico, bórax, glucosa, propilen glicol.

Los tampones pueden incluir, por ejemplo, fosfato disódico, acetato sódico, carbonato sódico, citrato sódico, ácido bórico, bórax.

- 5 Los espesantes pueden incluir, por ejemplo, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, poli(alcohol vinílico), polietilen glicol.

Los agentes de ajuste del pH pueden incluir, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido cítrico, hidróxido sódico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido bórico.

Los agentes calmantes pueden incluir, por ejemplo, alcohol bencílico.

- 10 Los conservantes pueden incluir, por ejemplo, cloruro de benzalconio, parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de etilo, parahidroxibenzoato de propilo, clorobutanol, alcohol bencílico, dehidroacetato sódico, ácido sórbico.

Los antioxidantes pueden incluir, por ejemplo, sulfito sódico, ácido ascórbico.

- 15 Los colorantes pueden incluir, por ejemplo, colorante comestible (por ejemplo, rojo alimentario nº 2 o nº 3), beta-caroteno.

Los edulcorantes pueden incluir, por ejemplo, sacarina sódica, glicirricinato dipotásico, aspartamo.

El medicamento de la presente invención puede contener un ingrediente o una diversidad de otros ingredientes medicinales, a menos que los efectos de la presente invención se vean perjudicados.

- 20 La dosis del compuesto (I) de la presente invención o su sal farmacológicamente aceptable varía dependiendo de las enfermedades o afecciones y sujetos a tratar, y los métodos de medicación, pero, por ejemplo, cuando se administra a un adulto, una dosis es en general de 1 ng a 1000 mg, preferiblemente de 1 a 200 mg en la administración oral. Esta dosis se puede administrar en general de una vez a 4 veces al día. En el caso de la administración parenteral, la dosis es en general, por ejemplo, de 1 ng a 1000 mg, preferiblemente de 1 a 200 mg. Esta dosis se puede administrar en general de una vez a 4 veces al día. Además, por ejemplo en el caso de la administración tópica en los ojos, es preferible instilar un colirio que contiene en general 0,001 a 10 %p/v, preferiblemente 0,01 a 1 %p/v del compuesto (I) de la presente invención o su sal farmacológicamente aceptable, en los ojos, en una cantidad de 5 a 100 µL, preferiblemente de 30 a 60 µL por dosis, alrededor de una vez a 6 veces al día.
- 25

- 30 A continuación, se explicará un método para producir el compuesto (I) de la presente invención. El siguiente método de producción es un ejemplo de un método de producción del compuesto (I) de la presente invención, y el método de producción del compuesto de la presente invención no se limita a él.

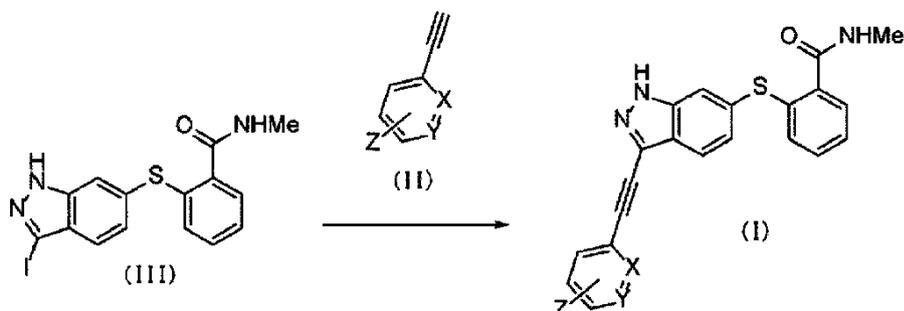
- 35 Incluso si no hay una descripción particular en el siguiente método de producción, la producción se puede llevar a cabo de manera eficaz mediante: un dispositivo para introducir un grupo protector en un grupo funcional según sea necesario, y llevar a cabo la desprotección en una etapa posterior; un dispositivo para proporcionar un grupo funcional como precursor en cada etapa y convertirlo en un grupo funcional deseado en una etapa adecuada; un dispositivo para cambiar el orden de cada proceso y etapa; etc.

- 40 Además, en cada etapa o reacción, se puede llevar a cabo el tratamiento tras la reacción mediante un método convencional. Los compuestos obtenidos en cada etapa o reacción se pueden usar para la reacción posterior en el estado de un líquido de reacción o como un producto bruto. El producto se puede aislar a partir de una mezcla de reacción según un procedimiento rutinario. El producto se puede aislar o purificar seleccionando arbitrariamente un método convencional tal como cristalización, recristalización, destilación, separación y cromatografía, y combinándolos, según sea necesario.

El compuesto (I) de la presente invención se puede producir, por ejemplo, mediante el método mostrado en la siguiente fórmula de reacción 1 o mediante métodos basados en él.

[Fórmula 10]

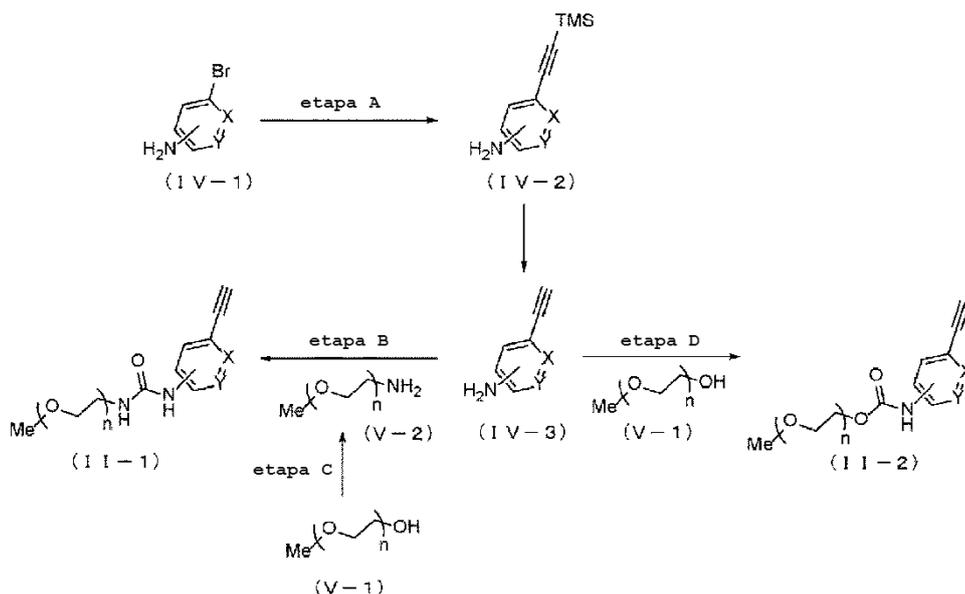
## (Fórmula de reacción 1)



Los símbolos de la fórmula son los mismos que se describieron en la fórmula general (I). Me representa metilo.

- 5 El compuesto (I) de la presente invención se puede producir haciendo reaccionar un compuesto representado mediante la fórmula general (II) (más adelante en la presente memoria, denominado "compuesto (II)") con un compuesto representado mediante la fórmula (III) (más adelante en la presente memoria, denominado "compuesto (III)") en presencia de una base y un catalizador. Con respecto al compuesto (III), se usan en general de 0,5 a 3 equivalentes, preferiblemente de 0,8 a 2 equivalentes del compuesto (II).
- 10 La base puede incluir, por ejemplo, N,N-diisopropiletilamina, trietilamina, dietilamina, diisopropilamina, etc., y entre ellos, se prefiere N,N-diisopropiletilamina o trietilamina. Con respecto al compuesto (III), se usan en general de 1 a 50 equivalentes, preferiblemente de 3 a 30 equivalentes de esta base.
- El catalizador puede incluir, por ejemplo, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, yoduro de cobre, bromuro de cobre, etc., y entre ellos, se prefieren PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y yoduro de cobre. Con respecto al compuesto (III), se usan en general de 0,01 a 0,5 equivalentes, preferiblemente de 0,03 a 0,1 equivalentes de este catalizador.
- 15 Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente inerte para la reacción. Aunque tal disolvente no está limitado en particular, con tal de que la reacción se desarrolle, puede incluir, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, acetato de etilo, etc., y, entre ellos, se prefiere N,N-dimetilformamida o acetonitrilo.
- 20 Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, en general es de 1 a 24 horas, preferiblemente de 2 a 4 horas. Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, en general es de 25 a 160 °C, preferiblemente de 60 a 100 °C.
- 25 Cuando A de la fórmula general (a) es urea o carbamato en el grupo representado mediante Z, el compuesto (II) se puede producir mediante el método representado mediante la siguiente fórmula de reacción 2. Un compuesto representado mediante la fórmula general (II-1) (más adelante en la presente memoria, denominado "compuesto (II-1)") y un compuesto representado mediante la fórmula general (II-2) (más adelante en la presente memoria, denominado "compuesto (II-2)") están abarcados en el compuesto (II).

[Fórmula 11]

**(Fórmula de reacción 2)**

Los símbolos de la fórmula son los mismos que se describieron en la fórmula general (I). TMS representa un grupo trimetilsililo. Me representa metilo.

- 5 Un compuesto representado mediante la fórmula general (IV-3) (más adelante en la presente memoria, denominado "compuesto (IV-3)") está disponible comercialmente, y se pueden usar productos comerciales. Además, el compuesto (IV-3) se puede producir según un método conocido por sí mismo, por ejemplo, los métodos descritos en los documentos WO2013/101184, WO2011/092197 o similares, o los métodos basados en ellos, por ejemplo la etapa A descrita más adelante.
- 10 En la etapa A, se produce un compuesto representado mediante la fórmula general (IV-2) (más adelante en la presente memoria, denominado "compuesto (IV-2)") haciendo reaccionar un compuesto representado mediante la fórmula general (IV-1) (más adelante en la presente memoria, denominado "compuesto (IV-1)") con trimetilsilil acetileno en un disolvente en presencia de una base y un catalizador, y posteriormente se desprotege un grupo trimetilsililo del compuesto (IV-2) para producir el compuesto (IV-3). En la reacción relacionada con la etapa A, respecto del compuesto (IV-1), se usan en general de 1 a 3 equivalentes, preferiblemente de 1,2 a 1,5 equivalentes de trimetilsilil acetileno. La base puede incluir las mismas bases que se ejemplificaron en la fórmula de reacción 1, preferiblemente trietilamina. Con respecto al compuesto (IV-1), se usan en general de 1 a 30 equivalentes, preferiblemente de 10 a 20 equivalentes de esta base. El catalizador puede incluir los mismos catalizadores que se ejemplificaron en la fórmula de reacción 1, y preferiblemente se usa PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y yoduro de cobre. Con respecto al compuesto (IV-1), se usan en general de 0,01 a 0,2 equivalentes, preferiblemente de 0,02 a 0,05 equivalentes de cada uno de estos catalizadores. El disolvente puede incluir el mismo disolvente que se ejemplificó en la fórmula de reacción 1, preferiblemente tetrahidrofurano. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, en general es de 1 a 24 horas, preferiblemente de 3 a 4 horas. Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, en general es de 25 a 120 °C, preferiblemente de 60 a 90 °C. Además, se desprotege un grupo trimetilsililo del compuesto obtenido (IV-2) con una disolución en metanol con la adición de bases, lo que permite la producción del compuesto (IV-3). Una concentración de las bases en la disolución en metanol es en general del 5 al 50 %p/v, preferiblemente del 10 al 15 %p/v. Esta base puede incluir, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, carbonato potásico, carbonato de cesio, etc., y, entre ellos, se prefiere hidróxido sódico. Aunque la temperatura de reacción y el tiempo de reacción para la desprotección varían dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, la temperatura de reacción es en general de 1 a 30 °C, preferiblemente de 15 a 25 °C, y el tiempo de reacción es en general de 1 a 24 horas, preferiblemente de 2 a 4 horas.
- 25
- 30
- 35 En la etapa B, el compuesto (IV-3) se hace reaccionar con cloroformiato de 4-nitrofenilo en un disolvente para formar un producto de carbamato, y después este producto de carbamato se hace reaccionar con un compuesto representado mediante la fórmula general (V-2) (más adelante en la presente memoria, denominado "compuesto (V-2)") para producir el compuesto (II-1). Con respecto al compuesto (IV-3), se usan en general de 0,8 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 1,3 equivalentes de cloroformiato de 4-nitrofenilo. En vez de cloroformiato de 4-nitrofenilo, se puede usar cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo, carbonato de bis(triclorometilo), 1,1'-carbonildiimidazol, cloroformiato de fenilo, carbonato de di(N-succinimidilo), etc. También se puede usar una base, según sea necesario. Esta base puede incluir, por ejemplo, trietilamina, tributilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, 4-
- 40

dimetilaminopiridina, etc., y, entre ellas, se prefiere trietilamina o piridina. Con respecto al compuesto (IV-3), se usan en general de 1 a 30 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes de la base. El disolvente no está limitado en particular, a menos que afecte de manera adversa a la reacción, y puede incluir diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo, etc., y, entre ellos, se prefiere diclorometano, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano. Con respecto al compuesto (IV-3), se usan en general de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente de 1 a 3 equivalentes del compuesto (V-2). Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, en general es de 1 a 48 horas, preferiblemente de 2 a 24 horas. Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, en general es de 0 a 120 °C, preferiblemente de 25 a 110 °C. El compuesto (V-2) está disponible comercialmente, y se pueden usar productos comerciales. Además, el compuesto (V-2) se puede producir según un método conocido por sí mismo, por ejemplo un método descrito en el documento WO2009/109035 (JP 2011-105735 A), o métodos basados en ellos, por ejemplo la etapa C descrita más adelante.

En la etapa C, se produce el compuesto (V-2) a partir de un compuesto representado mediante la fórmula general (V-1) (más adelante en la presente memoria, denominado "compuesto (V-1)"). Primero, el compuesto (V-1) se hace reaccionar con ftalimida, trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo en un disolvente (primera etapa). Después, el producto obtenido en el disolvente se puede hacer reaccionar con hidrazina monohidrato para obtener el compuesto (V-2) (segunda etapa).

En la primera etapa, con respecto al compuesto (V-1), se usan en general de 0,5 a 2 equivalentes, preferiblemente de 1 a 1,2 equivalentes de ftalimida, en general de 0,5 a 2 equivalentes, preferiblemente de 1 a 1,2 equivalentes de trifenilfosfina, así como en general de 0,5 a 2 equivalentes, preferiblemente de 1 a 1,2 equivalentes de azodicarboxilato de dietilo. En vez de azodicarboxilato de dietilo, se puede usar azodicarboxilato de bis(2-metoxietilo), azodicarboxilato de diisopropilo, cianometileno tributilfosforano o similares. El disolvente no está limitado en particular, a menos que afecte de manera adversa a la reacción, y puede incluir, por ejemplo, diclorometano, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, tolueno, N,N-dimetilformamida, etc., y, entre ellos, se prefiere tetrahidrofurano. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, en general es de 5 a 20 horas, preferiblemente de 12 a 18 horas. Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, en general es de 0 a 40 °C, preferiblemente de 0 a 25 °C.

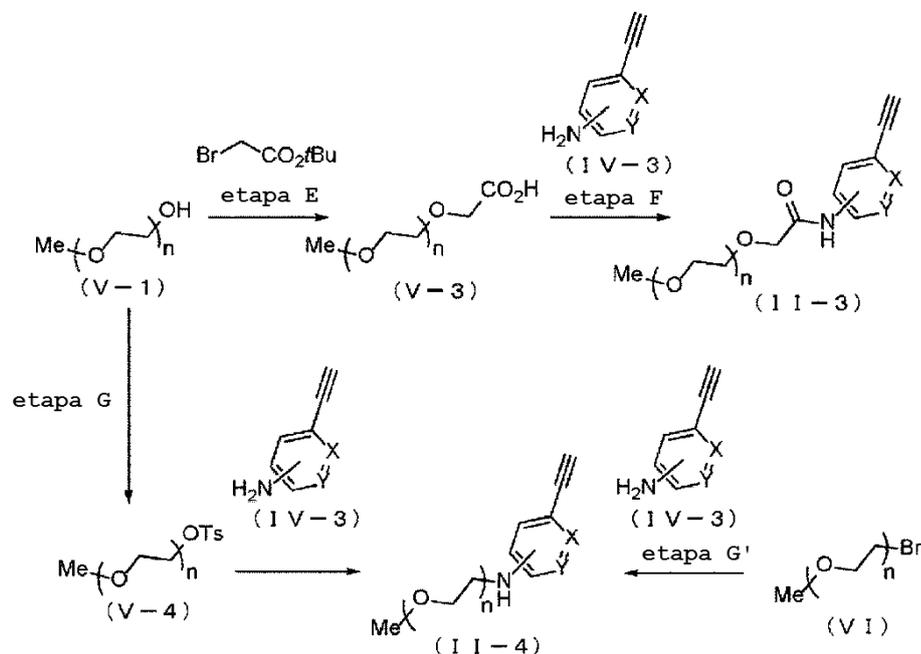
En la segunda etapa, con respecto al compuesto (V-1) usado en la primera etapa, se usan en general de 0,5 a 3 equivalentes, preferiblemente de 1 a 2,2 equivalentes de hidrazina monohidrato para el producto obtenido en la primera etapa. El disolvente no está limitado en particular, a menos que afecte de manera adversa a la reacción, y puede incluir, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, etc., y, entre ellos, se prefiere etanol. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, en general es de 2 a 20 horas, preferiblemente de 4 a 18 horas. Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, en general es de 25 a 120 °C, preferiblemente de 80 a 100 °C.

En la etapa D, el compuesto (V-1) se hizo reaccionar con carbonato de di(N-succinimidilo) en un disolvente en presencia de base para formar un producto de carbonato, y después este producto de carbonato se condensa con el compuesto (IV-3) para producir el compuesto (II-2). Con respecto al compuesto (V-1), se usan en general de 0,5 a 5 equivalentes, preferiblemente de 2 a 3,5 equivalentes de la base, y en general de 0,5 a 5 equivalentes, preferiblemente de 1 a 2 equivalentes de carbonato de di(N-succinimidilo). En vez del carbonato de di(N-succinimidilo), se puede usar carbonato de bis(triclorometilo), 1,1'-carbonildiimidazol, cloroformiato de 4-nitrofenilo, cloroformiato de fenilo, etc. Las bases pueden incluir, por ejemplo, trietilamina, tributilamina, piridina, N,N-diisopropiletetilamina, 4-dimetilaminopiridina, etc., y, entre ellas, se prefiere trietilamina. Además, se puede usar un acelerador de la reacción, según sea necesario. Este acelerador de la reacción puede incluir, por ejemplo, 4-dimetilaminopiridina, 4-pirrolidinopiridina, etc., y, entre ellas, se prefiere 4-dimetilaminopiridina. Con respecto al compuesto (V-1), se usan en general de 0,05 a 0,5 equivalentes, preferiblemente de 0,1 a 0,2 equivalentes del acelerador de la reacción. Además, con respecto al compuesto (IV-3), se usan en general de 0,5 a 5 equivalentes, preferiblemente de 1 a 2 equivalentes del compuesto (V-1). El disolvente no está limitado en particular, a menos que afecte de manera adversa a la reacción, y puede incluir, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, etc., y, entre ellos, se prefiere acetato de etilo. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, en general es de 1 a 48 horas, preferiblemente de 10 a 24 horas. Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, en general es de 0 a 100 °C, preferiblemente de 60 a 80 °C.

Cuando A en la fórmula general (a) es  $\alpha$ -alcoxi amida o amina en el grupo representado mediante Z, el compuesto (II) se puede producir, por ejemplo, mediante un método representado mediante la siguiente fórmula de reacción 3. Un compuesto representado mediante la fórmula general (II-3) (más adelante en la presente memoria, denominado "compuesto (II-3)") y un compuesto representado mediante la fórmula general (II-4) (más adelante en la presente memoria, denominado "compuesto (II-4)") están abarcados en el compuesto (II).

[Fórmula 12]

## (Fórmula de reacción 3)



Los símbolos de la fórmula son los mismos que se describieron en la fórmula general (I). Ts representa un grupo p-toluenosulfonilo (grupo tosil). Me representa metilo, y tBu representa terc-butilo.

- 5 En la etapa E, el compuesto (V-1) se hace reaccionar con bromoacetato de terc-butilo en un disolvente convencional en presencia de una base, y después se produce un compuesto representado mediante la fórmula general (V-3) (más adelante en la presente memoria, denominado "compuesto (V-3)") mediante la hidrólisis del éster. Con respecto al compuesto (V-1), se usan en general de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente de 2 a 3 equivalentes de la base, y en general de 1 a 3 equivalentes, preferiblemente de 1 a 1,2 equivalentes de bromoacetato de terc-butilo. La base puede incluir, por ejemplo, hidruro sódico, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, n-butil-litio, etc., y, entre ellos, se prefiere hidruro sódico. En vez del bromoacetato de terc-butilo, también se puede usar cloroacetato de metilo, cloroacetato de etilo, bromoacetato de metilo, bromoacetato de etilo, etc. El disolvente no está limitado en particular, a menos que afecte de manera adversa a la reacción, y puede incluir, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, tolueno, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, etc., y, entre ellos, se prefiere tetrahidrofurano. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, en general es de 1 a 24 horas, preferiblemente de 10 a 17 horas. Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, en general es de 0 a 100 °C, preferiblemente de 0 a 25 °C.

- La hidrólisis del éster se lleva a cabo en un disolvente convencional en presencia de una base. En la hidrólisis del éster, con respecto al éster, se usan en general de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente de 2 a 4 equivalentes de la base. La base puede incluir, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, etc., y, entre ellos, se prefiere hidróxido de litio. El disolvente no está limitado en particular, a menos que afecte de manera adversa a la reacción, y puede incluir, por ejemplo, disolventes mixtos de disolventes orgánicos (por ejemplo, acetonitrilo, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, etc.) y agua, y, entre ellos, se prefiere un disolvente mixto de tetrahidrofurano y agua. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, en general es de 1 a 24 horas, preferiblemente de 3 a 5 horas. Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, en general es de 0 a 100 °C, preferiblemente de 60 a 100 °C.

- En la etapa F, el compuesto (V-3) se hace reaccionar con el compuesto (IV-3) en un disolvente convencional en presencia de una base y un agente de condensación para producir el compuesto (II-3). Con respecto al compuesto (IV-3), se usan en general de 0,1 a 3 equivalentes, preferiblemente de 0,5 a 1,2 equivalentes del compuesto (V-3). Además, con respecto al compuesto (IV-3), se usan en general de 1 a 3 equivalentes, preferiblemente de 1 a 2 equivalentes del agente de condensación, y en general de 0,5 a 5 equivalentes, preferiblemente de 2 a 4 equivalentes de la base. El agente de condensación puede incluir, por ejemplo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol, hidrocloreto de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil] carbodiimida, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidino fosfonio, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, cianofosfonato de dietilo, difenilfosforil azida, éster de trifluoroacetato de pentafluorofenilo, cloroformiato de isopropilo, etc., y, entre ellos, se prefiere hidrocloreto de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio.

Las bases pueden incluir, por ejemplo, trietilamina, piridina, N,N-diisopropiletilamina, 4-dimetilaminopiridina, etc., y, entre ellas, se prefiere trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o 4-dimetilaminopiridina. El disolvente no está limitado en particular a menos que afecte de manera adversa a la reacción, y puede incluir, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, éter dietílico, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, etc., y, entre ellos, se prefiere diclorometano o N,N-dimetilformamida. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, en general es de 1 a 24 horas, preferiblemente de 3 a 24 horas. Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, en general es de 0 a 100 °C, preferiblemente de 25 a 40 °C.

En la etapa G, primero se hace reaccionar el compuesto (V-1) con cloruro de p-toluenosulfonilo en un disolvente convencional en presencia de una base para producir un compuesto representado mediante la fórmula general (V-4) (más adelante en la presente memoria, denominado "compuesto (V-4)"). Después, el compuesto (V-4) se hace reaccionar con el compuesto (IV-3) en un disolvente convencional en presencia de una base para producir el compuesto (II-4).

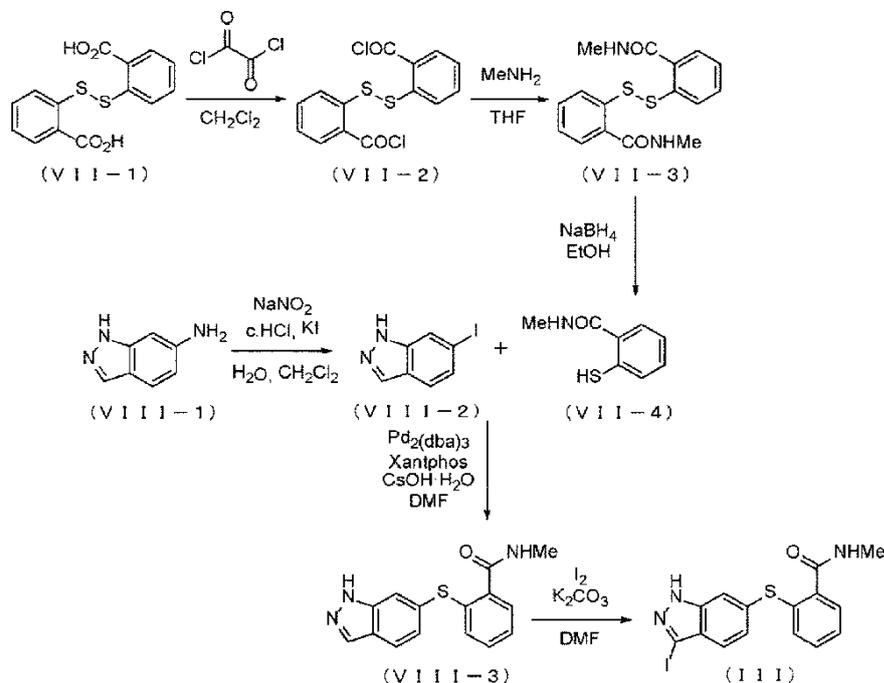
Con respecto al compuesto (V-1), se usan en general de 1 a 2,2 equivalentes, preferiblemente de 1,2 a 1,5 equivalentes de cloruro de p-toluenosulfonilo. Con respecto al compuesto (V-1), se usan en general de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente de 1,5 a 3 equivalentes de la base. La base puede incluir, por ejemplo, piridina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, 4-dimetilaminopiridina, etc., y, entre ellas, se prefiere trietilamina. El disolvente no está limitado en particular a menos que afecte de manera adversa a la reacción, y puede incluir, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., y, entre ellos, se prefiere diclorometano. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, en general es de 1 a 24 horas, preferiblemente de 14 a 21 horas. Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, en general es de 0 a 100 °C, preferiblemente de 25 a 50 °C.

En la reacción del compuesto (V-4) y el compuesto (IV-3), con respecto al compuesto (V-3), se usan en general de 0,3 a 5 equivalentes, preferiblemente de 0,5 a 4,5 equivalentes del compuesto (V-4). Con respecto al compuesto (IV-3), se usan en general de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente de 1,5 a 3 equivalentes de la base. La base puede incluir, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato de cesio, carbonato potásico, etc., y, entre ellos, se prefiere carbonato de cesio o carbonato potásico. En la reacción del compuesto (V-4) y el compuesto (IV-3), se prefiere usar un acelerador de la reacción. Con respecto al compuesto (IV-3), se usan en general de 0,1 a 3 equivalentes, preferiblemente de 0,2 a 1 equivalente de este acelerador de la reacción. El acelerador de la reacción puede incluir, por ejemplo, yoduro sódico, yoduro potásico, yoduro de tetrabutilamonio, etc., y, entre ellos, se prefiere yoduro potásico. El disolvente no está limitado en particular a menos que afecte de manera adversa a la reacción, y puede incluir, por ejemplo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, etc., y, entre ellos, se prefiere acetonitrilo o N,N-dimetilformamida. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, en general es de 9 a 60 horas, preferiblemente de 18 a 24 horas. Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, en general es de 25 a 120 °C, preferiblemente de 80 a 120 °C.

En la reacción del compuesto (V-4) y el compuesto (IV-3), también se puede producir el compuesto (II-4) usando, en vez del compuesto (V-4), un compuesto representado mediante la fórmula general (VI) (más adelante en la presente memoria denominado "compuesto (VI)"), que se muestra en la etapa G' en la fórmula de reacción 3. Las condiciones preferidas y similares para la reacción del compuesto (VI) y el compuesto (IV-3) según la etapa G' son iguales a las de la reacción del compuesto (V-4) y el compuesto (IV-3) según la etapa G anteriormente mencionada.

El compuesto (III) se puede producir según métodos descritos en los métodos conocidos, por ejemplo los métodos descritos en los documentos WO 2006/048745 (JP 2008-518901 A), WO 2001/002369 (Patente JP N° 3878849), etc. o los métodos basados en ellos, por ejemplo la siguiente fórmula de reacción 4.

[Fórmula 13]

**(Fórmula de reacción 4)**

En la fórmula, Me representa metilo.

5 En el método de la fórmula de reacción 4, se hace reaccionar un compuesto representado mediante la fórmula (VII-1) (más adelante en la presente memoria, denominado "compuesto (VII-1)") con cloruro de oxalilo en un disolvente convencional para formar un cloruro de ácido representado mediante la fórmula (VII-2) (más adelante en la presente memoria, denominado "cloruro de ácido (VII-2)"), que se hace reaccionar después con metilamina para obtener un producto de amida representado mediante la fórmula (VII-3) (más adelante en la presente memoria, denominado "producto de amida (VII-3)"). El producto de amida representado mediante la fórmula (VII-3) se puede reducir con borohidruro sódico para obtener un producto de tiol representado mediante la fórmula (VII-4) (más adelante en la presente memoria, denominado "producto de tiol (VII-4)").

15 Con respecto al compuesto (VII-1), se usan en general de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente de 2 a 4 equivalentes del cloruro de oxalilo. El disolvente no está limitado en particular, a menos que afecte de manera adversa a la reacción, y puede incluir, por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano, tolueno, etc., y, entre ellos, se prefiere diclorometano. En la reacción del compuesto (VII-1) con cloruro de oxalilo, se prefiere usar un acelerador de la reacción. Con respecto al compuesto (VII-1), se usan en general de 0,01 a 0,5 equivalentes, preferiblemente de 0,01 a 0,1 equivalentes este acelerador de la reacción. El acelerador de la reacción puede incluir N,N-dimetilformamida. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los disolventes a usar, en general es de 10 a 60 horas, preferiblemente de 15 a 40 horas. Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo de los disolventes, en general es de 15 a 100 °C, preferiblemente de 20 a 80 °C.

20 La reacción del cloruro de ácido (VII-2) con metilamina se puede llevar a cabo, por ejemplo, en tetrahidrofurano. Con respecto al cloruro de ácido (VII-2), se usan en general de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente de 2 a 5 equivalentes de metilamina. El tiempo de reacción es en general de 6 a 24 horas, preferiblemente de 12 a 24 horas. La temperatura de reacción es en general de 0 a 100 °C, preferiblemente de 0 a 30 °C.

25 En la reducción del producto de amida (VII-3), respecto al producto de amida (VII-3), se usan en general de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente de 1 a 3 equivalentes de borohidruro sódico. La reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, en etanol. El tiempo de reacción es en general de 6 a 24 horas, preferiblemente de 12 a 20 horas. La temperatura de reacción es en general de 0 a 50 °C, preferiblemente de 0 a 30 °C.

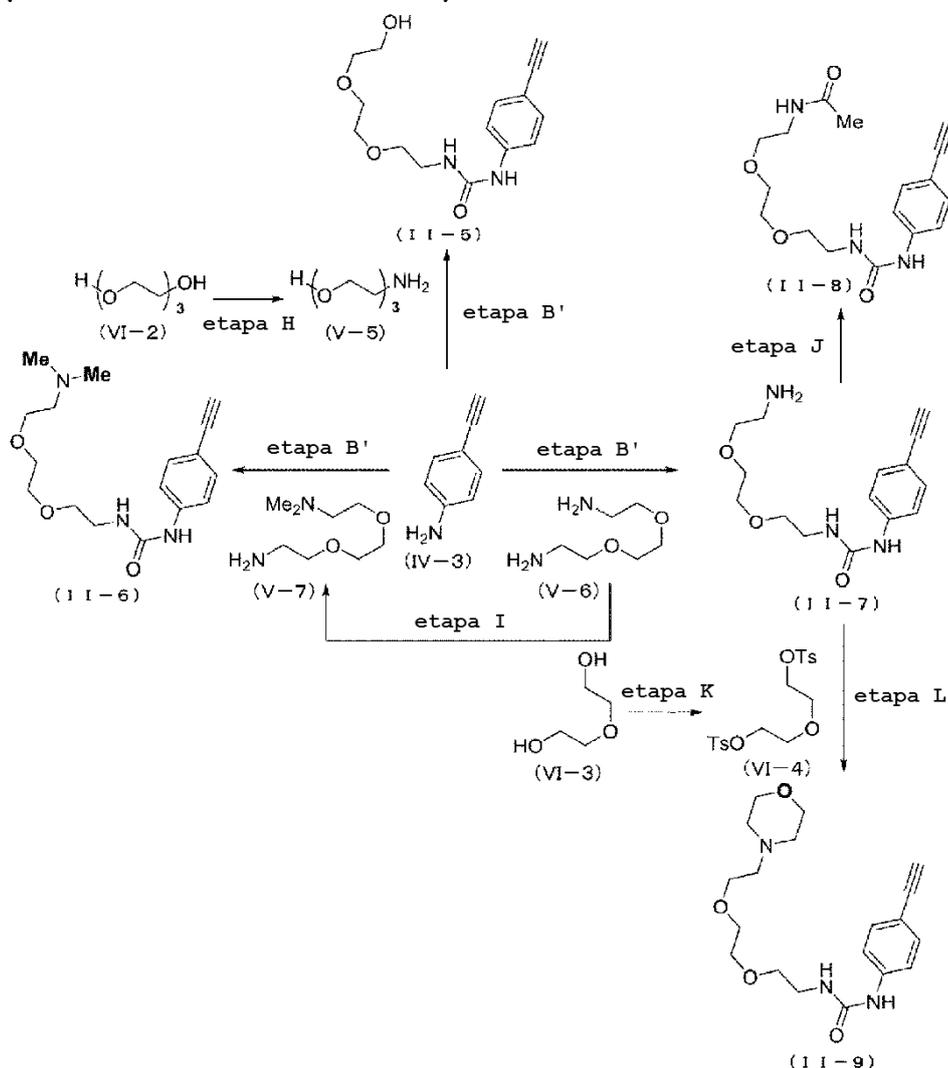
30 Por otra parte, se puede hacer reaccionar un compuesto representado mediante la fórmula (VIII-1) (más adelante en la presente memoria, denominado "compuesto (VIII-1)") con nitrito sódico y después con yoduro potásico en una disolución acuosa ácida para obtener un compuesto representado mediante la fórmula (VIII-2) (más adelante en la presente memoria, denominado "compuesto (VIII-2)"). Este compuesto (VIII-2) se puede hacer reaccionar en presencia de un producto de tiol (VII-4),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno e hidróxido de cesio monohidrato para obtener un compuesto representado mediante la fórmula (VIII-3) (más adelante en la presente

memoria, denominado "compuesto (VIII-3)"). Posteriormente, este compuesto (VIII-3) se puede yodar en presencia de carbonato potásico para producir el compuesto (III).

- 5 En la reacción para obtener el compuesto (VIII-2) a partir del compuesto (VIII-1), con respecto al compuesto (VIII-1), se usan en general de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente de 1 a 3 equivalentes de nitrito sódico, y en general de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente de 1 a 3 equivalentes de yoduro potásico. El tiempo de reacción del compuesto (VIII-1) con nitrito sódico es en general de 10 minutos a 6 horas, preferiblemente de 0,5 horas a 2 horas. La temperatura de reacción es en general de 0 a 50 °C, preferiblemente de 0 a 30 °C. El tiempo de reacción con yoduro potásico es en general de 10 minutos a 6 horas, preferiblemente de 0,5 hora a 3 horas. La temperatura de reacción es en general de 0 a 50 °C, preferiblemente de 0 a 40 °C.
- 10 La reacción para obtener el compuesto (VIII-3) a partir del compuesto (VIII-2) y del producto de tior (VII-4) se puede llevar a cabo bajo una atmósfera de gas argón, por ejemplo en N,N-dimetilformamida. Con respecto al compuesto (VIII-2), se usan en general de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente de 1 a 3 equivalentes del producto de tior (VII-4). Con respecto al compuesto (VIII-2), se usan en general de 0,01 a 3 equivalentes, preferiblemente de 0,03 a 1 equivalente de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>. Con respecto al compuesto (VIII-2), se usan en general de 0,05 a 3 equivalentes, preferiblemente de 0,1 a 2 equivalentes de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno. Con respecto al compuesto (VIII-2), se usan en general de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente de 1 a 3 equivalentes de hidróxido de cesio monohidrato. El tiempo de reacción es en general de 1 a 24 horas, preferiblemente de 2 a 10 horas. La temperatura de reacción es en general de 25 a 150 °C, preferiblemente de 80 a 120 °C.
- 15
- 20 La yodación del compuesto (VIII-3) se puede llevar a cabo, por ejemplo, en N,N-dimetilformamida. Con respecto al compuesto (VIII-3), se usan en general de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente de 1 a 3 equivalentes de carbonato potásico. Con respecto al compuesto (VIII-3), se usan en general de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente de 1 a 3 equivalentes de yodo. El tiempo de reacción es en general de 1 a 24 horas, preferiblemente de 1 a 6 horas. La temperatura de reacción es en general de 0 a 50 °C, preferiblemente de 0 a 30 °C.
- 25 Cuando A en la fórmula general (a) es urea y R<sup>2</sup> es un alquilo como se definió anteriormente que puede estar sustituido en el grupo representado mediante Z, el compuesto (II) se puede producir mediante un método mostrado en la siguiente fórmula de reacción 5. Un compuesto representado mediante la fórmula (II-5) (más adelante en la presente memoria, denominado "compuesto (II-5)"), un compuesto representado mediante la fórmula (II-6) (más adelante en la presente memoria, denominado "compuesto (II-6)"), un compuesto representado mediante la fórmula (II-7) (más adelante en la presente memoria, denominado "compuesto (II-7)"), un compuesto representado mediante la fórmula (II-8) (más adelante en la presente memoria, denominado "compuesto (II-8)") y un compuesto representado mediante la fórmula (II-9) (más adelante en la presente memoria, denominado "compuesto (II-9)") están abarcados en el compuesto (II).
- 30

[Fórmula 14]

## (Fórmula de reacción 5)



En la fórmula, Ts representa un grupo p-toluenosulfonilo (grupo tosilo), y Me representa metilo.

- 5 En la etapa H, se produce un compuesto representado mediante la fórmula (V-5) (más adelante en la presente memoria, denominado "compuesto (V-5)") a partir de un compuesto representado mediante la fórmula (VI-2) (más adelante en la presente memoria, denominado "compuesto (VI-2)"). Primero, el compuesto (VI-2) se hace reaccionar con dimetilclorosilano de terc-butilo en presencia de una base en un disolvente (primera etapa). Después, el producto obtenido en un disolvente se hace reaccionar con ftalimida, trifenilfosfina, y azodicarboxilato de dietilo (segunda etapa). Posteriormente, el producto obtenido se puede hacer reaccionar con hidrazina monohidrato y después con ácido clorhídrico para obtener el compuesto (V-5) (tercera etapa).
- 10

- En la primera etapa, con respecto al compuesto (VI-1), se usan en general de 0,8 a 1,2 equivalentes, preferiblemente de 1 a 1,1 equivalentes de una base, y en general de 0,8 a 2 equivalentes, preferiblemente de 1 a 1,2 equivalentes de metilclorosilano de terc-butilo. La base puede incluir, por ejemplo, hidruro sódico, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, n-butil-litio, y, entre ellos, se prefiere hidruro sódico. El disolvente no está limitado en particular, y puede incluir, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, tolueno, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, etc., y, entre ellos, se prefiere tetrahidrofurano. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, en general es de 1 a 48 horas, preferiblemente de 15 a 24 horas. Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, en general es de 0 a 100 °C, preferiblemente de 0 a 25 °C.
- 15

- 20 En la segunda etapa, con respecto al producto obtenido en la primera etapa, se usan en general de 0,5 a 2 equivalentes, preferiblemente de 1 a 1,6 equivalentes de ftalimida, en general de 1 a 2 equivalentes, preferiblemente de 1 a 1,6 equivalentes de trifenilfosfina, así como en general de 1 a 2 equivalentes, preferiblemente de 1 a 1,2 equivalentes de azodicarboxilato de dietilo. En vez de azodicarboxilato de dietilo, se puede usar azodicarboxilato de

bis(2-metoxietilo), azodicarboxilato de diisopropilo, cianometilen tributilfosforano o similares. El disolvente no está limitado en particular, y puede incluir, por ejemplo, diclorometano, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, tolueno, N,N-dimetilformamida etc., y, entre ellos, se prefiere tetrahidrofurano. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, en general es de 5 a 20 horas, preferiblemente de 12 a 18 horas. Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, en general es de 0 a 40 °C, preferiblemente de 0 a 25 °C.

En la tercera etapa, con respecto al producto obtenido en la segunda etapa, se usan en general de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente de 1 a 4,4 equivalentes de hidrazina monohidrato. El disolvente no está limitado en particular, y puede incluir, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, etc., y, entre ellos, se prefiere etanol. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, en general es de 2 a 20 horas, preferiblemente de 4 a 18 horas.

Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, en general es de 25 a 120 °C, preferiblemente de 80 a 100 °C. Después, se añaden de 5 a 10 equivalentes, preferiblemente de 8 a 10 equivalentes de ácido clorhídrico concentrado. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, en general es de 2 a 20 horas, preferiblemente de 2 a 4 horas. Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, en general es de 0 a 120 °C, preferiblemente de 90 a 110 °C.

En la etapa I, se produce un compuesto representado mediante la fórmula (V-7) (más adelante en la presente memoria, denominado "compuesto (V-7)") a partir de un compuesto representado mediante la fórmula (V-6) (más adelante en la presente memoria, denominado "compuesto (V-6)"). Primero, el compuesto (V-6) se hace reaccionar con dicarbonato de di-terc-butilo en un disolvente (primera etapa). Después, el producto obtenido en un disolvente se hace reaccionar con formaldehído, ácido acético, y triacetoxiborohidruro sódico (segunda etapa). Posteriormente, el producto obtenido se puede hacer reaccionar con ácido trifluoroacético para obtener el compuesto (V-7) (tercera etapa).

En la primera etapa, con respecto al compuesto (V-6), se usan en general de 0,4 a 0,6 equivalentes, preferiblemente de 0,5 a 0,6 equivalentes de dicarbonato de di-terc-butilo (en una disolución del 30% en tetrahidrofurano), y en general de 0,8 a 1,1 equivalentes, preferiblemente de 0,9 a 1,0 equivalente de diisopropiletilamina. El disolvente no está limitado en particular, y puede incluir, por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, 1,4-dioxano, etc., y, entre ellos, se prefiere diclorometano. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, en general es de 2 a 10 horas, preferiblemente de 2 a 4 horas. Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, en general es de 0 a 40 °C, preferiblemente de 0 a 25 °C.

En la segunda etapa, con respecto al producto obtenido en la primera etapa, se usan en general de 10 a 40 equivalentes, preferiblemente de 20 a 30 equivalentes de formaldehído (disolución del 37% en agua), en general de 10 a 40 equivalentes, preferiblemente de 20 a 30 equivalentes de ácido acético, así como en general de 1,5 a 5 equivalentes, preferiblemente de 1,5 a 2 equivalentes de triacetoxiborohidruro sódico. El disolvente no está limitado en particular, y puede incluir, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, etc., y, entre ellos, se prefiere metanol. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, en general es de 2 a 10 horas, preferiblemente de 2 a 3 horas. Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, en general es de 0 a 40 °C, preferiblemente de 0 a 25 °C.

En la tercera etapa, con respecto al producto obtenido en la segunda etapa, se usan en general de 5 a 20 equivalentes, preferiblemente de 5 a 17 equivalentes de ácido trifluoroacético. El disolvente no está limitado en particular, y puede incluir, por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, 1,4-dioxano, etc., y, entre ellos, se prefiere diclorometano. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, en general es de 30 minutos a 2 horas, preferiblemente de 30 minutos a 1 hora. Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, en general es de 0 a 40 °C, preferiblemente de 0 a 25 °C.

En la etapa J, el compuesto (II-7) se hace reaccionar con anhídrido acético para producir el compuesto (II-8) en un disolvente convencional. Con respecto al compuesto (II-7), se usan en general de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente de 1,5 a 3 equivalentes de anhídrido acético, y en general de 0,1 a 0,5 equivalentes, preferiblemente de 0,1 a 0,3 equivalentes de 4-dimetilaminopiridina. El disolvente no está limitado en particular, y puede incluir, por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, 1,4-dioxano, etc., y, entre ellos, se prefiere acetonitrilo. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, en general es de 6 a 10 horas, preferiblemente de 6 a 8 horas. Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, en general es de 0 a 40 °C, preferiblemente de 0 a 25 °C.

En la etapa K, se hace reaccionar un compuesto representado mediante la fórmula (VI-3) (más adelante en la presente memoria, denominado "compuesto (VI-3)") con cloruro de p-toluenosulfonilo para producir un compuesto representado mediante la fórmula (VI-4) (más adelante en la presente memoria, denominado "compuesto (VI-4)") en un disolvente convencional en presencia de una base. Con respecto al compuesto (VI-3), se usan en general de 2 a

3 equivalentes, preferiblemente de 2 a 2,2 equivalentes de cloruro de p-toluenosulfonilo. Con respecto al compuesto (VI-3), se usan en general de 2 a 8 equivalentes, preferiblemente de 5 a 8 equivalentes de una base. La base puede incluir, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato de cesio, carbonato potásico, y, entre ellos, se prefiere hidróxido sódico o hidróxido potásico. El disolvente no está limitado en particular, y puede incluir, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., y, entre ellos, se prefiere diclorometano. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, en general es de 1 a 24 horas, preferiblemente de 3 a 10 horas. Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, en general es de 0 a 40 °C, preferiblemente de 0 a 25 °C.

En la etapa L, el compuesto (II-7) se hace reaccionar con el compuesto (VI-4) para producir el compuesto (II-9) en una disolución convencional en presencia de una base. Con respecto al compuesto (II-7), se usan en general de 1 a 3 equivalentes, preferiblemente de 1,5 a 2,0 equivalentes del compuesto (VI-4). La base puede incluir, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato de cesio, carbonato potásico, y, entre ellos, se prefiere carbonato sódico o carbonato potásico. El disolvente no está limitado en particular, y puede incluir, por ejemplo, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc., y, entre ellos, se prefiere acetonitrilo. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, en general es de 10 a 24 horas, preferiblemente de 10 a 18 horas. Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo de los reactivos o disolventes a usar, en general es de 25 a 120 °C, preferiblemente de 80 a 100 °C.

En la etapa B', se puede producir el compuesto (II-5), (II-6), o (II-7) mediante el uso del compuesto (V-5), (V-6), o (V-7) en vez del compuesto (V-2) de la misma manera que en la etapa B.

El compuesto (I) producido de la presente invención se puede aislar o purificar en forma de un educto, o en forma de su sal producida mediante un tratamiento de formación de sales según un método convencional. El método de aislamiento o purificación no está limitado en particular, y se puede llevar a cabo, por ejemplo, seleccionando arbitrariamente un método convencional tal como cristalización, recristalización, destilación, separación y cromatografía, o su combinación. Se puede obtener un solvato del compuesto (I) de la presente invención según un método conocido por sí mismo.

#### [Ejemplos]

Más adelante en la presente memoria, la presente invención se explicará de manera más específica citando Ejemplos de Referencia, Ejemplos, Ejemplos de Formulación y Ejemplos de Ensayo.

En los Ejemplos de Referencia, los Ejemplos y los Ejemplos de Ensayo, las temperaturas se expresaron en todos los casos en grados Celsius (°C), a menos que se especifique de otra manera. Todas las cantidades y porcentajes se basan en los pesos, a menos que se especifique de otra manera. Los reactivos se adquirieron de proveedores de reactivos tales como Sigma-Aldrich Corporation, Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., o Nacalai Tesque Inc., y se usaron sin purificación, a menos que se indique de otra manera.

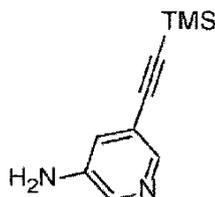
Las operaciones en los Ejemplos de Referencia y los Ejemplos se llevaron a cabo en general en un disolvente anhidro bajo una atmósfera de argón. Las reacciones se analizaron mediante CCF (cromatografía en capa fina), se juzgaron por el consumo de un material de partida, y se terminaron. Para la CCF, se usó gel de sílice 60F254 (Merck), se usó un disolvente adecuado para su desarrollo, y se mostró en una posición adecuada. La cromatografía en columna rápida se llevó a cabo mediante el uso de gel de sílice SiliaFlash (marca registrada) F60 (malla 230 a 600, Silicycle Inc.).

Para los valores analíticos de los compuestos que se describirán en los Ejemplos de Referencia y los Ejemplos, se midieron los puntos de fusión mediante el uso de un aparato MP-500 tipo V (sin corrección) producido por Yanaco Co. Los espectros de <sup>1</sup>H-RMN se registraron mediante un instrumento Bruker que funcionaba a 400 MHz. Los espectros de RMN se obtuvieron como una disolución con CDCl<sub>3</sub> mediante el uso arbitrario de cloroformo como patrón de referencia (7,26 ppm) o mediante el uso de tetrametilsilano (0,00 ppm) internamente. También se usaron otros disolventes para RMN según fue necesario. Cuando se informan las multiplicidades de los picos, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), a (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes), td (triplete de dobletes). Cuando se exponen las constantes de acoplamiento (valores de J), se informan en hercios (Hz).

## Ejemplo de Referencia 1

Producción de 5-[(trimetilsilil)etnil]piridin-3-amina

[Fórmula 15]



- 5 Se añadió trietilamina (20 mL) y trimetilsililacetileno (3,32 mL, 24 mmol) a una disolución de 3-amino-5-bromopiridina (3,46 g, 20 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (561,5 mg, 0,80 mmol) y CuI (76,2 mg, 0,40 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) a temperatura ambiente, se agitó durante 5 minutos, y después se agitó a reflujo con calor durante 21 horas. Tras la filtración de la disolución resultante, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo (v/v) = 50/50 → 0/100) para obtener el compuesto del título (2,36 g, 62%) en forma de un polvo marrón.

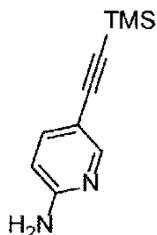
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,10 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 2,8, 1,6 Hz), 3,68 (2H, s ancho), 0,25 (9H, s).

## Ejemplo de Referencia 2

Producción de 5-[(trimetilsilil)etnil]piridin-2-amina

15

[Fórmula 16]



- 20 Se usó 2-amino-5-bromopiridina (5,2 g, 30 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (842,3 mg, 1,2 mmol), CuI (114,3 mg, 0,60 mmol), tetrahidrofurano (15 mL), trietilamina (30 mL) y trimetilsililacetileno (4,98 mL, 36 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 1 para obtener el compuesto del título (5,17 g, 91%) en forma de un polvo amarillo.

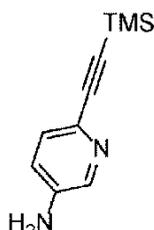
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,21 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 6,41 (1H, d ancho, J = 8,4 Hz), 4,56 (2H, s ancho), 0,24 (9H, s).

## Ejemplo de Referencia 3

Producción de 6-[(trimetilsilil)etnil]piridin-3-amina

25

[Fórmula 17]



- 30 Se usó 3-amino-6-bromopiridina (6,50 g, 37,6 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1,05 g, 1,5 mmol), CuI (142,8 mg, 0,75 mmol), tetrahidrofurano (19 mL), trietilamina (38 mL) y trimetilsililacetileno (6,24 mL, 45,1 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 1 para obtener el compuesto del título (6,28 g, 88%) en forma de un polvo marrón.

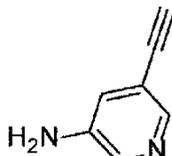
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 8,4, 2,8 Hz), 3,84

(2H, s ancho), 0,24 (9H, s).

Ejemplo de Referencia 4

Producción de 5-etinilpiridin-3-amina

[Fórmula 18]



5

Se añadió una disolución de hidróxido sódico (1,00 g) en metanol (10 mL) a una disolución de 5-[(trimetilsilil)etinil]piridin-3-amina (1,90 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) a temperatura ambiente, y se agitó durante 4 horas. La disolución resultante se diluyó con agua, y se llevó a cabo una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó con sulfato sódico anhidro, y después el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo (v/v) = 50/50 → 25/75) para obtener el compuesto del título (800,1 mg, 68%) en forma de un polvo marrón.

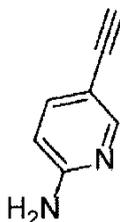
10

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,13 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,05 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 2,4, 1,6 Hz), 3,72 (2H, s ancho), 3,14 (1H, s).

15 Ejemplo de Referencia 5

Producción de 5-etinilpiridin-2-amina

[Fórmula 19]



20

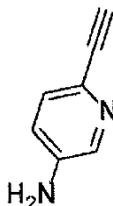
Se usó 5-[(trimetilsilil)etinil]piridin-2-amina (4,40 g, 23,2 mmol), tetrahidrofurano (23 mL), hidróxido sódico (2,30 g), y metanol (23 mL) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 4 para obtener el compuesto del título (2,71 g, 99%) en forma de un polvo marrón.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,23 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 6,43 (1H, d ancho, J = 8,8 Hz), 4,59 (2H, s ancho), 3,05 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 6

25 Producción de 6-etinilpiridin-3-amina

[Fórmula 20]



30

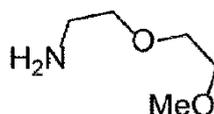
Se usó 6-[(trimetilsilil)etinil]piridin-3-amina (6,28 g, 33,0 mmol), tetrahidrofurano (33 mL), hidróxido sódico (3,30 g), y metanol (33 mL) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 4 para obtener el compuesto del título (3,60 g, 92%) en forma de un polvo negro.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,05 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,27 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,89 (1H, dd, J = 8,4, 2,8 Hz), 3,89 (2H, s ancho), 3,01 (1H, s).

## Ejemplo de Referencia 7

Producción de 2-(2-metoxietoxi)etan-1-amina

[Fórmula 21]



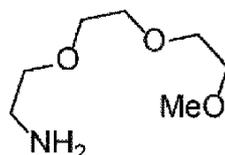
- 5 Se añadió dietilenglicol monometil éter (3,9 mL, 33,3 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (2,2 mol/L, disolución en tolueno) (15,5 mL, 34,1 mmol) a una disolución de ftalimida (4,90 g, 34,2 mmol) y trifenilfosfina (9,00 g, 34,2 mmol) en tetrahidrofurano (180 mL) a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche. A la disolución resultante se le añadió además etanol (60 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (50 mL) y hexano (50 mL) al residuo, y los componentes insolubles se eliminaron mediante filtración. Después de concentrar el filtrado a presión reducida, se añadió etanol (120 mL) e hidrazina monohidrato (2,4 mL, 68,6 mmol), y se agitó a reflujo con calor durante la noche. Después de enfriar esta disolución a temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico concentrado (15 mL), y se agitó a reflujo con calor durante 1 hora. Después de enfriar esta disolución a temperatura ambiente, los componentes insolubles se eliminaron mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo, que se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se ajustó a pH = 13 con una disolución acuosa de hidróxido sódico 3 N, y se llevó a cabo la extracción con diclorometano. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,74 g, 44%) en forma de una materia oleosa amarilla pálida.

- 20  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,64-3,61 (2H, m), 3,57-3,55 (2H, m), 3,51 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,39 (3H, s), 2,89-2,87 (2H, m).

## Ejemplo de Referencia 8

Producción de 2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etan-1-amina

[Fórmula 22]



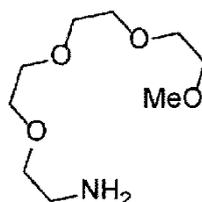
- 25 Se usó ftalimida (5,59 g, 38 mmol), trifenilfosfina (10,3 g, 39,2 mmol), trietilenglicol monometil éter (6 mL, 38,4 mmol), azodicarboxilato de dietilo (2,2 mol/L, disolución en tolueno) (18,2 mL, 40 mmol), tetrahidrofurano (150 mL), etanol (220 mL) e hidrazina monohidrato (3 mL, 84,5 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 7 para obtener el compuesto del título (4,48 g, 72%) en forma de una materia oleosa amarilla.

- 30  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,67-3,64 (6H, m), 3,57-3,55 (2H, m), 3,51 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,38 (3H, s), 2,87 (2H, t ancho, J = 5,2 Hz).

## Ejemplo de Referencia 9

Producción de 2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-amina

[Fórmula 23]



- 35 Se usó ftalimida (2,28 g, 15,5 mmol), trifenilfosfina (4,06 g, 15,5 mmol), tetraetilenglicol monometil éter (3 mL, 15 mmol), azodicarboxilato de dietilo (2,2 mol/L, disolución en tolueno) (7,2 mL, 15,9 mmol), tetrahidrofurano (60 mL), etanol (50 mL) e hidrazina monohidrato (1,2 mL, 33 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera

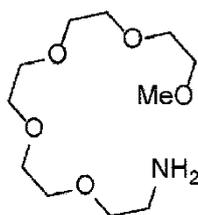
que en el Ejemplo de Referencia 7 para obtener el compuesto del título (2,94 g, 95%) en forma de una materia oleosa amarilla.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,67-3,62 (10H, m), 3,56-3,54 (2H, m), 3,51-3,49 (2H, m), 3,37 (3H, s), 2,88-2,83 (2H, m).

5 Ejemplo de Referencia 10

Producción de 2,5,8,11,14-pentaoxahehexadecan-16-amina

[Fórmula 24]



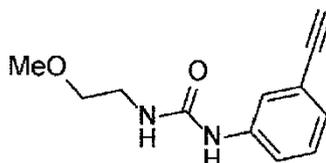
10 Se usó ftalimida (1,34 g, 9,4 mmol), trifetilfosfina (2,47 g, 9,4 mmol), pentaetilenglicol monometil éter (2 mL, 8,6 mmol), azodicarboxilato de dietilo (2,2 mol/L, disolución en tolueno) (4,3 mL, 9,4 mmol), tetrahidrofurano (50 mL), etanol (100 mL) e hidrazina monohidrato (660  $\mu\text{L}$ , 18,8 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 7 para obtener el compuesto del título (1,34 g, 62%) en forma de una materia oleosa amarilla pálida.

15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,66-3,64 (14H, m), 3,56-3,54 (2H, m), 3,51 (2H, d,  $J = 5,2$  Hz), 3,38 (3H, s), 2,86 (2H, t,  $J = 5,2$  Hz).

Ejemplo de Referencia 11

Producción de 1-(3-etinilfenil)-3-(2-metoxietil)urea

[Fórmula 25]



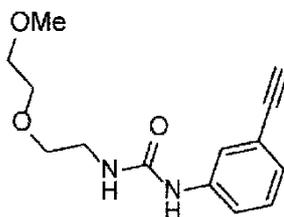
20 Se añadió 3-etinilanilina (585,8 mg, 5,0 mmol) y piridina (0,44 mL, 5,5 mmol) a una disolución de cloroformiato de 4-nitrofenilo (1,00 g, 5,0 mmol) en diclorometano (50 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución resultante se le añadió además 2-metoxietilamina (0,94 mL, 11 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, y después el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo (v/v) = 50/50  $\rightarrow$  0/100) para obtener el compuesto del título (1,05 g, 96%) en forma de un polvo blanco.

25  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42 (1H, s ancho), 7,37 (1H, d ancho,  $J = 7,6$  Hz), 7,23 (1H, t,  $J = 7,6$  Hz), 7,17 (1H, d ancho,  $J = 7,6$  Hz), 7,03 (1H, s ancho), 5,31 (1H, ancho, s), 3,52 (2H, t ancho,  $J = 4,8$  Hz), 3,46-3,42 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,04 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 12

30 Producción de 1-(3-etinilfenil)-3-[2-(2-metoxietoxi)etil]urea

[Fórmula 26]



Se usó cloroformiato de 4-nitrofenilo (907,0 mg, 4,5 mmol), diclorometano (45 mL), 3-etinilanilina (527,1 mg, 4,5 mmol), piridina (0,58 mL, 7,2 mmol) y 2-(2-metoxietoxi)etan-1-amina (1,43 g, 12 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 11 para obtener el compuesto del título (620,0 mg, 53%) en forma de una materia oleosa marrón.

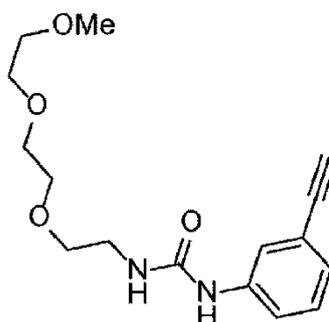
- 5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45-7,44 (1H, m), 7,42 (1H, d ancho,  $J = 7,6$  Hz), 7,23 (1H, t,  $J = 7,6$  Hz), 7,15 (1H, d ancho,  $J = 7,6$ , 1,2 Hz), 6,98 (1H, s ancho), 5,31 (1H, s ancho), 3,67-3,65 (2H, m), 3,62 (2H, t ancho,  $J = 4,8$  Hz), 3,58-3,56 (2H, m), 3,47-3,43 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,04 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 13

Producción de 1-(3-etinilfenil)-3-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil}urea

10

[Fórmula 27]



Se usó cloroformiato de 4-nitrofenilo (907,0 mg, 4,5 mmol), diclorometano (45 mL), 3-etinilanilina (527,1 mg, 4,5 mmol), piridina (0,58 mL, 7,2 mmol) y 2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etan-1-amina (1,96 g, 12 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 11 para obtener el compuesto del título (819,5 mg, 59%) en forma de una materia oleosa marrón.

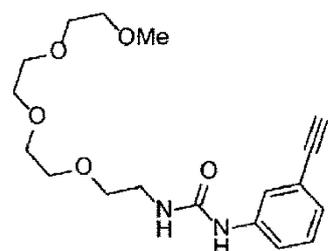
15

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,58 (1H, s ancho), 7,51 (1H, d ancho,  $J = 7,6$  Hz), 7,48 (1H, t,  $J = 1,2$  Hz), 7,21 (1H, t,  $J = 7,6$  Hz), 7,10 (1H, dt ancho,  $J = 7,6$ , 1,2 Hz), 5,82 (1H, s ancho), 3,70-3,67 (6H, m), 3,64-3,61 (4H, m), 3,47-3,43 (5H, m), 3,02 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 14

20 Producción de 1-(3-etinilfenil)-3-(2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)urea

[Fórmula 28]



Se usó cloroformiato de 4-nitrofenilo (516,0 mg, 2,6 mmol), diclorometano (25 mL), 3-etinilanilina (288  $\mu\text{L}$ , 2,6 mmol), piridina (228  $\mu\text{L}$ , 2,8 mmol) y 2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-amina (884,5 mg, 4,3 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 11 para obtener el compuesto del título (393,0 mg, 44%) en forma de una materia oleosa amarilla pálida.

25

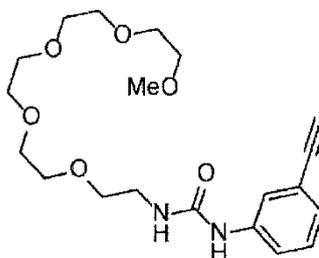
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,73 (1H, s ancho), 7,54-7,52 (2H, m), 7,19 (1H, t ancho,  $J = 7,1$  Hz), 7,09 (1H, d ancho,  $J = 7,1$  Hz), 5,95 (1H, s ancho), 3,74-3,72 (4H, m), 3,68-3,65 (4H, m), 3,62-3,58 (6H, m), 3,45-3,41 (2H, m), 3,32 (3H, s), 3,01 (1H, s).

30

## Ejemplo de Referencia 15

Producción de 1-(3-etinilfenil)-3-(2,5,8,11,14-pentaoxahehexadecan-16-il)urea

[Fórmula 29]



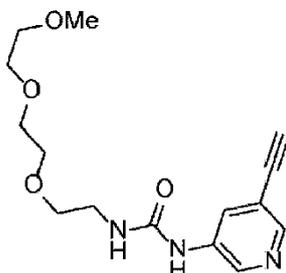
- 5 Se usó cloroformiato de 4-nitrofenilo (516,0 mg, 2,6 mmol), diclorometano (25 mL), 3-etinilanilina (288  $\mu$ L, 2,6 mmol), piridina (228  $\mu$ L, 2,8 mmol) y 2,5,8,11,14-pentaoxahehexadecan-16-amina (1,00 g, 4,3 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 11 para obtener el compuesto del título (965 mg, 96%) en forma de una materia oleosa amarilla pálida.

- 10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,80 (1H, s ancho), 7,55 (1H, s), 7,54 (1H, d,  $J = 7,7$  Hz), 7,19 (1H, t ancho,  $J = 7,7$  Hz), 7,08 (1H, d ancho,  $J = 7,7$  Hz), 6,05 (1H, s ancho), 3,75-3,72 (4H, m), 3,70-3,64 (6H, m), 3,62-3,59 (6H, m), 3,48-3,43 (4H, m), 3,28 (3H, s), 3,01 (1H, s).

## Ejemplo de Referencia 16

Producción de 1-(5-etinilpiridin-3-il)-3-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil}urea

[Fórmula 30]



- 15 Se añadió 5-etinilpiridin-3-amina (236,3 mg, 2,0 mmol) a una disolución de cloroformiato de 4-nitrofenilo (403,1 mg, 2,0 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. A una disolución del producto bruto resultante en 1,4-dioxano (20 mL), se le añadió 2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etan-1-amina (359,1 mg, 2,2 mmol) y trietilamina (0,62 mL, 4,4 mmol), se agitó a reflujo con calor durante la noche, y después el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol (v/v) = 91/9) para obtener el compuesto del título (447,7 mg, 73%) en forma de una materia oleosa marrón.

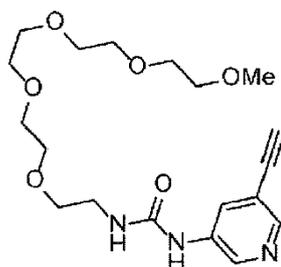
- 20  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,40 (1H, d,  $J = 2,8$  Hz), 8,30 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 8,22 (1H, dd ancho,  $J = 2,8, 2,0$  Hz), 7,96 (1H, s ancho), 6,01 (1H, s ancho), 3,72-3,62 (10H, m), 3,46-3,43 (5H, m), 3,15 (1H, s).

25

## Ejemplo de Referencia 17

Producción de 1-(5-etinilpiridin-3-il)-3-(2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il)urea

[Fórmula 31]



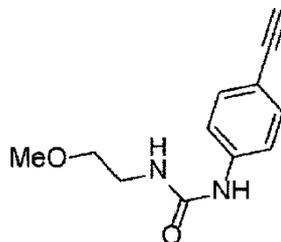
- 5 Se usó cloroformiato de 4-nitrofenilo (201,6 mg, 1,0 mmol), tetrahidrofurano (10 mL), 5-etinilpiridin-3-amina (118,2 mg, 1,0 mmol), 1,4-dioxano (10 mL), 2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-amina (276,5 mg, 1,1 mmol) y trietilamina (0,31 mL, 2,2 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 16 para obtener el compuesto del título (249,5 mg, 63%) en forma de una materia oleosa marrón.

- 10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,48 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,29 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,23 (1H, dd ancho, J = 2,8, 1,6 Hz), 8,06 (1H, s ancho), 6,02 (1H, s ancho), 3,78-3,75 (4H, m), 3,72-3,59 (12H, m), 3,45-3,43 (4H, m), 3,27 (s, 3H), 3,14 (1H, s).

## Ejemplo de Referencia 18

Producción de 1-(4-etinilfenil)-3-(2-metoxietil)urea

[Fórmula 32]



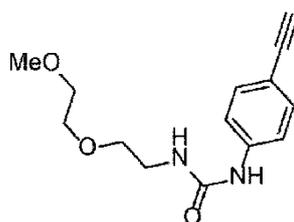
- 15 Se añadió piridina (0,42 mL, 5,2 mmol) y 4-etinilanilina (502,3 mg, 4,3 mmol) a una disolución de cloroformiato de 4-nitrofenilo (873,4 mg, 4,3 mmol) en diclorometano (30 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. A esta disolución se le añadió una disolución de 2-metoxietilamina (664,4 mg, 8,8 mmol) en diclorometano (5 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se diluyó con diclorometano, y se lavó con una disolución acuosa de ácido cítrico del 10% y solución salina saturada. La capa orgánica se secó con sulfato magnésico anhidro,
- 20 y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo (v/v) = 1/2) para obtener el compuesto del título (759,7 mg, 81%) en forma de un sólido naranja pálido.

- 25  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,41 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,14 (1H, s ancho), 5,31 (1H, s ancho), 3,52 (2H, t ancho, J = 4,8 Hz), 3,46-3,42 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,02 (1H, s).

## Ejemplo de Referencia 19

Producción de 1-(4-etinilfenil)-3-[2-(2-metoxietoxi)etil]urea

[Fórmula 33]



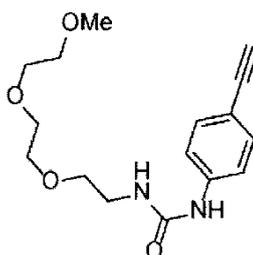
Se usó cloroformiato de 4-nitrofenilo (622,2 mg, 3,1 mmol), diclorometano (12 mL), piridina (0,25 mL, 3,1 mmol), 4-etinilanilina (300 mg, 2,6 mmol) y 2-(2-metoxietoxi)etan-1-amina (613,2 mg, 5,1 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 18 para obtener el compuesto del título (485,3 mg, 72%) en forma de una materia oleosa naranja.

- 5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38-7,31 (5H, m), 5,54 (1H, s ancho), 3,65-3,64 (2H, m), 3,61 (2H, t,  $J = 5,2$  Hz), 3,57-3,54 (2H, m), 3,46-3,42 (2H, m), 3,37 (3H, s), 3,00 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 20

Producción de 1-(4-etinilfenil)-3-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil}urea

[Fórmula 34]



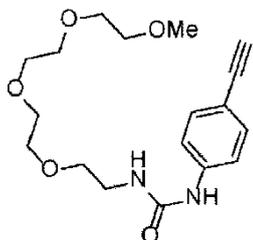
- 10 Se usó cloroformiato de 4-nitrofenilo (3,43 g, 17,0 mmol), diclorometano (130 mL), piridina (1,54 mL, 19,0 mmol), 4-etinilanilina (2,0 g, 17,0 mmol) y 2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etan-1-amina (3,60 g, 22,1 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 18 para obtener el compuesto del título (3,87 g, 74%) en forma de una materia oleosa naranja.

- 15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,73 (1H, s ancho), 7,38 (4H, m), 5,87 (1H, s ancho), 3,69 (6H, m ancho), 3,63-3,61 (4H, m), 3,46-3,45 (5H, m), 2,99 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 21

Producción de 1-(4-etinilfenil)-3-(2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)urea

[Fórmula 35]



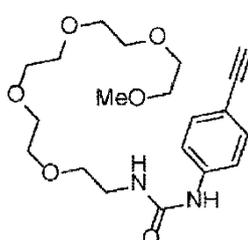
- 20 Se usó cloroformiato de 4-nitrofenilo (253,9 mg, 1,3 mmol), diclorometano (4 mL), piridina (0,12 mL, 1,5 mmol), 4-etinilanilina (120,5 mg, 1,0 mmol) y 2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-amina (417,9 mg, 2,0 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 18 para obtener el compuesto del título (348,5 mg, 97%) en forma de una materia oleosa naranja.

- 25  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,82 (1H, s ancho), 7,43 (2H, d ancho,  $J = 8,8$  Hz), 7,37 (2H, d ancho,  $J = 8,8$  Hz), 5,90 (1H, t ancho,  $J = 5,2$  Hz), 3,77-3,74 (4H, m), 3,68-3,65 (4H, m), 3,63-3,58 (6H, m), 3,45-3,41 (2H, m), 3,30 (3H, s), 2,99 (1H, s).

## Ejemplo de Referencia 22

Producción de 1-(4-etinilfenil)-3-(2,5,8,11,14-pentaoxahehexadecan-16-il)urea

[Fórmula 36]



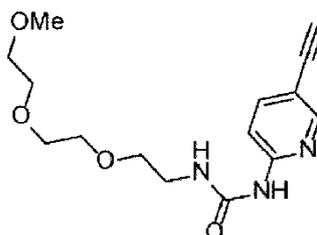
5 Se usó cloroformiato de 4-nitrofenilo (216,0 mg, 1,1 mmol), diclorometano (4 mL), piridina (0,10 mL, 1,2 mmol), 4-etinilanilina (103,5 mg, 0,88 mmol) y 2,5,8,11,14-pentaoxahehexadecan-16-amina (431,5 mg, 1,7 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 18 para obtener el compuesto del título (335,2 mg, 96%) en forma de una materia oleosa naranja.

10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,93 (1H, s ancho), 7,44 (2H, d ancho,  $J = 8,8$  Hz), 7,38 (2H, d ancho,  $J = 8,8$  Hz), 5,99 (1H, t ancho,  $J = 4,4$  Hz), 3,78-3,73 (4H, m), 3,71-3,68 (2H, m), 3,67-3,64 (4H, m), 3,63-3,58 (6H, m), 3,45-3,41 (4H, m), 3,27 (3H, s), 2,98 (1H, s).

## Ejemplo de Referencia 23

Producción de 1-(5-etinilpiridin-2-il)-3-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil}urea

[Fórmula 37]



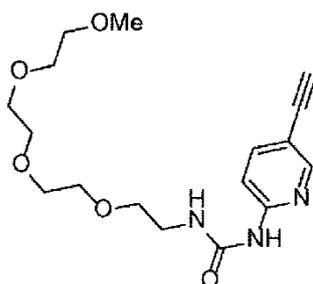
15 Se usó cloroformiato de 4-nitrofenilo (341,0 mg, 1,7 mmol), diclorometano (18 mL), 5-etinilpiridin-2-amina (200 mg, 1,7 mmol), 1,4-dioxano (15 mL), trietilamina (1,2 mL, 8,5 mmol) y 2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etan-1-amina (408,0 mg, 2,5 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 16 para obtener el compuesto del título (168,0 mg, 32%) en forma de una materia oleosa amarilla pálida.

20  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,31 (1H, d,  $J = 1,8$  Hz), 7,71 (1H, dd,  $J = 8,8, 1,8$  Hz), 7,11 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 3,65-3,59 (8H, m), 3,52-3,47 (4H, m), 3,34 (4H, s ancho).

## Ejemplo de Referencia 24

Producción de 1-(5-etinilpiridin-2-il)-3-(2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)urea

[Fórmula 38]



25 Se usó cloroformiato de 4-nitrofenilo (341,0 mg, 1,7 mmol), diclorometano (18 mL), 5-etinilpiridin-2-amina (200 mg, 1,7 mmol), 1,4-dioxano (15 mL), trietilamina (520  $\mu\text{L}$ , 1,9 mmol) y 2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-amina (526,0 mg, 2,5 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 16 para obtener el compuesto del título (284,0 mg, 48%) en forma de una materia oleosa amarilla pálida.

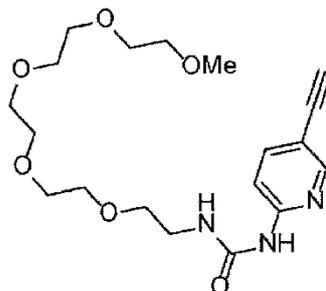
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,31 (1H, d,  $J = 1,8$  Hz), 7,72 (1H, dd,  $J = 8,8, 1,8$  Hz), 7,12 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 3,67-3,59 (12H, m), 3,52-3,46 (4H, m), 3,35 (1H, s), 3,34 (3H, s).

Ejemplo de Referencia 25

Producción de 1-(5-etinilpiridin-2-il)-3-(2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il)urea

5

[Fórmula 39]



Se usó cloroformiato de 4-nitrofenilo (341,0 mg, 1,7 mmol), diclorometano (20 mL), 5-etinilpiridin-2-amina (200 mg, 1,7 mmol), 1,4-dioxano (15 mL), trietilamina (260  $\mu\text{L}$ , 1,9 mmol) y 2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-amina (850,0 mg, 3,4 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 16 para obtener el compuesto del título (553,0 mg, 83%) en forma de una materia oleosa amarilla.

10

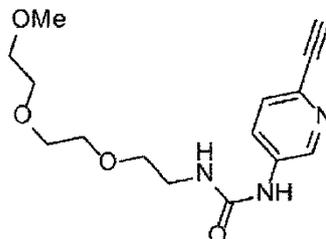
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,31 (1H, d,  $J = 1,8$  Hz), 7,72 (1H, dd,  $J = 8,8, 1,8$  Hz), 7,12 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 3,66-3,59 (16H, m), 3,53-3,46 (4H, m), 3,35 (1H, s), 3,34 (3H, s).

Ejemplo de Referencia 26

Producción de 1-(6-etinilpiridin-3-il)-3-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil}urea

15

[Fórmula 40]



Se usó cloroformiato de 4-nitrofenilo (341,0 mg, 1,7 mmol), tetrahidrofurano (18 mL), 6-etinilpiridin-3-amina (200 mg, 1,7 mmol), 1,4-dioxano (15 mL), trietilamina (260  $\mu\text{L}$ , 1,9 mmol) y 2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etan-1-amina (552,0 mg, 3,4 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 16 para obtener el compuesto del título (319,7 mg, 62%) en forma de una materia oleosa naranja pálida.

20

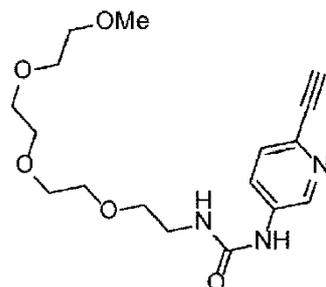
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,37 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 8,33 (1H, s), 8,12 (1H, dd,  $J = 8,6, 2,4$  Hz), 7,40 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 6,17 (1H, s ancho), 3,67-3,58 (10H, m), 3,44-3,43 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,13 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 27

Producción de 1-(6-etinilpiridin-3-il)-3-(2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)urea

25

[Fórmula 41]



Se usó cloroformiato de 4-nitrofenilo (273,0 mg, 1,4 mmol), tetrahidrofurano (15 mL), 6-etinilpiridin-3-amina (160 mg, 1,4 mmol), 1,4-dioxano (15 mL), trietilamina (260  $\mu$ L, 1,9 mmol) y 2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-amina (560,0 mg, 2,7 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 16 para obtener el compuesto del título (417,3 mg, 88%) en forma de una materia oleosa marrón.

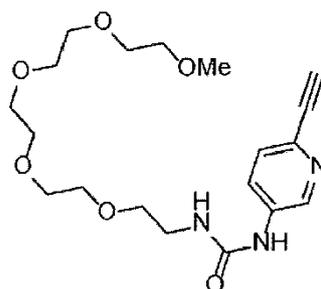
- 5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,39 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,17 (1H, dd, J = 8,7, 2,4 Hz), 8,11 (1H, s), 7,39 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,13 (1H, s ancho), 3,76-3,74 (4H, m), 3,68-3,66 (6H, m), 3,62-3,59 (4H, m), 3,46-3,42 (2H, m), 3,31 (3H, s), 3,05 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 28

Producción de 1-(6-etinilpiridin-3-il)-3-(2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il)urea

10

[Fórmula 42]



Se usó cloroformiato de 4-nitrofenilo (341,0 mg, 1,7 mmol), tetrahidrofurano (18 mL), 6-etinilpiridin-3-amina (200,0 mg, 1,7 mmol), 1,4-dioxano (15 mL), trietilamina (260  $\mu$ L, 1,9 mmol) y 2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-amina (850,0 mg, 3,4 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 16 para obtener el compuesto del título (585,0 mg, 88%) en forma de una materia oleosa amarilla.

15

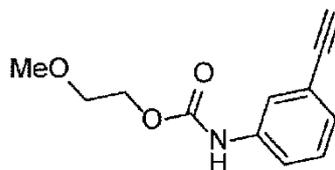
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,43 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,17-8,16 (2H, m), 7,40 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,13 (1H, s ancho), 3,77-3,58 (18H, m), 3,45-3,44 (2H, m), 3,26 (3H, s), 3,06 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 29

Producción de (3-etinilfenil)carbamato de 2-metoxietilo

20

[Fórmula 43]



Se añadió carbonato de di(N-succinimidilo) (1,34 g, 5,3 mmol) y trietilamina (1,39 mL, 10 mmol) a una disolución de 2-metoxietanol (0,39 mL, 5,0 mmol) en acetato de etilo (15 mL) mientras se enfriaba en hielo, se agitó durante 30 minutos, y después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución resultante se le añadió además 3-etinilanilina (0,62 mL, 5,5 mmol), y se agitó a reflujo con calor durante 5 horas. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo (v/v) = 80/20  $\rightarrow$  50/50) para obtener el compuesto del título (771,0 mg, 70%) en forma de una materia oleosa incolora.

25

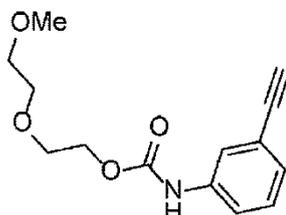
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,50 (1H, s ancho), 7,39 (1H, d ancho, J = 7,6 Hz), 7,25 (1H, t ancho, J = 7,6 Hz), 7,19 (1H, d ancho, J = 7,6 Hz), 6,74 (1H, s ancho), 4,33 (2H, t ancho, J = 4,4 Hz), 3,64 (2H, t ancho, J = 4,4 Hz), 3,42 (3H, s), 3,06 (1H, s).

30

## Ejemplo de Referencia 30

Producción de (3-etinilfenil)carbamato de 2-(2-metoxietoxi)etilo

[Fórmula 44]



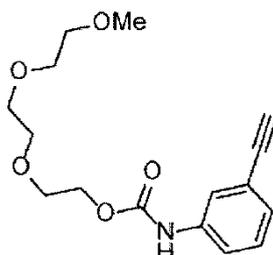
- 5 Se usó dietilenglicol monometil éter (0,59 mL, 5,0 mmol), acetato de etilo (15 mL), carbonato de di(N-succinimidilo) (1,34 g, 5,3 mmol), trietilamina (1,39 mL, 10 mmol) y 3-etinilanilina (0,62 mL, 5,5 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 29 para obtener el compuesto del título (757,5 mg, 57%) en forma de una materia oleosa incolora.

- 10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,50 (1H, s ancho), 7,39 (1H, d ancho,  $J = 7,6$  Hz), 7,25 (1H, t,  $J = 7,6$  Hz), 7,18 (1H, dt ancho,  $J = 7,6, 1,2$  Hz), 6,75 (1H, s ancho), 4,34 (2H, t ancho,  $J = 4,4$  Hz), 3,75 (2H, t ancho,  $J = 4,4$  Hz), 3,68-3,66 (2H, m), 3,58-3,56 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,05 (1H, s).

## Ejemplo de Referencia 31

Producción de (3-etinilfenil)carbamato de 2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etilo

[Fórmula 45]



- 15 Se usó trietilenglicol monometil éter (0,78 mL, 5,0 mmol), acetato de etilo (15 mL), carbonato de di(N-succinimidilo) (1,34 g, 5,3 mmol), trietilamina (1,39 mL, 10 mmol) y 3-etinilanilina (0,62 mL, 5,5 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 29 para obtener el compuesto del título (1,00 g, 68%) en forma de una materia oleosa amarilla pálida.

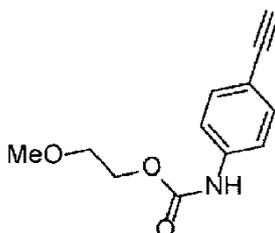
- 20  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,51 (1H, s ancho), 7,40 (1H, d ancho,  $J = 7,6$  Hz), 7,25 (1H, t,  $J = 7,6$  Hz), 7,18 (1H, dt ancho,  $J = 7,6, 1,2$  Hz), 6,91 (1H, s ancho), 4,33 (2H, t ancho,  $J = 4,4$  Hz), 3,75 (2H, t ancho,  $J = 4,4$  Hz), 3,70-3,65 (6H, m), 3,57-3,55 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,05 (1H, s).

## Ejemplo de Referencia 32

Producción de (4-etinilfenil)carbamato de 2-metoxietilo

25

[Fórmula 46]



- 30 Se usó 2-metoxietanol (385,9 mg, 5,1 mmol), acetato de etilo (4 mL), carbonato de di(N-succinimidilo) (1,35 g, 5,3 mmol), trietilamina (2,0 mL, 14 mmol) y 4-etinilanilina (704,2 mg, 6,0 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 29 para obtener el compuesto del título (913,7 mg, 82%) en forma de una materia oleosa naranja.

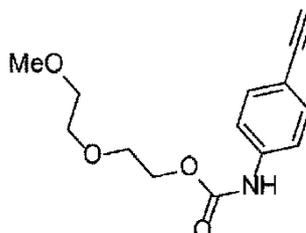
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,43 (2H, d ancho,  $J = 8,4$  Hz), 7,34 (2H, d ancho,  $J = 8,4$  Hz), 6,79 (1H, s ancho), 4,34-4,32 (2H, t ancho,  $J = 4,4$  Hz), 3,65-3,62 (2H, t ancho,  $J = 4,4$  Hz), 3,41 (3H, s), 3,02 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 33

Producción de (4-etinilfenil)carbamato de 2-(2-metoxietoxi)etilo

5

[Fórmula 47]



10

Se usó dietilenglicol monometil éter (600,6 mg, 5,0 mmol), acetato de etilo (4 mL), carbonato de di(N-succinimidilo) (1,35 g, 5,3 mmol), trietilamina (2 mL, 14 mmol) y 4-etinilanilina (709,7 mg, 6,1 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 29 para obtener el compuesto del título (1,06 g, 80%) en forma de una materia oleosa naranja.

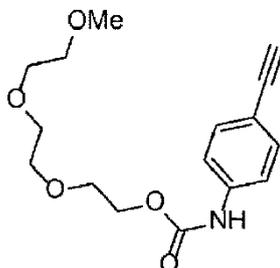
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,44 (2H, d ancho,  $J = 8,8$  Hz), 7,34 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz), 6,77 (1H, s ancho), 4,34 (2H, t ancho,  $J = 4,8$  Hz), 3,74 (2H, t ancho,  $J = 4,8$  Hz), 3,68-3,66 (2H, m), 3,58-3,56 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,02 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 34

Producción de (4-etinilfenil)carbamato de 2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etilo

15

[Fórmula 48]



20

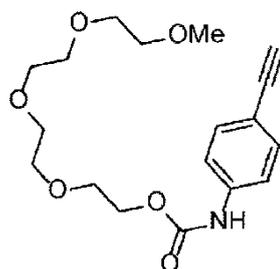
Se usó trietilenglicol monometil éter (824,3 mg, 5,0 mmol), acetato de etilo (4 mL), carbonato de di(N-succinimidilo) (1,37 g, 5,3 mmol), trietilamina (2,0 mL, 14 mmol) y 4-etinilanilina (744,2 mg, 6,4 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 29 para obtener el compuesto del título (1,21 g, 79%) en forma de una materia oleosa amarilla.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,43 (2H, d ancho,  $J = 8,8$  Hz), 7,35 (2H, d ancho,  $J = 8,8$  Hz), 6,93 (1H, s ancho), 4,33 (2H, t ancho,  $J = 4,8$  Hz), 3,74 (2H, t ancho,  $J = 4,8$  Hz), 3,71-3,69 (6H, m), 3,57-3,55 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,02 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 35

25 Producción de (4-etinilfenil)carbamato de 2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-ilo

[Fórmula 49]



Se usó tetraetilenglicol monometil éter (1,53 g, 7,4 mmol), acetato de etilo (10 mL), carbonato de di(N-succinimidilo) (2,11 g, 8,2 mmol), trietilamina (3,0 mL, 22 mmol) y 4-etinilanilina (1,12 g, 9,5 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 29 para obtener el compuesto del título (1,54 g, 60%) en forma de una materia oleosa naranja.

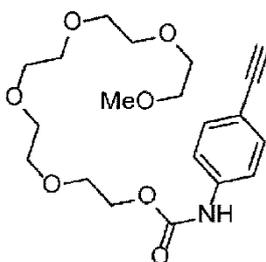
- 5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,43 (2H, d ancho,  $J = 8,8$  Hz), 7,36 (2H, d ancho,  $J = 8,8$  Hz), 7,10 (1H, s ancho), 4,33 (2H, t ancho,  $J = 4,8$  Hz), 3,74 (2H, t ancho,  $J = 4,8$  Hz), 3,68-3,64 (10H, m), 3,57-3,54 (2H, m), 3,37 (3H, s), 3,02 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 36

Producción de (4-etinilfenil)carbamato de 2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-ilo

10

[Fórmula 50]



Se usó pentaetilenglicol monometil éter (1,54 g, 6,1 mmol), acetato de etilo (10 mL), carbonato de di(N-succinimidilo) (1,77 g, 6,9 mmol), trietilamina (2,6 mL, 19 mmol), 4-etinilanilina (962,2 mg, 8,2 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (78,5 mg, 0,64 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 29 para obtener el compuesto del título (1,20 g, 50%) en forma de una materia oleosa naranja.

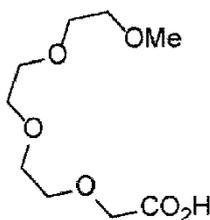
15

- $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,43 (2H, d ancho,  $J = 8,8$  Hz), 7,37 (2H, d ancho,  $J = 8,8$  Hz), 7,14 (1H, s ancho), 4,33 (2H, t ancho,  $J = 4,8$  Hz), 3,74 (2H, t ancho,  $J = 4,8$  Hz), 3,67-3,63 (14H, m), 3,55-3,52 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,02 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 37

20 Producción de ácido 3,6,9,12-tetraoxatridecanoico

[Fórmula 51]



Se añadió tetraetilenglicol monometil éter (3,04 g, 19 mmol) a una disolución de hidruro sódico del 60% (1,37 g, 34 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) mientras se enfriaba en hielo, y se agitó durante 20 minutos. A esta disolución se le añadió gota a gota bromoacetato de terc-butilo (4,31 g, 22 mmol) mientras se enfriaba en hielo, y se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. A esta disolución se le añadió además hidróxido de litio (1,73 g, 72 mmol) y agua (15 mL), y se agitó a reflujo con calor durante 4 horas. La disolución se diluyó con agua y se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se ajustó a  $\text{pH} = 1$  con ácido clorhídrico 6 N, y se llevó a cabo la extracción con diclorometano/metanol ( $v/v$ ) = 10/1. Las capas orgánicas se combinaron, después se secaron con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,13 g, 52%) en forma de una materia oleosa naranja.

25

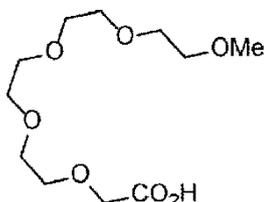
30

- $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,16 (2H, s), 3,78-3,75 (2H, m), 3,70-3,63 (8H, m), 3,59-3,57 (2H, m), 3,39 (3H, s).

## Ejemplo de Referencia 38

Producción de ácido 3,6,9,12,15-pentaoxahehexadecanoico

[Fórmula 52]



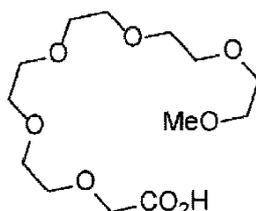
- 5 Se usó un 60% de hidruro sódico (2,20 g, 54,6 mmol), tetrahidrofurano (29 mL), tetraetilenglicol monometil éter (3,80 g, 18,2 mmol), bromoacetato de terc-butilo (2,93 mL, 20,0 mmol), hidróxido de litio (1,30 g, 54,6 mmol) y agua (3,6 mL) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 37 para obtener el compuesto del título (2,79 g, 58%) en forma de una materia oleosa marrón.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,16 (2H, s), 3,77-3,56 (16H, m), 3,39 (3H, s).

## 10 Ejemplo de Referencia 39

Producción de ácido 3,6,9,12,15,18-hexaoxonadecanoico

[Fórmula 53]



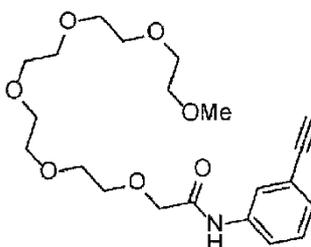
- 15 Se usó un 60% de hidruro sódico (600 mg, 15 mmol), tetrahidrofurano (8 mL), pentaetilenglicol monometil éter (1,26 g, 5,0 mmol), bromoacetato de terc-butilo (0,81 mL, 5,5 mmol), hidróxido de litio (359,3 mg, 15 mmol) y agua (1 mL) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 37 para obtener el compuesto del título (1,38 g, 89%) en forma de una materia oleosa incolora.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,17 (2H, s), 3,75-3,55 (20H, m), 3,38 (3H, s). [0242]

## Ejemplo de Referencia 40

- 20 Producción de N-(3-etinilfenil)-2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-amida

[Fórmula 54]



- 25 Se añadió hidrocloreuro de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (238,5 mg, 1,2 mmol), 4-dimetilaminopiridina (161,1 mg, 1,3 mmol) y 3-etinilanilina (116,3 mg, 0,99 mmol) a una disolución de ácido 3,6,9,12,15,18-hexaoxonadecanoico (214,4 mg, 0,70 mmol) en diclorometano (3 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La disolución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N, una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y solución salina saturada, y después se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (218,2 mg, 77%) en forma de una materia oleosa naranja.

- 30  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,89 (1H, s), 7,74 (1H, t, J = 1,6 Hz), 7,67 (1H, dt, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,28 (1H, dt, J = 8,0

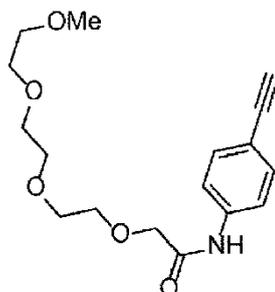
Hz), 7,24 (1H, dt, J = 8,0, 1,6 Hz), 4,10 (2H, s), 3,77-3,75 (2H, m), 3,72-3,71 (4H, m), 3,69-3,67 (2H, m), 3,63-3,59 (10H, m), 3,53-3,51 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,10 (1H, s).

## Ejemplo de Referencia 41

Producción de N-(4-etinilfenil)-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-amida

5

[Fórmula 55]



10

Se usó ácido 3,6,9,12-tetraoxatridecanoico (488,9 mg, 2,2 mmol), diclorometano (3 mL), hidrocloreto de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (766,8 mg, 4,0 mmol), 4-dimetilaminopiridina (366,4 mg, 6,0 mmol) y 4-etinilanilina (234,3 mg, 2,0 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 40 para obtener el compuesto del título (257,8 mg, 40%) en forma de una materia oleosa marrón.

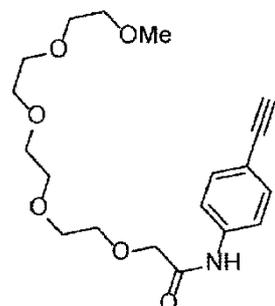
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,88 (1H, ancho, s), 7,61 (2H, d ancho, J = 8,4 Hz), 7,45 (2H, d ancho, J = 8,4 Hz), 4,11 (2H, s), 3,77-3,60 (10H, m), 3,52-3,49 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,04 (1H, s).

## Ejemplo de Referencia 42

Producción de N-(4-etinilfenil)-2,5,8,11,14-pentaoxahehexadecan-16-amida

15

[Fórmula 56]



20

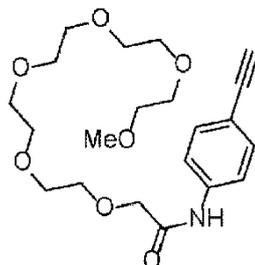
Se usó ácido 3,6,9,12,15-pentaoxahehexadecanoico (878,8 mg, 3,3 mmol), diclorometano (5 mL), hidrocloreto de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (1,15 g, 6,0 mmol), 4-dimetilaminopiridina (1,47 g, 12 mmol) y 4-etinilanilina (351,5 mg, 3,0 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 40 para obtener el compuesto del título (408,3 mg, 37%) en forma de una materia oleosa marrón.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,88 (1H, ancho, s), 7,61 (2H, d ancho, J = 8,4 Hz), 7,45 (2H, d ancho, J = 8,4 Hz), 4,11 (2H, s), 3,77-3,59 (14H, m), 3,52-3,50 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,04 (1H, s).

## Ejemplo de Referencia 43

Producción de N-(4-etinilfenil)-2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-amida

[Fórmula 57]



- 5 Se usó ácido 3,6,9,12,15,18-hexaoxonadecanoico (220,3 mg, 0,71 mmol), diclorometano (3 mL), 4-etinilanilina (109,8 mg, 0,94 mmol), hidrocloreto de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (284,4 mg, 1,5 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (173,5 mg, 1,4 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 40 para obtener el compuesto del título (199,6 mg, 69%) en forma de una materia oleosa roja.
- 10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,02 (1H, ancho, s), 7,64 (2H, d ancho, J = 8,4 Hz), 7,44 (2H, d ancho, J = 8,4 Hz), 4,10 (2H, s), 3,77-3,74 (2H, m), 3,72-3,70 (4H, m), 3,68-3,66 (2H, m), 3,62-3,59 (10H, m), 3,52-3,50 (2H, m), 3,35 (3H, s), 3,11 (1H, s).

## Ejemplo de Referencia 44

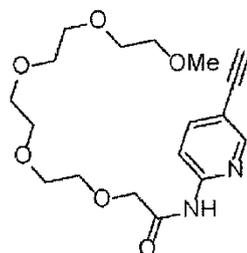
Producción de N-(5-etinilpiridin-2-il)-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-amida

- 15 [Fórmula 58]
- 
- 20 Se añadió hidrocloreto de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (526,1 mg, 2,7 mmol), 4-dimetilaminopiridina (664,6 mg, 5,4 mmol), diclorometano (5 mL) y 5-etinilpiridin-2-amina (239,6 mg, 2,0 mmol) a ácido 3,6,9,12-tetraoxatridecanoico (320,1 mg, 1,4 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una disolución acuosa de ácido cítrico del 10%, se secó con sulfato sódico anhidro, y después el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo (v/v) = 1/4) para obtener el compuesto del título (199,4 mg, 43%) en forma de una materia oleosa marrón.
- 25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,24 (1H, ancho, s), 8,42 (1H, d ancho, J = 2,4 Hz), 8,23 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 4,16 (2H, s), 3,79-3,77 (2H, m), 3,74-3,72 (6H, m), 3,66-3,63 (2H, m), 3,55-3,52 (2H, m), 3,37 (3H, s), 3,16 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 45

Producción de N-(5-etinilpiridin-2-il)-2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-amida

[Fórmula 59]

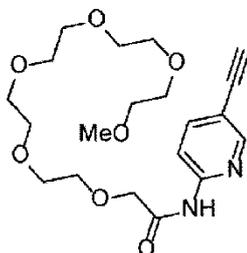


- 5 Se usó ácido 3,6,9,12,15-pentaoxahexadecanoico (427,8 mg, 1,6 mmol), N,N-dimetilformamida (5 mL), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,24 g, 3,3 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1,2 mL, 6,9 mmol) y 5-etinilpiridin-2-amina (181 mg, 1,5 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 44 para obtener el compuesto del título (140,2 mg, 25%) en forma de una materia oleosa roja.
- 10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,28 (1H, ancho, s), 8,41 (1H, s), 8,21 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,78 (1H, d ancho, J = 8,4 Hz), 4,18 (2H, s), 3,79-3,77 (2H, m), 3,74-3,71 (6H, m), 3,66-3,63 (6H, m), 3,55-3,52 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,22 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 46

Producción de N-(5-etinilpiridin-2-il)-2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-amida

[Fórmula 60]



- 15 Se usó ácido 3,6,9,12,15,18-hexaoxonadecanoico (315,0 mg, 1,0 mmol), diclorometano (1 mL), N,N-dimetilformamida (3 mL), hidrocloreto de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (413,0 mg, 2,2 mmol), 4-dimetilaminopiridina (497,0 mg, 4,1 mmol) y 5-etinilpiridin-2-amina (239,0 mg, 2,0 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 44 para obtener el compuesto del título (266,6 mg, 64%) en forma de un sólido naranja.
- 20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,27 (1H, ancho, s), 8,41 (1H, d ancho, J = 2,0 Hz), 8,23 (1H, d ancho, J = 8,8 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 4,16 (2H, s), 3,78-3,63 (18H, m), 3,55-3,54 (2H, m), 3,37 (3H, s), 3,16 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 47

Producción de N-(6-etinilpiridin-3-il)-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-amida

- 25 [Fórmula 61]
- 
- Se usó ácido 3,6,9,12-tetraoxatridecanoico (446,5 mg, 2,0 mmol), hidrocloreto de 1-etil-3-[3-

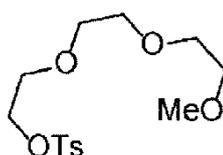
(dimetilamino)propil]carbodiimida (776,0 mg, 4,0 mmol), diclorometano (10 mL), trietilamina (1,1 mL, 7,9 mmol), 6-etinilpiridin-3-amina (255,2 mg, 2,2 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (30,5 mg, 0,25 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 44 para obtener el compuesto del título (96,7 mg, 15%) en forma de una materia oleosa marrón.

- 5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9,16 (1H, ancho, s), 8,66 (1H, s ancho), 8,28 (1H, dd,  $J = 8,4, 2,4$  Hz), 7,47 (1H, d ancho,  $J = 8,4$  Hz), 4,14 (2H, s), 3,77-3,63 (10H, m), 3,51-3,49 (2H, m), 3,32 (3H, s), 3,14 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 48

Producción de 4-metilbencenosulfonato de 2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etilo

[Fórmula 62]



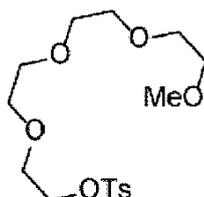
- 10 Se añadió trietilamina (1,27 mL, 9,15 mmol) y trietilen glicol monometil éter (525  $\mu\text{L}$ , 3,05 mmol) a una disolución de cloruro de p-toluenosulfonilo (872,2 mg, 4,58 mmol) en diclorometano (3 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A esta disolución se le añadió además metanol (0,5 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se añadió éter dietílico al residuo, y los componentes insolubles se eliminaron mediante filtración y se lavó con éter dietílico e isopropanol. El filtrado se concentró a presión reducida, se añadió agua al residuo, y se llevó a cabo la extracción con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, después se secaron con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (796,9 g, 82%) en forma de una materia oleosa marrón.

- 15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,80 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,34 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 4,16 (2H, t ancho,  $J = 4,8$  Hz), 3,70-3,68 (2H, m), 3,62-3,59 (6H, m), 3,54-3,52 (2H, m), 3,37 (3H, s), 2,45 (3H, s).

Ejemplo de Referencia 49

Producción de 4-metilbencenosulfonato de 2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-ilo

[Fórmula 63]



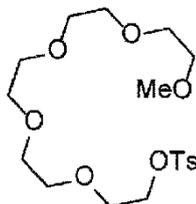
- 25 Se usó cloruro de p-toluenosulfonilo (7,19 g, 37,7 mmol), diclorometano (25 mL), trietilamina (10,5 mL, 75,3 mmol) y tetraetilen glicol monometil éter (5 mL, 25,1 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 48 para obtener el compuesto del título (8,24 g, 90%) en forma de una materia oleosa marrón.

- 30  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,80 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,34 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 4,16 (2H, t ancho,  $J = 5,0$  Hz), 3,70-3,68 (2H, m), 3,65-3,62 (6H, m), 3,59-3,57 (4H, m), 3,55-3,53 (2H, m), 3,37 (3H, s), 2,45 (3H, s).

## Ejemplo de Referencia 50

Producción de 4-metilbencenosulfonato de 2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-ilo

[Fórmula 64]



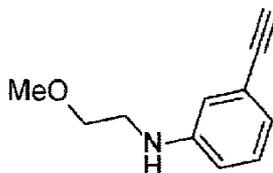
- 5 Se usó cloruro de p-toluenosulfonilo (3,06 g, 16,1 mmol), diclorometano (12 mL), trietilamina (4,5 mL, 32,1 mmol), y pentaetilen glicol monometil éter (2,5 mL, 10,7 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 48 para obtener el compuesto del título (3,14 g, 72%) en forma de una materia oleosa marrón.

- 10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,80 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,2 Hz), 4,16 (2H, t ancho, J = 4,4 Hz), 3,70-3,58 (16H, m), 3,55-3,54 (2H, m), 3,37 (3H, s ancho), 2,45 (3H, s).

## Ejemplo de Referencia 51

Producción de 3-etinil-N-(2-metoxietil)anilina

[Fórmula 65]



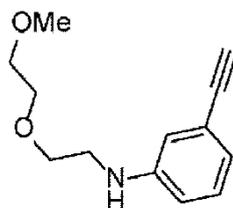
- 15 Se añadió 3-etinilanilina (288  $\mu\text{L}$ , 2,6 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (360  $\mu\text{L}$ , 3,8 mmol) a una disolución de carbonato de cesio (1,37 g, 4,2 mmol) y yoduro potásico (84,0 mg, 0,52 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 mL), y se agitó a 100 °C durante la noche. La disolución se diluyó con agua, y se llevó a cabo una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato sódico anhidro, y después el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice
- 20 (hexano  $\rightarrow$  hexano/acetato de etilo (v/v) = 96/4) para obtener el compuesto del título (132,2 mg, 29%) en forma de una materia oleosa marrón.

- $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,11 (1H, t, J = 7,5 Hz), 6,85 (1H, d ancho, J = 7,5 Hz), 6,74 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,62 (1H, t, J = 7,5, 2,2 Hz), 4,06 (1H, s ancho), 3,59 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,38 (3H, s), 3,27 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,00 (1H, s).

## Ejemplo de Referencia 52

- 25 Producción de 3-etinil-N-[2-(2-metoxietoxi)etil]anilina

[Fórmula 66]



- 30 Se usó carbonato de cesio (1,37 g, 4,2 mmol), yoduro potásico (84,0 mg, 0,52 mmol), N,N-dimetilformamida (8 mL), 3-etinilanilina (288  $\mu\text{L}$ , 2,6 mmol) y 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano (517  $\mu\text{L}$ , 3,8 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 51 para obtener el compuesto del título (155,0 mg, 28%) en forma de una materia oleosa marrón.

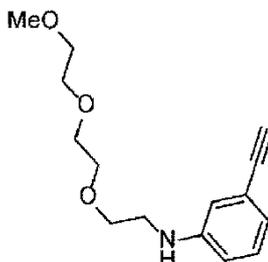
- $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,10 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,84 (1H, d ancho, J = 7,6 Hz), 6,74 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,62 (1H, dd ancho, J = 7,6, 2,2 Hz), 4,16 (1H, s ancho), 3,70 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,65-3,63 (2H, m), 3,57-3,54 (2H, m),

3,40 (3H, s), 3,31-3,27 (2H, m), 3,00 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 53

Producción de 3-etinil-N-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil]anilina

[Fórmula 67]



5

Se añadió carbonato potásico (194,0 mg, 1,4 mmol), yoduro potásico (29,0 mg, 0,18 mmol) y 3-etinilanilina (96  $\mu$ L, 0,85 mmol) a una disolución de 4-metilbencenosulfonato de 2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etilo (223,0 mg, 0,7 mmol) en acetonitrilo (4 mL), y se agitó a reflujo con calor durante la noche. Los componentes insolubles se eliminaron mediante filtración de la disolución resultante, y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo (v/v) = 60/40  $\rightarrow$  40/60) para obtener el compuesto del título (100,2 mg, 54%) en forma de una materia oleosa amarilla pálida.

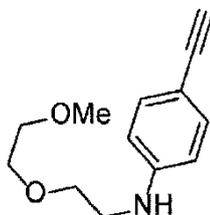
10

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,10 (1H, t, J = 7,9 Hz), 6,84 (1H, d ancho, J = 7,9 Hz), 6,74 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,62 (1H, dd ancho, J = 7,9, 2,2 Hz), 4,20 (1H, s ancho), 3,70 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,67-3,64 (6H, m), 3,57-3,55 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,28 (2H, m ancho), 3,00 (1H, s).

15 Ejemplo de Referencia 54

Producción de 4-etinil-N-[2-(2-metoxietoxi)etil]anilina

[Fórmula 68]



Se usó carbonato de cesio (1,37 g, 4,2 mmol), yoduro potásico (84,0 mg, 0,52 mmol), N,N-dimetilformamida (8 mL), 4-etinilanilina (300,0 mg, 2,6 mmol) y 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano (777  $\mu$ L, 5,8 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 51 para obtener el compuesto del título (100,0 mg, 18%) en forma de una materia oleosa amarilla pálida.

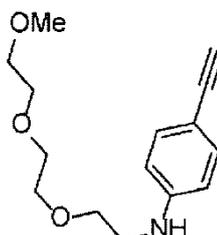
20

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,30 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,52 (1H, s ancho = 8,8 Hz), 4,33 (1H, s ancho), 3,69 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,64-3,62 (2H, m), 3,56-3,54 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,30-3,29 (2H, m), 2,95 (1H, s).

25 Ejemplo de Referencia 55

Producción de 4-etinil-N-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil]anilina

[Fórmula 69]



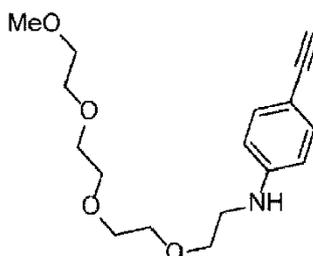
Se usó 4-metilbencenosulfonato de 2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etilo (669,0 mg, 2,1 mmol), acetonitrilo (12 mL), carbonato potásico (582,0 mg, 4,2 mmol), yoduro potásico (87,0 mg, 0,52 mmol) y 4-etinilanilina (300,0 mg, 2,6 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 53 para obtener el compuesto del título (224,9 mg, 40%) en forma de una materia oleosa marrón.

- 5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,30 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,53 (1H, s ancho = 8,8 Hz), 4,36 (1H, s ancho), 3,70 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,65-3,64 (6H, m), 3,57-3,54 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,32-3,28 (2H, m), 2,95 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 56

Producción de N-(4-etinilfenil)-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-amina

[Fórmula 70]



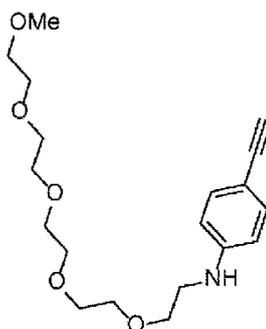
- 10 Se usó 4-metilbencenosulfonato de 2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-ilo (1,00 g, 2,8 mmol), acetonitrilo (20 mL), carbonato potásico (1,40 g, 10 mmol), yoduro potásico (227 mg, 1,4 mmol) y 4-etinilanilina (800,0 mg, 6,8 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 53 para obtener el compuesto del título (446,0 mg, 53%) en forma de una materia oleosa amarilla.

- 15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,30 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,53 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,36 (1H, s ancho), 3,70 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,66-3,63 (10H, m), 3,55-3,53 (2H, m), 3,37 (3H, s), 3,32-3,28 (2H, m), 2,95 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 57

Producción de N-(4-etinilfenil)-2,5,8,11,14-pentaoxahehexadecan-16-amina

[Fórmula 71]



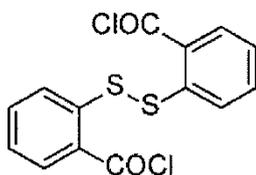
- 20 Se usó 4-metilbencenosulfonato de 2,5,8,11,14-pentaoxahehexadecan-16-ilo (694,3 mg, 1,7 mmol), acetonitrilo (12 mL), carbonato potásico (885,0 mg, 6,4 mmol), yoduro potásico (141,8 mg, 0,85 mmol) y 4-etinilanilina (500,0 mg, 4,3 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 53 para obtener el compuesto del título (104,0 mg, 17%) en forma de una materia oleosa amarilla.

- 25  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,30 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,53 (2H, d, J = 8,8 Hz), 4,39 (1H, s ancho), 3,70 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,66-3,62 (14H, m), 3,55-3,52 (2H, m), 3,37 (3H, s), 3,31-3,28 (2H, m), 2,95 (1H, s).

## Ejemplo de Referencia 58

Producción de dicloruro 2,2'-ditiosalicílico

[Fórmula 72]

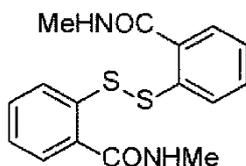


- 5 Se añadió cloruro de oxalilo (25 mL, 291,5 mmol) y N,N-dimetilformamida (150  $\mu$ L, 1,94 mmol) a una disolución de ácido 2,2'-ditiosalicílico (25,0 g, 81,6 mmol) en diclorometano (220 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La disolución resultante se agitó además a 50 °C durante 24 horas, y después el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El sólido resultante se lavó con hexano a 0 °C y se secó para obtener el compuesto del título (24,9 g, 89%) en forma de un sólido amarillo pálido.
- 10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,40 (2H, dd, J = 8,0, 1,4 Hz), 7,77 (2H, dd, J = 8,0, 1,1 Hz), 7,55 (2H, td, J = 8,0, 1,4 Hz), 7,24 (2H, td, J = 8,0, 1,1 Hz).

## Ejemplo de Referencia 59

Producción de 2,2'-ditiobis(N-metilbenzamida)

[Fórmula 73]

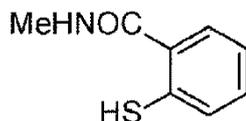


- 15 Se añadió metilamina (disolución 2 M en tetrahidrofurano) (80 mL, 160,2 mmol) a una disolución de dicloruro 2,2'-ditiosalicílico (12,5 g, 36,4 mmol) en tetrahidrofurano (56 mL) a 0 °C, y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua a esta disolución, se agitó durante 30 minutos, y después el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El sólido resultante se lavó con agua y se secó para obtener el compuesto del título (11,7 g, 96%) en forma de un sólido amarillo pálido.
- 20  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,75 (2H, d ancho, J = 7,6 Hz), 7,47 (2H, dd, J = 7,6, 1,2 Hz), 7,36 (2H, td, J = 7,6, 1,2 Hz), 7,24 (2H, td, J = 7,6, 1,2 Hz), 6,13 (2H, m ancho), 2,97 (6H, d, J = 4,8 Hz).

## Ejemplo de Referencia 60

Producción de 2-mercapto-N-metilbenzamida

- 25 [Fórmula 74]

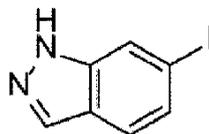


- 30 Se añadió borohidruro sódico (3,05 g, 80,7 mmol) a una disolución de 2,2'-ditiobis(N-metilbenzamida) (11,7 g, 35,1 mmol) en etanol (110 mL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La disolución se diluyó con agua, se ajustó a pH = 1 con ácido clorhídrico 2 N, y después el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se añadió agua al residuo, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (7,72 g, 66%) en forma de un sólido amarillo pálido.
- 35  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42 (1H, dd, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 7,8, 1,3 Hz), 7,25 (1H, td, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,13 (1H, td, J = 7,8, 1,3 Hz), 6,12 (1H, m ancho), 4,77 (1H, s), 2,99 (3H, d, J = 4,8 Hz).

## Ejemplo de Referencia 61

## Producción de 6-yodo-1H-indazol

[Fórmula 75]



- 5 Se añadió ácido clorhídrico concentrado (35 mL, 420 mmol) y una disolución acuosa (30 mL) de nitrito sódico (6,64 g, 96 mmol) a una suspensión preparada añadiendo agua (30 mL) a 6-aminoindazol (10,4 g, 78 mmol) a 0 °C, y se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Posteriormente, a esta disolución se le añadió una disolución acuosa (30 mL) de yoduro potásico (15,91 g, 96 mmol) a 0 °C, se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, a lo que después se le añadió diclorometano (80 mL), y se agitó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C,
- 10 después se ajustó a pH = 14 con una disolución acuosa de hidróxido sódico 3 N, y el precipitado se recogió mediante filtración. El precipitado resultante se lavó con tiosulfato sódico del 10%, se disolvió en tetrahidrofurano, y después se añadió gel de sílice. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió hexano (600 mL) y se filtró. El residuo se lavó dos veces con una disolución de THF/hexano (1/3 (v/v)), y después el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (15,23 g, 80%) en forma de un polvo naranja.

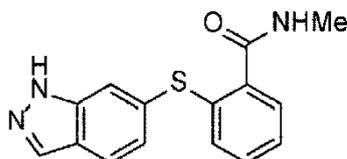
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,24 (1H, ancho, s), 8,04 (1H, s ancho), 7,92 (1H, s ancho), 7,51 (1H, d ancho, J = 8,4 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz).

## Ejemplo de Referencia 62

## Producción de 2-{{(1H-indazol-6-il)tio}-N-metilbenzamida

20

[Fórmula 76]



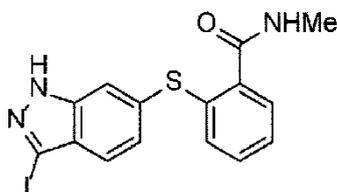
- Se añadió N,N-dimetilformamida (25 mL) a 6-yodo-1H-indazol (5,51 g, 22 mmol), 2-mercapto-N-metilbenzamida (5,16 g, 31 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,02 g, 1,1 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (1,46 g, 2,5 mmol) e hidróxido de cesio monohidrato (5,67 g, 33 mmol), y se agitó bajo una atmósfera de argón a 100 °C durante 4,5
- 25 horas. El disolvente se eliminó mediante destilación de la disolución de reacción a presión reducida, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y solución salina saturada. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo (v/v) = 1/3) para obtener el compuesto del título (6,14 g, 96%) en forma de un sólido naranja pálido.
- 30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,13 (1H, s ancho), 8,36 (1H, q ancho, J = 4,4 Hz), 8,10 (1H, s), 7,78 (1H, d ancho, J = 8,4 Hz), 7,59 (1H, s ancho), 7,48-7,46 (1H, m), 7,29 (1H, td, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,25 (1H, td, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 6,99-6,97 (1H, m), 2,76 (3H, d, J = 4,4 Hz).

## Ejemplo de Referencia 63

## Producción de 2-{{(3-yodo-1H-indazol-6-il)tio}-N-metilbenzamida

35

[Fórmula 77]



Se añadió una disolución de yodo (11,09 g, 46 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) a una disolución de 2-{{(1H-

indazol-6-il)tio}-N-metilbenzamida (7,32 g, 26 mmol) y carbonato potásico (7,36 g, 53 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 mL) a 0 °C durante 30 minutos, y se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. El disolvente se eliminó mediante destilación del líquido de reacción a presión reducida, después el residuo se disolvió en acetato de etilo, y se lavó con una disolución acuosa de tiosulfato sódico del 10%, una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y solución salina saturada. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El sólido resultante se lavó con una disolución de hexano/acetato de etilo (1/1 (v/v)) y se secó para obtener el compuesto del título (7,60 g, 72%) en forma de un sólido amarillo pálido.

5

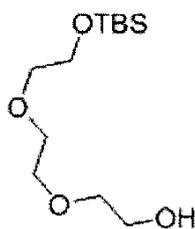
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,55 (1H, s ancho), 8,37 (1H, q ancho, J = 4,4 Hz), 7,56 (1H, s ancho), 7,49-7,47 (1H, m), 7,44 (1H, d ancho, J = 8,8 Hz), 7,31 (1H, td, J = 7,6, 2,0 Hz), 7,28 (1H, td, J = 7,6, 2,0 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 8,8, 1,6 Hz), 7,04-7,02 (1H, m), 2,76 (3H, d, J = 4,4 Hz).

10

Ejemplo de Referencia 64

Producción de trietilen glicol mono-terc-butildimetilsilil éter

[Fórmula 78]



15

Se añadió trietilen glicol (2,2 mL, 16,5 mmol) a una disolución de hidruro sódico del 60% (713 mg, 17,8 mmol) en tetrahidrofurano (88 mL) a 0 °C, y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 40 minutos. A esta disolución se le añadió terc-butildimetil-clorosilano (2,74 g, 18,2 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas, después se añadió agua, y se llevó a cabo la extracción con diclorometano. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, después el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (4,19 g, cuant.) en forma de una materia oleosa amarilla pálida.

20

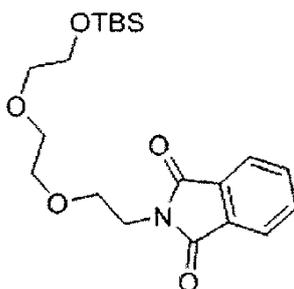
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,79-3,72 (4H, m), 3,67-3,54 (8H, m), 0,90 (9H, s), 0,07 (6H, s).

Ejemplo de Referencia 65

Producción de 2-(2,2,3,3-tetrametil-4,7,10-trioxa-3-siladodecan-12-il)isoindolin-1,3-diona

25

[Fórmula 79]



30

Se añadió trietilenglicol mono-terc-butildimetilsilil éter (1,3 g, 4,92 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (2,2 mol/L, disolución en tolueno) (2,4 mL, 5,3 mmol) a una disolución de ftalimida (1,15 g, 7,82 mmol) y trifenilfosfina (2,06 g, 7,85 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche. Se añadió más etanol (20 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Al residuo se le añadió acetato de etilo (12,5 mL) y hexano (12,5 mL), y los componentes insolubles se eliminaron mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y después el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo (v/v) = 5/95  $\rightarrow$  0/100) para obtener el compuesto del título (822 mg, 42%) en forma de una materia oleosa incolora.

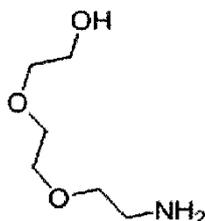
35

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,84 (2H, dd, J = 5,2, 3,2 Hz), 7,71 (2H, dd, J = 5,2, 3,2 Hz), 3,90 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,74 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,70 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,65-3,59 (4H, m), 3,50 (2H, t, J = 5,6 Hz), 0,87 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

## Ejemplo de Referencia 66

Producción de 2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etanol

[Fórmula 80]

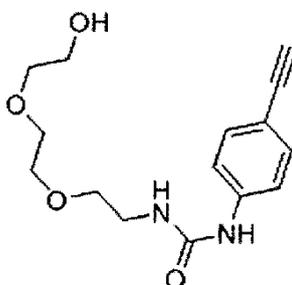


- 5 Se añadió hidrazina monohidrato (322,6  $\mu\text{L}$ , 9,2 mmol) a una disolución de 2-(2,2,3,3-tetrametil-4,7,10-trioxa-3-siladodecan-12-il)isoindolin-1,3-diona (822 mg, 2,09 mmol) en etanol (120 mL), y se agitó a reflujo con calor durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico concentrado (2 mL) y se agitó a reflujo con calor durante 2 horas. Esta disolución se enfrió a temperatura ambiente, después los componentes insolubles se eliminaron mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo, que se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se ajustó a pH = 9 con una disolución acuosa de hidróxido sódico 3 N y se lavó con diclorometano/metanol (v/v) = 10/1. El disolvente de la capa acuosa se eliminó mediante destilación a presión reducida, y después se añadió diclorometano al residuo. Los componentes insolubles se eliminaron mediante filtración, y después el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (239,1 mg, 77%) en forma de una materia oleosa amarilla pálida.
- 10
- 15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,73 (2H, t, J = 4,4 Hz), 3,69-3,64 (6H, m), 3,59 (2H, t, J = 4,4 Hz), 3,03 (2H, t ancho, J = 4,4 Hz).

## Ejemplo de Referencia 67

Producción de 1-(4-etinilfenil)-3-{2-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil}urea

[Fórmula 81]

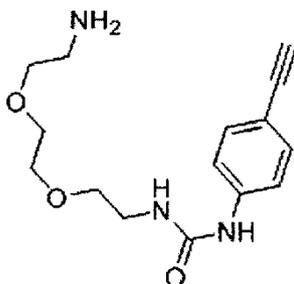


- 20 Se añadió 4-etinilanilina (170,4 mg, 1,5 mmol) a una disolución de cloroformiato de 4-nitrofenilo (289,3 mg, 1,4 mmol) en tetrahidrofurano (6,8 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y después el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. A una disolución del producto bruto resultante en diclorometano (4 mL), se le añadió una disolución de 2-[2-(2-amino)etoxi]etanol (239 mg, 1,6 mmol) en diclorometano (4 mL) y trietilamina (303  $\mu\text{L}$ , 2,2 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol (v/v) = 100/0  $\rightarrow$  90/10) para obtener el compuesto del título (325,4 mg, 77%) en forma de una materia oleosa amarilla pálida.
- 25
- 30  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,30 (1H, s ancho), 7,32 (4H, m), 6,22 (1H, t ancho, J = 4,4 Hz), 4,37 (1H, s ancho), 3,72 (2H, t ancho, J = 4,4 Hz), 3,55-3,53 (6H, m), 3,49 (2H, t, J = 4,4 Hz), 3,36-3,34 (2H, m), 3,05 (1H, s).

## Ejemplo de Referencia 68

Producción de 1-{2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil}-3-(4-etinilfenil)urea

[Fórmula 82]



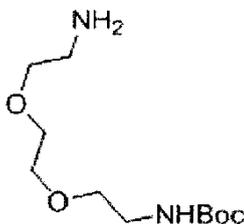
- 5 Se añadió 4-etinilanilina (200 mg, 1,7 mmol) a una disolución de cloroformiato de 4-nitrofenilo (341 mg, 1,7 mmol) en tetrahidrofurano (7,5 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y después el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Una disolución del producto bruto resultante en diclorometano (10 mL) se añadió gota a gota en una disolución de 2,2'-[1,2-etano-diil-bis(oxi)]bis-etanamina (496  $\mu$ L, 3,4 mmol) en diclorometano (20 mL) a 0 °C, se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y después el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol (v/v) = 99/1  $\rightarrow$  90/10) para obtener el compuesto del título (417 mg, 84%) en forma de una materia oleosa amarilla pálida.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,71 (1H, s ancho), 7,37 (4H, m), 5,85 (1H, s ancho), 3,68-3,58 (8H, m), 3,49-3,46 (2H, m), 3,00-2,98 (3H, m), 1,73 (2H, s ancho).

## 15 Ejemplo de Referencia 69

Producción de N-{2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil}carbamato de terc-butilo

[Fórmula 83]



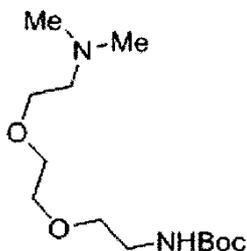
- 20 Se añadió 2,2'-[1,2-etano-diil-bis(oxi)]bis-etanamina (2 mL, 13,6 mmol) y diisopropiletilamina (2,4 mL, 13,8 mmol) a una disolución de dicarbonato de di-terc-butilo (disolución en tetrahidrofurano del 30%) (5,1 mL, 6,2 mmol) en diclorometano (29 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y después el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol/trietilamina (v/v/v) = 18/1/1) para obtener el compuesto del título (810 mg, 53%) en forma de una materia oleosa amarilla pálida.

- 25  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,13 (1H, s ancho), 3,62-3,49 (10H, m), 3,33 (2H, s ancho), 2,88 (2H, t, J = 5,2 Hz), 1,45 (9H, s).

## Ejemplo de Referencia 70

Producción de (2-[2-(2-(dimetilamino)etoxi]etoxi]etil)carbamato de terc-butilo

[Fórmula 84]



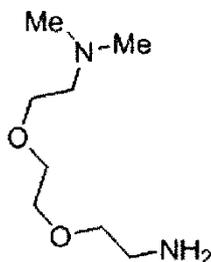
- 5 Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,04 g, 4,9 mmol) a una disolución de {2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil}carbamato de terc-butilo (810 mg, 3,3 mmol), formaldehído (disolución acuosa del 37%) (8 mL, 98,6 mmol) y ácido acético (5,6 mL, 97,9 mmol) en metanol (20 mL) a 0 °C, se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y después se añadió una disolución acuosa saturada de carbonato potásico. Esta disolución se extrajo con diclorometano/metanol (v/v) = 10/1, la capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, y después el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol (v/v) = 4/1) para obtener el compuesto del título (277,5 mg, 31%) en forma de una materia oleosa amarilla pálida.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,22 (1H, s ancho), 3,63-3,61 (6H, m), 3,54 (2H, t ancho,  $J = 4,8$  Hz), 3,32-3,29 (2H, m), 2,60 (2H, t ancho,  $J = 5,6$  Hz), 2,33 (6H, s), 1,44 (9H, 9s).

## 15 Ejemplo de Referencia 71

Producción de 2-[2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi]-N,N-dimetil-etanamina

[Fórmula 85]



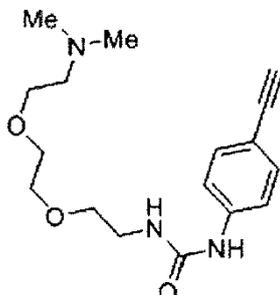
- 20 Se añadió ácido trifluoroacético (2,5 mL, 14,7 mmol) a una disolución de (2-[2-(2-(dimetilamino)etoxi]etoxi]etil)carbamato de terc-butilo (236 mg, 0,85 mmol) en diclorometano (2,5 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol, y se preparó para que fuera básico con una disolución acuosa de hidróxido sódico 3 N. Esta disolución se extrajo con diclorometano/metanol (v/v) = 10/1, la capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, y después el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (137,2 mg, 91%) en forma de una materia oleosa amarilla pálida.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,63-3,60 (4H, m), 3,58 (2H, t,  $J = 5,6$  Hz), 3,51 (2H, t,  $J = 5,2$  Hz), 2,87-2,86 (2H, m), 2,52 (2H, t,  $J = 5,6$  Hz), 2,26 (s, 6H).

## Ejemplo de Referencia 72

Producción de 1-(2-[2-(2-(dimetilamino)etoxi]etoxi)etil]-3-(4-etinilfenil)urea

[Fórmula 86]



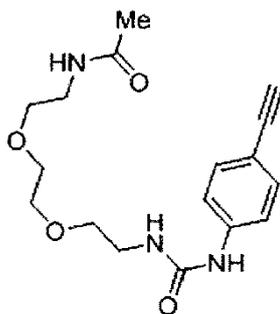
- 5 Se añadió clorofornio de 4-nitrofenilo (516 mg, 2,6 mmol), diclorometano (25 mL), 4-etinilanilina (300 mg, 2,6 mmol) y piridina (206  $\mu$ L, 2,6 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y después el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. A una disolución del producto bruto resultante en diclorometano (4 mL), se le añadió una disolución de 2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]-N,N-dimetiletanamina (600 mg, 3,4 mmol) en diclorometano (25 mL) y trietilamina (356,8  $\mu$ L, 2,6 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y
- 10 después el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol (v/v) = 99/1 $\rightarrow$ 90/10) para obtener el compuesto del título (201 mg, 26%) en forma de un sólido blanco.

- 15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,17 (1H, s ancho), 7,55 (2H, d ancho, J = 8,4 Hz), 7,35 (2H, d ancho, J = 8,4 Hz), 6,70 (1H, t ancho, J = 4,8 Hz), 4,01-3,99 (2H, m), 3,68-3,66 (2H, m), 3,63-3,61 (2H, m), 3,58 (2H, t ancho, J = 4,8 Hz), 3,47-3,43 (2H, m), 3,27-3,25 (2H, m), 2,99 (1H, s), 2,88 (6H, s).

## Ejemplo de Referencia 73

Producción de N-[2-(2-[2-[3-(4-etinilfenil)ureido]etoxi]etoxi)etil]acetamida

[Fórmula 87]



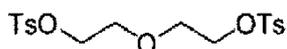
- 20 Se añadió ácido acético anhidro (48,2  $\mu$ L, 0,51 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (8,3 mg, 0,068 mmol) a una disolución de 1-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]-3-(4-etinilfenil)urea (100 mg, 0,34 mmol) en acetonitrilo (2 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas, y después el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol (v/v) = 98/2  $\rightarrow$  90/10) para obtener el compuesto del título (75,2 mg, 66%) en forma de una materia oleosa amarilla pálida.

- 25  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,51 (1H, s ancho), 7,43 (2H, d ancho, J = 8,8 Hz), 7,38 (2H, d ancho, J = 8,8 Hz), 5,94 (1H, s ancho), 5,69 (1H, s ancho), 3,68-3,55 (8H, m), 3,49-3,46 (4H, m), 2,99 (1H, s), 2,04 (3H, s).

## Ejemplo de Referencia 74

Producción de bis(4-metilbencenosulfonato) de oxibis(etano-2,1-diilo)

[Fórmula 88]



- 30 Se añadió dietilen glicol (980  $\mu$ L, 9,4 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (3,58 g, 18,8 mmol) a una disolución de hidróxido potásico (4,23 g, 75,4 mmol) en diclorometano (20 mL) a 0  $^\circ\text{C}$ , y se agitó a 0  $^\circ\text{C}$  durante 3 horas. La

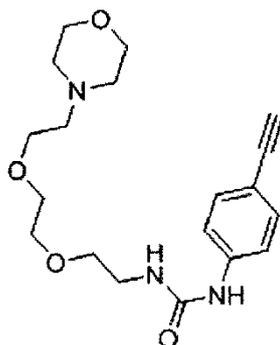
disolución se diluyó con agua y se llevó a cabo una extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, después se secó con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (3,38 g, 87%) en forma de un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,78 (4H, d, J = 8,4 Hz), 7,35 (4H, d, J = 8,4 Hz), 4,09 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,61 (4H, t, J = 4,8 Hz), 2,45 (6H, s).

Ejemplo de Referencia 75

Producción de 1-(4-etinilfenil)-3-{2-[2-(2-morfolinoetoxi)etoxi]etil}urea

[Fórmula 89]



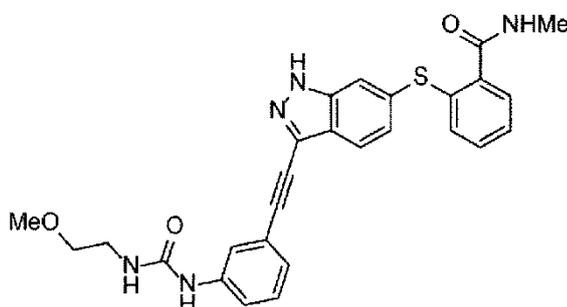
10 Se añadió bis(4-metilbencenosulfonato) de oxibis(etano-2,1-diilo) (233,8 mg, 0,56 mmol) y carbonato potásico (97,4 mg, 0,71 mmol) a una disolución de 1-{2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil}-3-(4-etinilfenil)urea (136 mg, 0,47 mmol) en acetonitrilo (5 mL), se agitó a reflujo con calor durante 16 horas, y después el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se añadió agua al residuo, y se llevó a cabo una extracción con una disolución de diclorometano/metanol (v/v) = 10/1. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol (v/v) = 99/1 → 90/10) para obtener el compuesto del título (116,1 mg, 68%) en forma de una materia oleosa incolora.

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,89 (1H, s ancho), 7,38 (2H, d ancho, J = 8,8 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,90 (1H, s ancho), 3,71-3,69 (4H, m), 3,62-3,60 (6H, m), 3,55 (2H, t, J = 4,4 Hz), 3,42-3,41 (2H, m), 3,01 (1H, s), 2,62-2,60 (2H, m), 2,53-2,52 (4H, m).

20 Ejemplo 1

Producción de 2-{{3-{{3-{{3-(2-metoxietil)ureido}fenil}etinil)-1H-indazol-6-il}tio}-N-metilbenzamida (Compuesto 1)

[Fórmula 90]



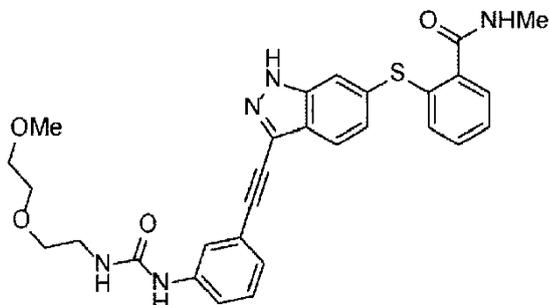
25 Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,13 mL, 0,72 mmol) a una disolución de 2-{{3-{{3-{{3-(2-metoxietil)ureido}fenil}etinil)-1H-indazol-6-il}tio}-N-metilbenzamida (100,0 mg, 0,24 mmol), 1-(3-etinilfenil)-3-(2-metoxietil)urea (63,3 mg, 0,29 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8,4 mg, 0,012 mmol) y CuI (4,6 mg, 0,024 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) a temperatura ambiente, se agitó durante 5 minutos, y después se agitó a 80 °C durante 2 horas. La disolución se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución salina saturada, se secó con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol (v/v) = 95/5 → 90/10) para obtener el compuesto del título (74,3 mg, 61%) en forma de un polvo marrón.

30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,78 (1H, d ancho, J = 8,4 Hz), 7,69 (1H, t, J = 1,6 Hz), 7,59 (1H, s ancho), 7,48-7,46 (1H, m), 7,40-7,19 (7H, m), 3,49 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,40-3,37 (5H, m), 2,85 (3H, s).

## Ejemplo 2

Producción de 2-((3-((3-((3-2-(2-metoxietoxi)etil)ureido)fenil)etnil)-1H-indazol-6-il)tio)-N-metilbenzamida (Compuesto 2)

[Fórmula 91]

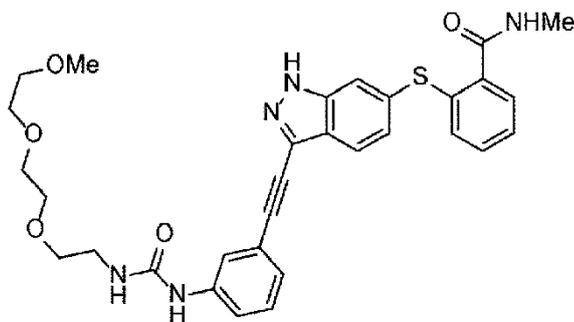


- 5 Se usó 2-((3-yodo-1H-indazol-6-il)tio)-N-metilbenzamida (100,0 mg, 0,24 mmol), 1-(3-etnilfenil)-3-2-(2-metoxietoxi)etil]urea (76,1 mg, 0,29 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8,4 mg, 0,012 mmol), CuI (4,6 mg, 0,024 mmol), N,N-dimetilformamida (2 mL) y N,N-diisopropiletilamina (0,13 mL, 0,72 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (72,6 mg, 55%) en forma de un polvo naranja pálido.
- 10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,55 (1H, s ancho), 8,73 (1H, s ancho), 8,36 (1H, q ancho, J = 4,8 Hz), 7,81 (1H, d ancho, J = 8,4 Hz), 7,78 (1H, s ancho), 7,61 (1H, s ancho), 7,49 (1H, dd, J = 7,6, 2,0 Hz), 7,37-7,27 (4H, m), 7,21-7,17 (2H, m), 7,05 (1H, dd ancho, J = 7,6, 2,0 Hz), 6,25 (1H, t ancho, J = 5,2 Hz), 3,56-3,53 (2H, m), 3,48-3,45 (4H, m), 3,28-3,24 (5H, m), 2,76 (3H, d, J = 4,8 Hz).

## Ejemplo 3

- 15 Producción de 2-((3-((3-((3-2-(2-metoxietoxi)etoxi)etil)ureido)fenil)etnil)-1H-indazol-6-il)tio)-N-metilbenzamida (Compuesto 3)

[Fórmula 92]

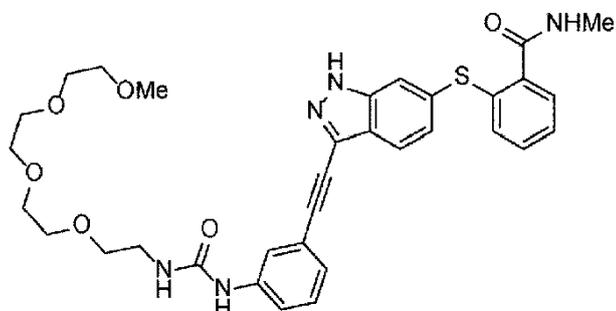


- 20 Se usó 2-((3-yodo-1H-indazol-6-il)tio)-N-metilbenzamida (100,0 mg, 0,24 mmol), 1-(3-etnilfenil)-3-2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etil]urea (88,8 mg, 0,29 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8,4 mg, 0,012 mmol), CuI (4,6 mg, 0,024 mmol), N,N-dimetilformamida (2 mL) y N,N-diisopropiletilamina (0,13 mL, 0,72 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (58,5 mg, 41%) en forma de un polvo blanco.
- 25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,55 (1H, s ancho), 8,72 (1H, s ancho), 8,35 (1H, q ancho, J = 4,8 Hz), 7,81 (1H, d ancho, J = 8,4 Hz), 7,78 (1H, s ancho), 7,61 (1H, s ancho), 7,49 (1H, dd, J = 7,6, 2,0 Hz), 7,37-7,27 (4H, m), 7,21-7,17 (2H, m), 7,05 (1H, dd, J = 7,6, 2,0 Hz), 6,25 (1H, t ancho, J = 5,2 Hz), 3,54-3,51 (6H, m), 3,47-3,43 (4H, m), 3,29-3,24 (5H, m), 2,76 (3H, d, J = 4,8 Hz).

## Ejemplo 4

Producción de 2-[[3-((3-[3-(2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)ureido]fenil)etinil)-1H-indazol-6-il]tio]-N-metilbenzamida (Compuesto 4)

[Fórmula 93]



5

Se usó 2-((3-yodo-1H-indazol-6-il)tio)-N-metilbenzamida (100,0 mg, 0,24 mmol), 1-(3-etinilfenil)-3-(2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)urea (102,6 mg, 0,29 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8,4 mg, 0,012 mmol), CuI (4,6 mg, 0,024 mmol), N,N-dimetilformamida (2 mL) y N,N-diisopropiletilamina (0,13 mL, 0,72 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (29,5 mg, 19%) en forma de un sólido amarillo pálido.

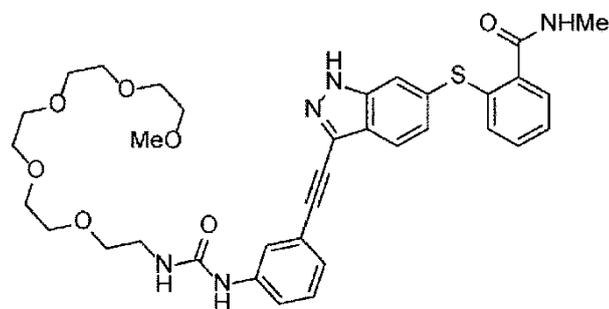
10

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,78 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,70 (1H, s ancho), 7,59 (1H, s ancho), 7,47 (1H, d ancho, J = 7,2 Hz), 7,40 (1H, d ancho, J = 8,0 Hz), 7,35-7,23 (6H, m), 3,65-3,58 (12H, m), 3,54-3,51 (2H, m), 3,39 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,33 (3H, s), 2,85 (3H, s).

## Ejemplo 5

15 Producción de 2-[[3-((3-[3-(2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il)ureido]fenil)etinil)-1H-indazol-6-il]tio]-N-metilbenzamida (Compuesto 5)

[Fórmula 94]



20

Se usó 2-((3-yodo-1H-indazol-6-il)tio)-N-metilbenzamida (150,0 mg, 0,37 mmol), 1-(3-etinilfenil)-3-(2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il)urea (173,0 mg, 0,44 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (13,0 mg, 0,019 mmol), CuI (6,9 mg, 0,036 mmol), N,N-dimetilformamida (2 mL) y N,N-diisopropiletilamina (0,19 mL, 1,1 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (43,6 mg, 18%) en forma de un sólido amarillo pálido.

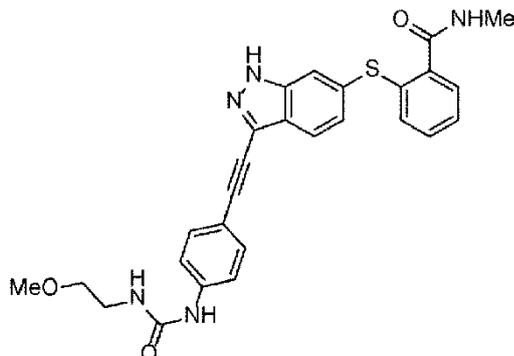
25

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,48 (1H, s ancho), 7,83 (1H, ancho, s), 7,81 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,69 (1H, s ancho), 7,65-7,63 (1H, m), 7,56 (1H, dt, J = 8,0, 1,8 Hz), 7,51 (1H, s ancho), 7,32-7,19 (6H, m), 6,34 (1H, m ancho), 6,02 (1H, s ancho), 3,77-3,74 (4H, m), 3,70-3,63 (6H, m), 3,61-3,59 (6H, m), 3,50-3,44 (4H, m), 3,27 (3H, s), 2,95 (3H, d, J = 4,8 Hz).

## Ejemplo 6

Producción de 2-{{3-{{4-{{3-{{2-metoxietil}}ureido}}fenil}}etinil}}-1H-indazol-6-il}}tio}}-N-metilbenzamida (Compuesto 6)

[Fórmula 95]



- 5 Se usó 2-{{3-yodo-1H-indazol-6-il}}tio}}-N-metilbenzamida (104,6 mg, 0,26 mmol), 1-(4-etinilfenil)-3-(2-metoxietil)urea (108,5 mg, 0,50 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5,8 mg, 0,0083 mmol), Cul (2,7 mg, 0,014 mmol), N,N-dimetilformamida (1 mL) y N,N-diisopropiletilamina (0,15 mL, 0,86 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (77,8 mg, 61%) en forma de un polvo blanco.

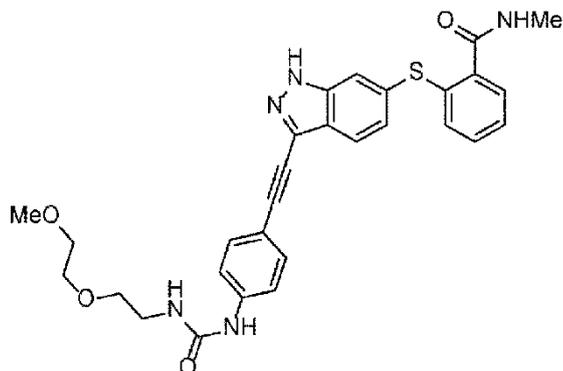
- 10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,46 (1H, s ancho), 8,82 (1H, s), 8,36 (1H, q, J = 4,8 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,60 (1H, s ancho), 7,51 (2H, d ancho, J = 8,8 Hz), 7,49-7,46 (3H, m), 7,32 (1H, td, J = 7,2, 1,6 Hz), 7,29 (1H, td, J = 7,2, 1,6 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,8, 1,6 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 7,2, 1,6 Hz), 6,30 (1H, t, J = 5,6 Hz), 3,39 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,29 (3H, s), 3,26 (2H, m), 2,76 (3H, d, J = 4,8 Hz).

## Ejemplo 7

Producción de 2-{{3-[[4-{{3-[[2-(2-metoxietoxi)etil}}ureido}}fenil}}etinil}}-1H-indazol-6-il}}tio}}-N-metilbenzamida (Compuesto 7)

15

[Fórmula 96]



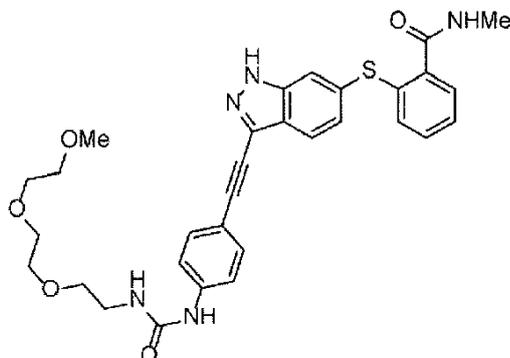
- 20 Se usó 2-{{3-yodo-1H-indazol-6-il}}tio}}-N-metilbenzamida (102,5 mg, 0,25 mmol), 1-(4-etinilfenil)-3-[[2-(2-metoxietoxi)etil]urea (132,5 mg, 0,51 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5,3 mg, 0,0076 mmol), Cul (3,1 mg, 0,016 mmol), N,N-dimetilformamida (0,8 mL) y N,N-diisopropiletilamina (0,15 mL, 0,086 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (51,2 mg, 38%) en forma de un polvo blanco.

- 25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,47 (1H, s ancho), 8,86 (1H, s), 8,36 (1H, q, J = 4,8 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,60 (1H, s ancho), 7,53-7,44 (5H, m), 7,32 (1H, td, J = 7,6, 1,2 Hz), 7,29 (1H, td, J = 7,6, 1,2 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 7,6, 1,2 Hz), 6,29 (1H, t, J = 5,6 Hz), 3,56-3,54 (2H, m), 3,48-3,45 (4H, m), 3,27 (2H, m), 3,26 (3H, s), 2,76 (3H, d, J = 4,8 Hz).

## Ejemplo 8

Producción de 2-[(3-[[4-(3-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil]ureido)fenil]etinil]-1H-indazol-6-il]tio]-N-metilbenzamida (Compuesto 8)

[Fórmula 97]



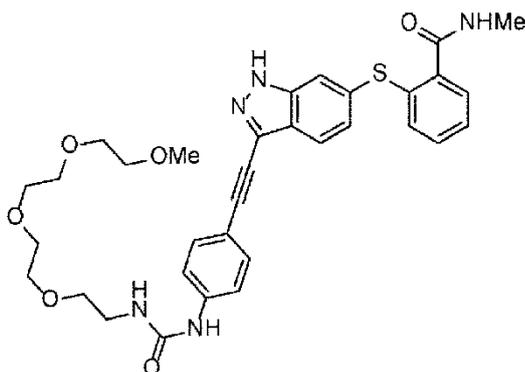
5 Se usó 2-[(3-yodo-1H-indazol-6-il]tio)-N-metilbenzamida (104,4 mg, 0,26 mmol), 1-(4-etinilfenil)-3-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil]urea (118,6 mg, 0,39 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5,6 mg, 0,0080 mmol), CuI (3,0 mg, 0,016 mmol), N,N-dimetilformamida (0,8 mL) y N,N-diisopropiletilamina (0,15 mL, 0,86 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (49,9 mg, 33%) en forma de un polvo blanco. Punto de fusión: 95-96 °C

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,46 (1H, s ancho), 8,83 (1H, s), 8,36 (1H, q ancho, J = 4,4 Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,60 (1H, s ancho), 7,52-7,47 (5H, m), 7,32 (1H, td, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,29 (1H, td, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 7,6, 1,6 Hz), 6,28 (1H, t, J = 5,6 Hz), 3,54-3,52 (6H, m), 3,47 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,45-3,42 (2H, m), 3,26 (2H, m), 3,24 (3H, s), 2,76 (3H, d, J = 4,4 Hz).

## 15 Ejemplo 9

Producción de 2-[[3-((4-[3-(2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)ureido]fenil]etinil)-1H-indazol-6-il]tio]-N-metilbenzamida (Compuesto 9)

[Fórmula 98]



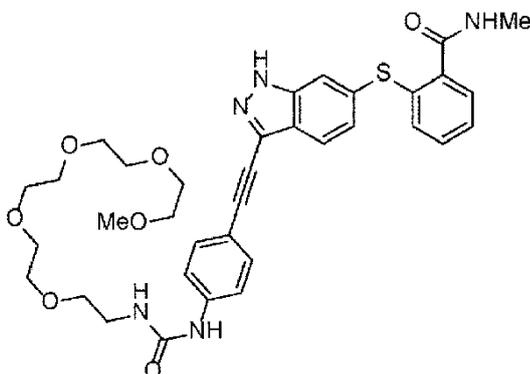
20 Se usó 2-[(3-yodo-1H-indazol-6-il]tio)-N-metilbenzamida (103,8 mg, 0,25 mmol), 1-(4-etinilfenil)-3-(2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)urea (125,3 mg, 0,32 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5,6 mg, 0,0080 mmol), CuI (2,8 mg, 0,015 mmol), N,N-dimetilformamida (0,8 mL) y N,N-diisopropiletilamina (0,15 mL, 0,86 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (54,8 mg, 34%) en forma de un sólido amarillo pálido.

25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,46 (1H, s ancho), 8,83 (1H, s), 8,36 (1H, q, J = 4,4 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,60 (1H, s ancho), 7,53-7,47 (5H, m), 7,32 (1H, td, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,27 (1H, td, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 7,6, 1,6 Hz), 6,28 (1H, t, J = 5,6 Hz), 3,55-3,50 (10H, m), 3,47 (2H, t ancho, J = 5,6 Hz), 3,43-3,41 (2H, m), 3,26 (2H, m), 3,23 (3H, s), 2,76 (3H, d, J = 4,4 Hz).

## Ejemplo 10

Producción de 2-[[3-({4-[3-(2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il)ureido]fenil}etinil)-1H-indazol-6-il]tio]-N-metilbenzamida (Compuesto 10)

[Fórmula 99]



5

10

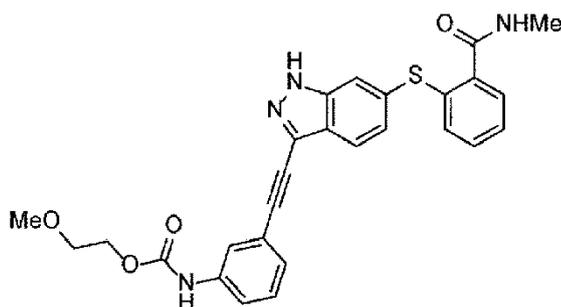
Se usó 2-((3-yodo-1H-indazol-6-il)tio)-N-metilbenzamida (101,7 mg, 0,25 mmol), 1-(4-etinilfenil)-3-(2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il)urea (114,4 mg, 0,33 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5,8 mg, 0,0083 mmol), CuI (2,8 mg, 0,015 mmol), N,N-dimetilformamida (0,8 mL) y N,N-diisopropiletilamina (0,15 mL, 0,86 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (48,2 mg, 29%) en forma de un sólido naranja.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,46 (1H, s ancho), 8,83 (1H, s), 8,36 (1H, q, J = 4,8 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,60 (1H, s ancho), 7,52-7,47 (5H, m), 7,31 (1H, td, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,29 (1H, td, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 7,6, 1,6 Hz), 6,28 (1H, t, J = 5,6 Hz), 3,55-3,45 (16H, m), 3,43-3,41 (2H, m), 3,27 (2H, m), 3,23 (3H, s), 2,76 (3H, d, J = 4,8 Hz).

## 15 Ejemplo 11

Producción de {3-[(6-[[2-(metilcarbamoyl)fenil]tio]-1H-indazol-3-il)etinil]fenil}carbamato de 2-metoxietilo (Compuesto 11)

[Fórmula 100]



20

Se usó 2-((3-yodo-1H-indazol-6-il)tio)-N-metilbenzamida (100,0 mg, 0,24 mmol), (3-etinilfenil)carbamato de 2-metoxietilo (63,6 mg, 0,29 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8,4 mg, 0,012 mmol), CuI (4,6 mg, 0,024 mmol), N,N-dimetilformamida (2 mL) y N,N-diisopropiletilamina (0,13 mL, 0,72 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (72,8 mg, 60%) en forma de un polvo blanco.

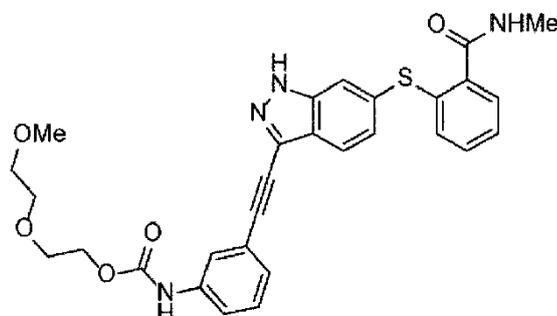
25

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,39 (1H, s ancho), 7,85 (1H, s ancho), 7,78 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,69-7,53 (5H, m), 7,48-7,46 (1H, m), 7,31-7,25 (2H, m), 7,21-7,17 (2H, m), 6,35 (1H, q ancho, J = 4,8 Hz), 4,36 (2H, t ancho, J = 4,4 Hz), 3,69 (2H, t ancho, J = 4,4 Hz), 3,44 (3H, s), 2,96 (3H, d ancho, J = 4,8 Hz).

## Ejemplo 12

Producción de {3-[(6-[[2-(metilcarbamoil)fenil]tio]-1H-indazol-3-il)etinil]fenil}carbamato de 2-(2-metoxietoxi)etilo (Compuesto 12)

[Fórmula 101]



5

10

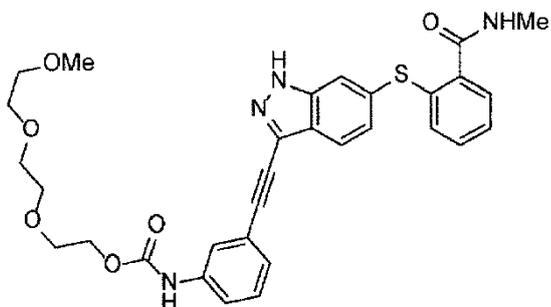
Se usó 2-[(3-yodo-1H-indazol-6-il)tio]-N-metilbenzamida (100,0 mg, 0,24 mmol), (3-etinilfenil)carbamato de 2-(2-metoxietoxi)etilo (76,4 mg, 0,29 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8,4 mg, 0,012 mmol), CuI (4,6 mg, 0,024 mmol), N,N-dimetilformamida (2 mL) y N,N-diisopropiletilamina (0,13 mL, 0,72 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (70,1 mg, 53%) en forma de un polvo blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,97 (1H, s ancho), 7,78 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,64-7,52 (5H, m), 7,31-7,18 (6H, m), 6,33 (1H, m ancho), 4,34 (2H, t ancho, J = 4,4 Hz), 3,78 (2H, t ancho, J = 4,4 Hz), 3,72-3,69 (2H, m), 3,59-3,57 (2H, m), 3,36 (3H, s), 2,96 (3H, d ancho, J = 4,8 Hz).

## Ejemplo 13

15 Producción de {3-[(6-[[2-(metilcarbamoil)fenil]tio]-1H-indazol-3-il)etinil]fenil}carbamato de 2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etilo (Compuesto 13)

[Fórmula 102]



20

Se usó 2-[(3-yodo-1H-indazol-6-il)tio]-N-metilbenzamida (100,0 mg, 0,24 mmol), (3-etinilfenil)carbamato de 2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etilo (89,1 mg, 0,29 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8,4 mg, 0,012 mmol), CuI (4,6 mg, 0,024 mmol), N,N-dimetilformamida (2 mL) y N,N-diisopropiletilamina (0,13 mL, 0,72 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (57,7 mg, 40%) en forma de un polvo amarillo pálido.

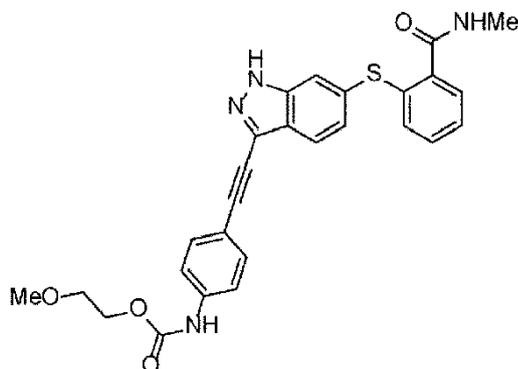
25

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,62 (1H, s ancho), 7,97 (1H, s ancho), 7,75 (1H, d ancho, J = 8,4 Hz), 7,62-7,59 (4H, m), 7,28-7,16 (6H, m), 6,43 (1H, m ancho), 4,31 (2H, t ancho, J = 4,4 Hz), 3,76 (2H, t ancho, J = 4,4 Hz), 3,72-3,70 (2H, m), 3,68-3,66 (2H, m), 3,62-3,60 (2H, m), 3,49-3,47 (2H, m), 3,29 (3H, s), 2,96 (3H, d ancho, J = 4,8 Hz).

## Ejemplo 14

Producción de {4-[(6-[[2-(metilcarbamoil)fenil]tio]-1H-indazol-3-il)etnil]fenil}carbamato de 2-metoxietilo (Compuesto 14)

[Fórmula 103]

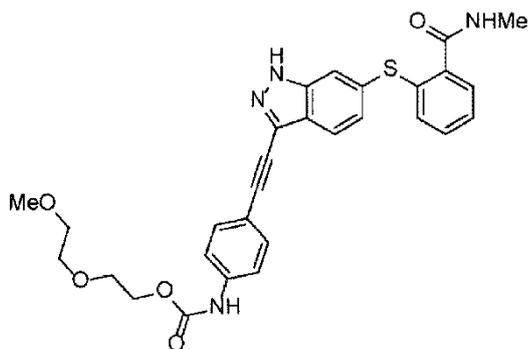


- 5 Se usó 2-[(3-yodo-1H-indazol-6-il)tio]-N-metilbenzamida (101,2 mg, 0,25 mmol), (4-etnilfenil)carbamato de 2-metoxietilo (88,8 mg, 0,41 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5,9 mg, 0,0084 mmol), Cul (2,7 mg, 0,014 mmol), N,N-dimetilformamida (0,8 mL) y N,N-diisopropiletilamina (0,15 mL, 0,86 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (69,8 mg, 56%) en forma de un polvo amarillo pálido.
- 10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,49 (1H, s ancho), 10,02 (1H, s), 8,36 (1H, q, J = 4,8 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,60-7,55 (5H, m), 7,49-7,48 (1H, m), 7,32 (1H, td, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,29 (1H, td, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 7,6, 1,6 Hz), 4,23 (2H, t ancho, J = 4,8 Hz), 3,58 (2H, t ancho, J = 4,8 Hz), 3,29 (3H, s), 2,76 (3H, d, J = 4,8 Hz).

## Ejemplo 15

- 15 Producción de {4-[(6-[[2-(metilcarbamoil)fenil]tio]-1H-indazol-3-il)etnil]fenil}carbamato de 2-(2-metoxietoxi)etilo (Compuesto 15)

[Fórmula 104]

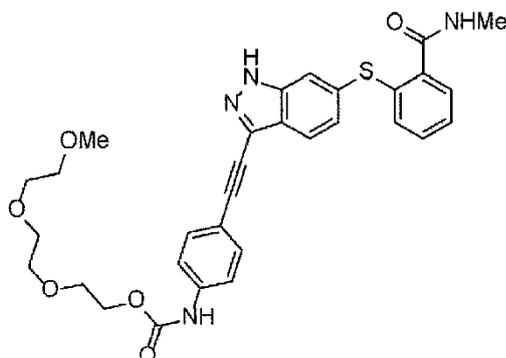


- 20 Se usó 2-[(3-yodo-1H-indazol-6-il)tio]-N-metilbenzamida (101,2 mg, 0,25 mmol), (4-etnilfenil)carbamato de 2-(2-metoxietoxi)etilo (102,4 mg, 0,39 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5,3 mg, 0,0076 mmol), Cul (2,8 mg, 0,015 mmol), N,N-dimetilformamida (1,0 mL) y N,N-diisopropiletilamina (0,15 mL, 0,86 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (79,4 mg, 59%) en forma de un polvo blanco.
- 25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,48 (1H, s ancho), 10,01 (1H, s), 8,35 (1H, q, J = 4,4 Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,59-7,54 (5H, m), 7,49-7,46 (1H, m), 7,32 (1H, td, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,27 (1H, td, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 7,6, 1,6 Hz), 4,22 (2H, t ancho, J = 4,8 Hz), 3,65 (2H, t ancho, J = 4,8 Hz), 3,57-3,54 (2H, m), 3,46-3,43 (2H, m), 3,24 (3H, s), 2,75 (3H, d, J = 4,4 Hz).

## Ejemplo 16

Producción de {4-[(6-[[2-(metilcarbamoil)fenil]tio]-1H-indazol-3-il)etini]fenil}carbamato de 2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etilo (Compuesto 16)

[Fórmula 105]



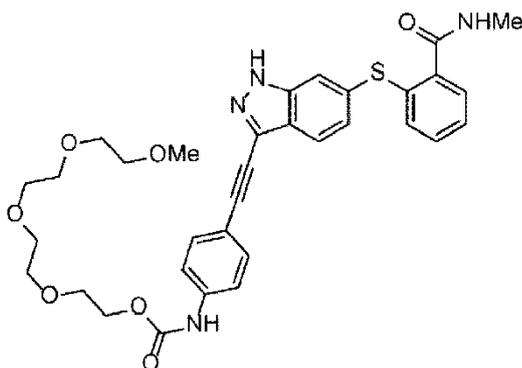
5 Se usó 2-[(3-yodo-1H-indazol-6-il)tio]-N-metilbenzamida (101,5 mg, 0,25 mmol), (4-etinilfenil)carbamato de 2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etilo (122,7 mg, 0,40 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5,7 mg, 0,0081 mmol), CuI (2,9 mg, 0,015 mmol), N,N-dimetilformamida (1,0 mL) y N,N-diisopropiletilamina (0,15 mL, 0,86 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (90,9 mg, 62%) en forma de un polvo blanco. Punto de fusión: 103-104 °C

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,48 (1H, s ancho), 10,02 (1H, s), 8,35 (1H, q, J = 4,8 Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,59 (1H, s ancho), 7,56 (4H, m ancho), 7,48 (1H, dd, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,31 (1H, td, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,27 (1H, td, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 7,6, 1,6 Hz), 4,22 (2H, t ancho, J = 4,4 Hz), 3,65 (2H, t ancho, J = 4,4 Hz), 3,57-3,49 (6H, m), 3,42-3,39 (2H, m), 3,22 (3H, s), 2,75 (3H, d, J = 4,8 Hz).

## 15 Ejemplo 17

Producción de {4-[(6-[[2-(metilcarbamoil)fenil]tio]-1H-indazol-3-il)etini]fenil}carbamato de 2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-ilo (Compuesto 17)

[Fórmula 106]



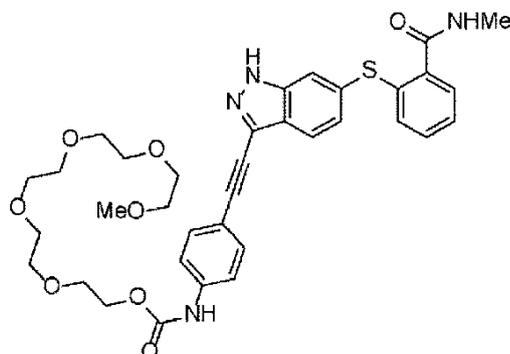
20 Se usó 2-[(3-yodo-1H-indazol-6-il)tio]-N-metilbenzamida (103,1 mg, 0,25 mmol), (4-etinilfenil)carbamato de 2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-ilo (129,8 mg, 0,37 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5,6 mg, 0,0080 mmol), CuI (3,1 mg, 0,016 mmol), N,N-dimetilformamida (0,8 mL) y N,N-diisopropiletilamina (0,15 mL, 0,86 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (77,6 mg, 48%) en forma de un sólido naranja.

25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,49 (1H, s ancho), 10,04 (1H, s), 8,36 (1H, q, J = 4,8 Hz), 7,82 (1H, d ancho, J = 8,4 Hz), 7,60 (1H, s ancho), 7,57 (4H, m), 7,50-7,48 (1H, m), 7,35-7,27 (2H, m), 7,18 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 7,6, 1,6 Hz), 4,24-4,22 (2H, m), 3,68-3,66 (2H, m), 3,57-3,49 (10H, m), 3,43-3,40 (2H, m), 3,23 (3H, s), 2,76 (3H, d, J = 4,8 Hz).

## Ejemplo 18

Producción de 4-[[6-[[2-(metilcarbamoil)fenil]tio]-1H-indazol-3-il]etinil]fenil]carbamato de 2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-ilo (Compuesto 18)

[Fórmula 107]



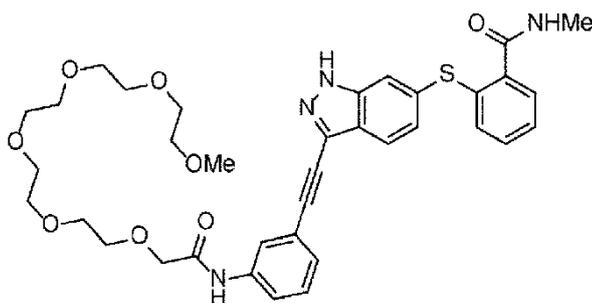
5 Se usó 2-{{3-yodo-1H-indazol-6-il}tio}-N-metilbenzamida (107,0 mg, 0,26 mmol), (4-etinilfenil)carbamato de 2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-ilo (160,4 mg, 0,41 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5,2 mg, 0,0074 mmol), CuI (3,1 mg, 0,016 mmol), N,N-dimetilformamida (0,8 mL) y N,N-diisopropiletilamina (0,15 mL, 0,86 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (77,9 mg, 44%) en forma de un sólido naranja.

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,49 (1H, s ancho), 10,04 (1H, s), 8,36 (1H, q, J = 4,8 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,60 (1H, s ancho), 7,57 (4H, m), 7,49-7,48 (1H, m), 7,32 (1H, td, J = 7,6, 2,0 Hz), 7,29 (1H, td, J = 7,6, 2,0 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 7,6, 2,0 Hz), 4,23 (2H, t ancho, J = 4,4 Hz), 3,67 (2H, t ancho, J = 4,4 Hz), 3,58-3,48 (14H, m), 3,43-3,40 (2H, m), 3,23 (3H, s), 2,76 (3H, d, J = 4,8 Hz).

## 15 Ejemplo 19

Producción de N-{{3-[[6-[[2-(metilcarbamoil)fenil]tio]-1H-indazol-3-il]etinil]fenil}-2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-amida (Compuesto 19)

[Fórmula 108]



20 Se usó 2-{{3-yodo-1H-indazol-6-il}tio}-N-metilbenzamida (100,5 mg, 0,25 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5,2 mg, 0,0074 mmol), CuI (2,6 mg, 0,014 mmol), N,N-dimetilformamida (1,7 mL), N-(3-etinilfenil)-2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-amida (140,1 mg, 0,34 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,15 mL, 0,86 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (33,0 mg, 19%) en forma de un sólido naranja.

25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,58 (1H, s ancho), 9,77 (1H, s), 8,37 (1H, q, J = 4,4 Hz), 7,99 (1H, t ancho, J = 1,6 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,70 (1H, dt, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,62 (1H, s ancho), 7,50-7,48 (1H, m), 7,42 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,38 (1H, dt, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,33 (1H, td, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,29 (1H, td, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 7,07-7,05 (1H, m), 4,11 (2H, s), 3,70-3,68 (2H, m), 3,64-3,62 (2H, m), 3,58-3,54 (4H, m), 3,51-3,47 (10H, m), 3,41-3,39 (2H, m), 3,22 (3H, s), 2,76 (3H, d, J = 4,4 Hz).

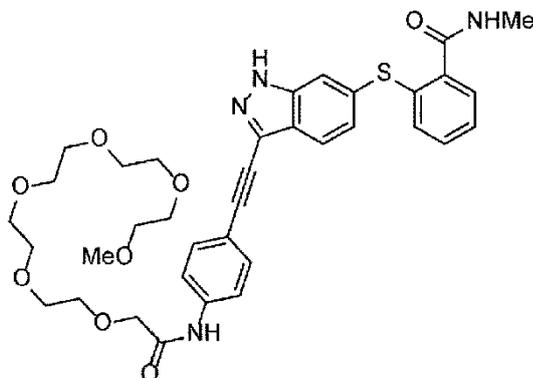
30



## Ejemplo 22

Producción de N-{4-[(6-[[2-(metilcarbamoil)fenil]tio]-1H-indazol-3-il)etinil]fenil}-2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-amida (Compuesto 22)

[Fórmula 111]



5

10

Se usó 2-[(3-yodo-1H-indazol-6-il)tio]-N-metilbenzamida (100,6 mg, 0,25 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5,4 mg, 0,0077 mmol), CuI (2,5 mg, 0,013 mmol), N,N-dimetilformamida (0,8 mL), N-(4-etinilfenil)-2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-amida (142,1 mg, 0,35 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,15 mL, 0,86 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (54,7 mg, 32%) en forma de un sólido marrón pálido.

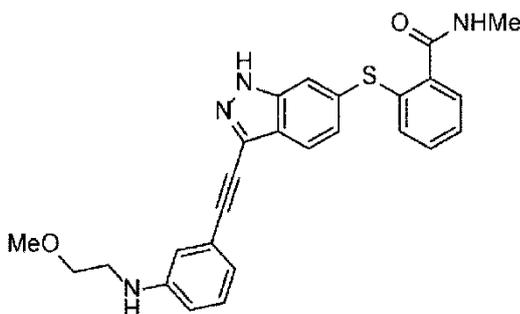
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,51 (1H, s ancho), 9,84 (1H, s), 8,36 (1H, q, J = 4,8 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,76 (2H, d ancho, J = 8,8 Hz), 7,62-7,60 (3H, m), 7,50-7,48 (1H, m), 7,32 (1H, td, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,29 (1H, td, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 7,06-7,04 (1H, m), 4,11 (2H, s), 3,69-3,67 (2H, m), 3,63-3,61 (2H, m), 3,58-3,53 (4H, m), 3,51-3,48 (10H, m), 3,42-3,39 (2H, m), 3,22 (3H, s), 2,76 (3H, d, J = 4,8 Hz).

15

## Ejemplo 23

Producción de 2-[[3-[(3-[(2-metoxietil)amino]fenil)etinil]-1H-indazol-6-il]tio]-N-metilbenzamida (Compuesto 23)

[Fórmula 112]



20

Se usó 2-[(3-yodo-1H-indazol-6-il)tio]-N-metilbenzamida (100,0 mg, 0,24 mmol), 3-etinil-N-(2-metoxietil)anilina (50,8 mg, 0,29 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8,4 mg, 0,012 mmol), CuI (4,6 mg, 0,024 mmol), N,N-dimetilformamida (2 mL) y N,N-diisopropiletilamina (0,13 mL, 0,72 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (15 mg, 10%) en forma de un polvo blanco.

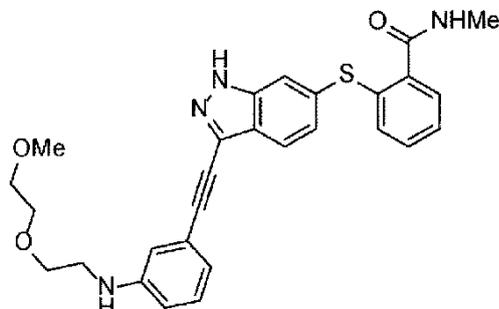
25

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10,08 (1H, s ancho), 7,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,66-7,64 (1H, m), 7,48 (1H, s ancho), 7,33-7,31 (3H, m), 7,22 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 7,17 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,99 (1H, d ancho, J = 8,0 Hz), 6,88 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,66 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 6,29 (1H, m ancho), 4,11 (1H, m ancho), 3,62 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,40 (3H, s), 3,34-3,33 (2H, m), 2,95 (3H, d, J = 4,8 Hz).

## Ejemplo 24

Producción de 2-((3-((3-((2-(2-metoxietoxi)etil)amino)fenil)etininil)-1H-indazol-6-il)tio)-N-metilbenzamida (Compuesto 24)

[Fórmula 113]

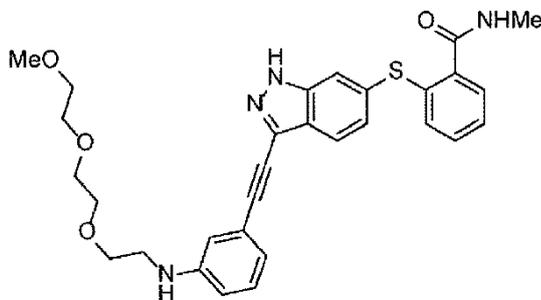


- 5 Se usó 2-((3-yodo-1H-indazol-6-il)tio)-N-metilbenzamida (100,0 mg, 0,24 mmol), 3-etinil-N-2-(2-metoxietoxi)etil)anilina (64,2 mg, 0,29 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8,4 mg, 0,012 mmol), CuI (4,6 mg, 0,024 mmol), N,N-dimetilformamida (2 mL) y N,N-diisopropiletilamina (0,13 mL, 0,72 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (51,4 mg, 42%) en forma de un polvo amarillo pálido.
- 10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10,14 (1H, s ancho), 7,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,66-7,64 (1H, m), 7,49 (1H, s ancho), 7,33-7,30 (3H, m), 7,22 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz), 7,17 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,88 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,66 (1H, d ancho, J = 8,0 Hz), 6,30 (1H, m ancho), 4,22 (1H, m ancho), 3,73 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,67-3,65 (2H, m), 3,58-3,56 (2H, m), 3,41 (3H, s), 3,34-3,33 (2H, m), 2,95 (3H, d, J = 5,2 Hz).

## Ejemplo 25

- 15 Producción de 2-((3-((3-((2-(2-metoxietoxi)etoxi)etil)amino)fenil)etininil)-1H-indazol-6-il)tio)-N-metilbenzamida (Compuesto 25)

[Fórmula 114]

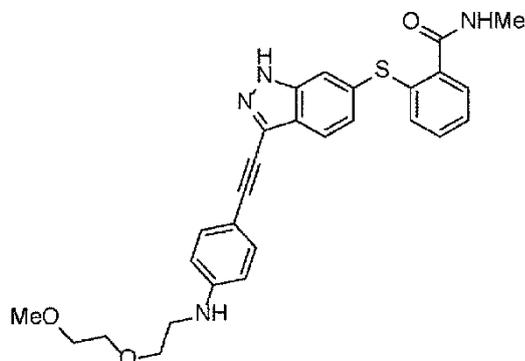


- 20 Se usó 2-((3-yodo-1H-indazol-6-il)tio)-N-metilbenzamida (100,0 mg, 0,24 mmol), 3-etinil-N-2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etil)anilina (76,4 mg, 0,29 mg), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8,4 mg, 0,012 mmol), CuI (4,6 mg, 0,024 mmol), N,N-dimetilformamida (2 mL) y N,N-diisopropiletilamina (0,13 mL, 0,72 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (47,3 mg, 36%) en forma de un sólido amarillo pálido.
- 25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10,70 (1H, s ancho), 7,81 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,63-7,61 (1H, m), 7,59 (1H, s ancho), 7,29-7,26 (3H, m), 7,22-7,19 (1H, m), 7,16 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,87 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 6,32 (1H, m ancho), 4,26 (1H, m ancho), 3,72 (2H, d, J = 5,2 Hz), 3,67-3,66 (6H, m), 3,57-3,55 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,32-3,31 (2H, m), 2,96 (3H, d, J = 4,8 Hz).

## Ejemplo 26

Producción de 2-((3-((4-((2-(2-metoxietoxi)etil)amino)fenil)etinil)-1H-indazol-6-il)tio)-N-metilbenzamida (Compuesto 26)

[Fórmula 115]

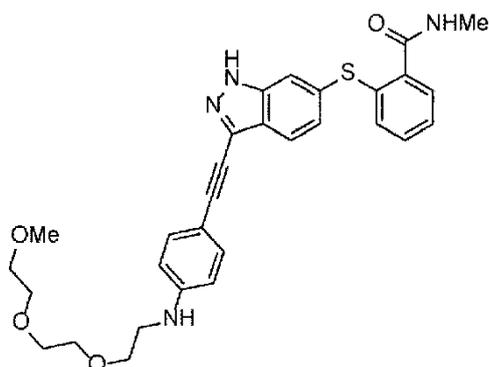


- 5 Se usó 2-((3-yodo-1H-indazol-6-il)tio)-N-metilbenzamida (120,0 mg, 0,29 mmol), 4-etinil-N-[2-(2-metoxietoxi)etil]anilina (77,0 mg, 0,35 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (10,3 mg, 0,015 mmol), CuI (5,5 mg, 0,029 mmol), N,N-dimetilformamida (2 mL) y N,N-diisopropiletilamina (0,15 mL, 0,88 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (11,5 mg, 8%) en forma de un polvo amarillo pálido.
- 10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,36 (1H, s ancho), 7,81 (1H, d ancho, J = 8,4 Hz), 7,64-7,62 (1H, m), 7,52 (1H, s ancho), 7,44 (2H, d ancho, J = 8,4 Hz), 7,30-7,28 (2H, m), 7,22-7,18 (2H, m), 6,59 (2H, d ancho, J = 8,4 Hz), 6,31 (1H, m ancho), 4,40 (1H, m ancho), 3,72 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,67-3,65 (2H, m), 3,58-3,56 (2H, m), 3,41 (3H, s), 3,36-3,34 (2H, m), 2,95 (3H, d, J = 4,8 Hz).

## Ejemplo 27

- 15 Producción de 2-((3-((4-((2-(2-metoxietoxi)etoxi)etil)amino)fenil)etinil)-1H-indazol-6-il)tio)-N-metilbenzamida (Compuesto 27)

[Fórmula 116]



- 20 Se usó 2-((3-yodo-1H-indazol-6-il)tio)-N-metilbenzamida (100,0 mg, 0,24 mmol), 4-etinil-N-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil}anilina (77,0 mg, 0,29 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8,4 mg, 0,012 mmol), CuI (4,6 mg, 0,024 mmol), N,N-dimetilformamida (2 mL) y N,N-diisopropiletilamina (0,13 mL, 0,72 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (41,6 mg, 31%) en forma de un sólido amarillo pálido.

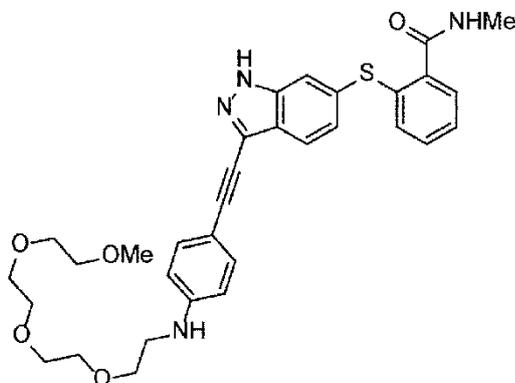
Punto de fusión: 66-67 °C

- 25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,12 (1H, s ancho), 7,81 (1H, d ancho, J = 8,4 Hz), 7,65-7,63 (1H, m), 7,48 (1H, s ancho), 7,44 (2H, d ancho, J = 8,8 Hz), 7,32-7,29 (2H, m), 7,24-7,22 (1H, m), 7,20 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz), 6,60 (2H, d ancho, J = 8,8 Hz), 6,30 (1H, m ancho), 4,44 (1H, m ancho), 3,72 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,67-3,65 (6H, m), 3,58-3,56 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,35-3,31 (2H, m), 2,95 (3H, d, J = 4,8 Hz).

## Ejemplo 28

Producción de 2-[[3-({4-[(2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)amino]fenil}etinil)-1H-indazol-6-il]tio]-N-metilbenzamida (Compuesto 28)

[Fórmula 117]



5

Se usó 2-((3-yodo-1H-indazol-6-il)tio)-N-metilbenzamida (100,0 mg, 0,24 mmol), N-(4-etinilfenil)-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-amina (100,0 mg, 0,33 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8,4 mg, 0,012 mmol), CuI (4,6 mg, 0,024 mmol), N,N-dimetilformamida (2 mL) y N,N-diisopropiletilamina (0,13 mL, 0,72 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (25,4 mg, 18%) en forma de un sólido marrón.

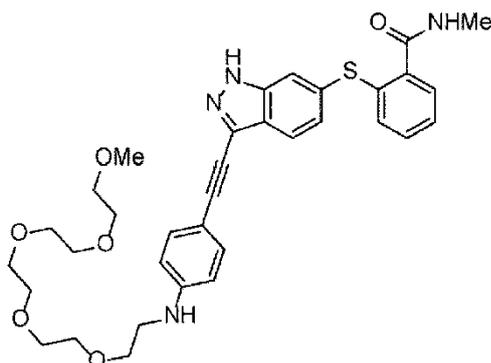
10

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,36 (1H, s ancho), 7,80 (1H, d ancho, J = 8,4 Hz), 7,68 (1H, s ancho), 7,59-7,57 (1H, m), 7,42 (2H, d ancho, J = 8,6 Hz), 7,25-7,22 (2H, m), 7,18 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz), 7,13-7,11 (1H, m), 6,57 (2H, d ancho, J = 8,6 Hz), 6,38 (1H, m ancho), 4,48 (1H, m ancho), 3,70 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,68-3,63 (10H, m), 3,55-3,53 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,31 (2H, m), 2,97 (3H, d, J = 4,8 Hz).

## 15 Ejemplo 29

Producción de 2-[[3-({4-[(2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il)amino]fenil}etinil)-1H-indazol-6-il]tio]-N-metilbenzamida (Compuesto 29)

[Fórmula 118]



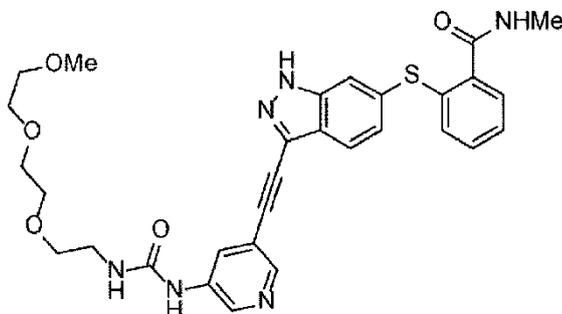
20 Se usó 2-((3-yodo-1H-indazol-6-il)tio)-N-metilbenzamida (100,0 mg, 0,24 mmol), N-(4-etinilfenil)-2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-amina (100,0 mg, 0,28 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8,4 mg, 0,012 mmol), CuI (4,6 mg, 0,024 mmol), N,N-dimetilformamida (2 mL) y N,N-diisopropiletilamina (0,13 mL, 0,72 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (13,8 mg, 9%) en forma de un sólido marrón.

25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,77 (1H, s ancho), 7,78 (1H, d ancho, J = 8,4 Hz), 7,72 (1H, s ancho), 7,57-7,54 (1H, m), 7,41 (2H, d ancho, J = 8,6 Hz), 7,23-7,17 (2H, m), 7,16 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 7,09-7,07 (1H, m), 6,56 (2H, d ancho, J = 8,6 Hz), 6,46 (1H, q, J = 4,8 Hz), 4,49 (1H, m ancho), 3,69 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,66-3,60 (14H, m), 3,53-3,51 (2H, m), 3,35 (3H, s), 3,30-3,28 (2H, m), 2,96 (3H, d, J = 4,8 Hz).

## Ejemplo 30

Producción de 2-[(3-[[5-(3-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil]ureido)piridin-3-il]etinil]-1H-indazol-6-il]tio]-N-metilbenzamida (Compuesto 30)

[Fórmula 119]



5

Se usó 2-[(3-yodo-1H-indazol-6-il]tio]-N-metilbenzamida (100,0 mg, 0,24 mmol), 1-(5-etinilpiridin-3-il)-3-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil]urea (89,1 mg, 0,29 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8,4 mg, 0,012 mmol), CuI (4,6 mg, 0,024 mmol), N,N-dimetilformamida (2 mL) y N,N-diisopropiletilamina (0,13 mL, 0,72 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (40,1 mg, 28%) en forma de un polvo blanco.

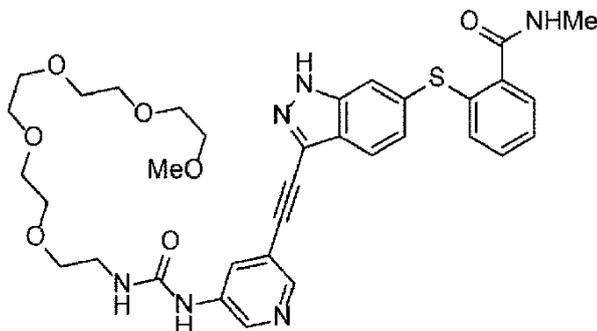
10

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,63 (1H, s ancho), 8,94 (1H, s ancho), 8,51 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,39 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,35 (1H, q ancho, J = 4,4 Hz), 8,21 (1H, d ancho, J = 2,4 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,63 (1H, s), 7,49 (1H, dd, J = 7,4, 1,6 Hz), 7,35-7,28 (2H, m), 7,21 (1H, d ancho, J = 8,4 Hz), 7,07 (1H, d ancho, J = 7,4 Hz), 6,44 (1H, t ancho, J = 5,2 Hz), 3,54-3,42 (10H, m), 3,30-3,28 (2H, m), 3,24 (3H, s), 2,76 (3H, d, J = 4,4 Hz).

## 15 Ejemplo 31

Producción de 2-[(3-[[5-[[3-(2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il]ureido)piridin-3-il]etinil]-1H-indazol-6-il]tio]-N-metilbenzamida (Compuesto 31)

[Fórmula 120]



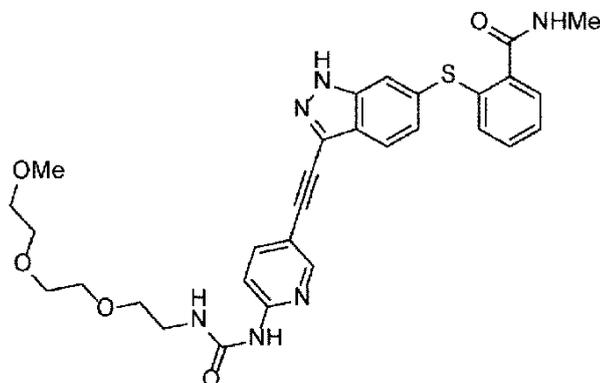
20 Se usó 2-[(3-yodo-1H-indazol-6-il]tio]-N-metilbenzamida (100,0 mg, 0,24 mmol), 1-(5-etinilpiridin-3-il)-3-(2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il]urea (114,7 mg, 0,29 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8,4 mg, 0,012 mmol), CuI (4,6 mg, 0,024 mmol), N,N-dimetilformamida (2 mL) y N,N-diisopropiletilamina (0,13 mL, 0,72 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (83,8 mg, 51%) en forma de un sólido marrón.

25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,54 (1H, s ancho), 8,36 (1H, s ancho), 8,19 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,59 (1H, s), 7,49-7,47 (1H, m), 7,37-7,30 (2H, m), 7,27-7,24 (1H, m), 7,21 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 3,65-3,58 (16H, m), 3,51-3,49 (2H, m), 3,41 (2H, t ancho, J = 5,2 Hz), 3,31 (3H, s), 2,85 (3H, s).

## Ejemplo 32

Producción de 2-[(3-[[6-(3-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil]ureido)piridin-3-il]etnil]-1H-indazol-6-il]tio]-N-metilbenzamida (Compuesto 32)

[Fórmula 121]



5

10

Se usó 2-[(3-yodo-1H-indazol-6-il]tio]-N-metilbenzamida (100,0 mg, 0,24 mmol), 1-(5-etinilpiridin-2-il)-3-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil]urea (82,4 mg, 0,27 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8,4 mg, 0,012 mmol), CuI (4,6 mg, 0,024 mmol), N,N-dimetilformamida (2 mL) y N,N-diisopropiletilamina (0,13 mL, 0,72 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (52,9 mg, 37%) en forma de un polvo blanco.

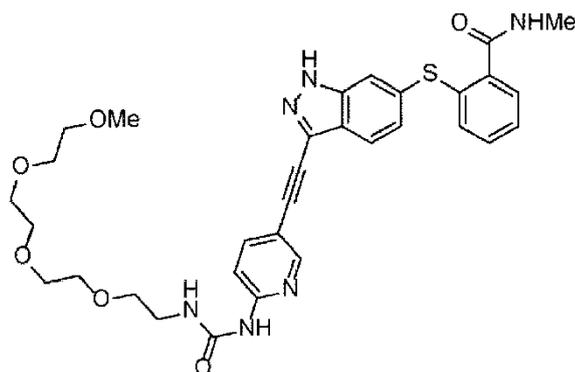
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,24 (1H, s ancho), 8,85 (1H, s ancho), 8,40 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,16 (1H, s ancho), 7,75 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,63-7,61 (1H, m), 7,57 (1H, s ancho), 7,31-7,29 (2H, m), 7,24-7,22 (1H, m), 7,19 (1H, dd, J = 8,4, 1,4 Hz), 6,99 (1H, d ancho, J = 8,4 Hz), 6,52-6,51 (1H, m ancho), 3,70-3,66 (8H, m), 3,58-3,55 (4H, m), 3,37 (3H, s), 2,98 (3H, d, J = 4,8 Hz).

15

## Ejemplo 33

Producción de 2-[[3-[[6-[3-(2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)ureido]piridin-3-il]etnil]-1H-indazol-6-il]tio]-N-metilbenzamida (Compuesto 33)

[Fórmula 122]



20

Se usó 2-[(3-yodo-1H-indazol-6-il]tio]-N-metilbenzamida (100,0 mg, 0,24 mmol), 1-(5-etinilpiridin-2-il)-3-(2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)urea (94,2 mg, 0,27 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8,4 mg, 0,012 mmol), CuI (4,6 mg, 0,024 mmol), N,N-dimetilformamida (2 mL) y N,N-diisopropiletilamina (0,13 mL, 0,72 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (23,3 mg, 15%) en forma de un sólido amarillo pálido.

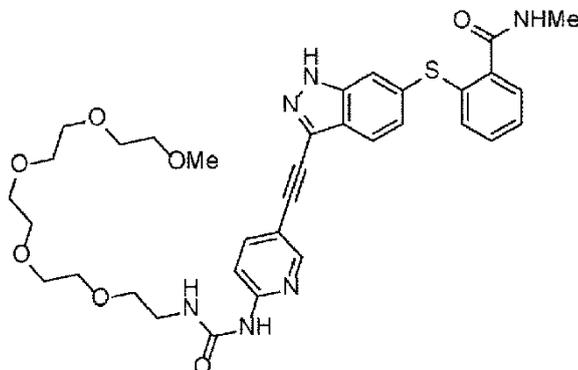
25

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,44 (1H, d ancho, J = 2,4 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,76 (1H, d ancho, J = 8,4 Hz), 7,57 (1H, s ancho), 7,48-7,46 (1H, m), 7,34-7,31 (2H, m), 7,25-7,22 (1H, m), 7,18 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,65-3,57 (12H, m), 3,50-3,47 (4H, m), 3,29 (3H, m), 2,85 (3H, s).

## Ejemplo 34

Producción de 2-[[3-{{6-[3-(2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il)ureido]piridin-3-il]etinil}-1H-indazol-6-il]tio]-N-metilbenzamida (Compuesto 34)

[Fórmula 123]



5

Se usó 2-{{(3-yodo-1H-indazol-6-il)tio}-N-metilbenzamida (100,0 mg, 0,24 mmol), 1-(5-etinilpiridin-2-il)-3-(2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il)urea (106,0 mg, 0,27 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8,4 mg, 0,012 mmol), Cul (4,6 mg, 0,024 mmol), N,N-dimetilformamida (2 mL) y N,N-diisopropiletilamina (0,13 mL, 0,72 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (16,9 mg, 10%) en forma de un sólido amarillo pálido.

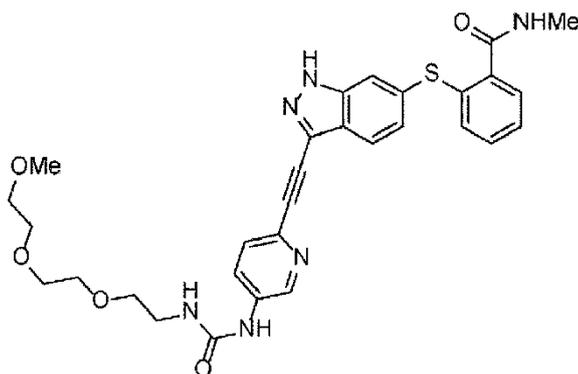
10

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,93 (1H, s), 8,95 (1H, s ancho), 8,75 (1H, s), 8,38 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,65 (1H, s ancho), 7,59-7,57 (1H, m), 7,26-7,23 (2H, m), 7,18-7,16 (2H, m), 7,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,54 (1H, q ancho, J = 4,8 Hz), 3,64-3,56 (18H, m), 3,52-3,50 (2H, m), 3,33 (3H, m), 2,98 (3H, d, J = 4,8 Hz).

## 15 Ejemplo 35

Producción de 2-[[3-{{5-[3-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil]ureido]piridin-2-il]etinil}-1H-indazol-6-il]tio]-N-metilbenzamida (Compuesto 35)

[Fórmula 124]



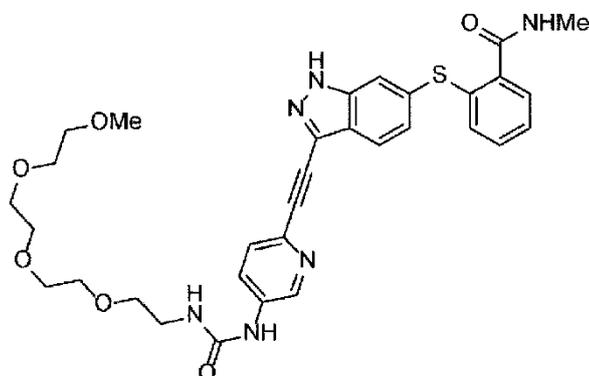
20 Se usó 2-{{(3-yodo-1H-indazol-6-il)tio}-N-metilbenzamida (100,0 mg, 0,24 mmol), 1-(6-etinilpiridin-3-il)-3-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil]urea (82,4 mg, 0,27 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8,4 mg, 0,012 mmol), Cul (4,6 mg, 0,024 mmol), N,N-dimetilformamida (2 mL) y N,N-diisopropiletilamina (0,13 mL, 0,72 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (18,3 mg, 13%) en forma de un sólido amarillo pálido.

25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,47 (1H, s ancho), 8,39 (1H, s ancho), 8,33 (1H, s ancho), 8,04 (1H, dd ancho, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,70 (1H, d ancho, J = 8,4 Hz), 7,63 (1H, s ancho), 7,51-7,49 (1H, m), 7,38 (1H, d ancho, J = 8,4 Hz), 7,13-7,08 (3H, m ancho), 7,03-7,01 (1H, m), 6,97-6,96 (1H, m ancho), 6,21-6,20 (1H, m ancho), 3,65-3,58 (10H, m), 3,44-3,43 (2H, m), 3,36 (3H, s), 2,92 (3H, d ancho, J = 4,8 Hz).

## Ejemplo 36

Producción de 2-[[3-((5-[3-(2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)ureido]piridin-2-il)etiril)-1H-indazol-6-il]tio]-N-metilbenzamida (Compuesto 36)

[Fórmula 125]



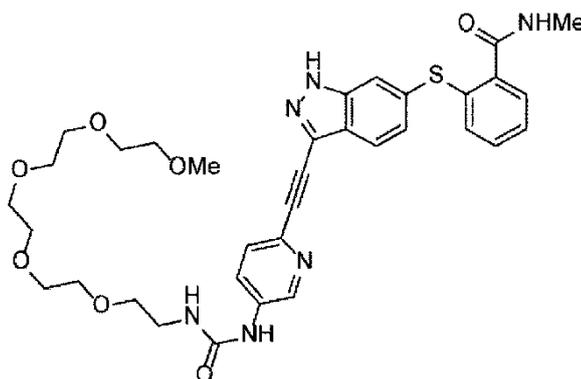
5 Se usó 2-((3-yodo-1H-indazol-6-il)tio)-N-metilbenzamida (100,0 mg, 0,24 mmol), 1-(6-etinilpiridin-3-il)-3-(2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)urea (94,2 mg, 0,27 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8,4 mg, 0,012 mmol), CuI (4,6 mg, 0,024 mmol), N,N-dimetilformamida (2 mL) y N,N-diisopropiletilamina (0,13 mL, 0,72 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (27,9 mg, 18%) en forma de un sólido  
10 amarillo pálido.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,57 (1H, d ancho, J = 2,4 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,82 (1H, d ancho, J = 8,4 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,59 (1H, s ancho), 7,48-7,46 (1H, m), 7,35-7,29 (2H, m), 7,24-7,22 (1H, m), 7,19 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz), 3,64-3,57 (12H, m), 3,53-3,51 (2H, m), 3,40 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,32 (3H, s), 2,92 (3H, s).

## Ejemplo 37

15 Producción de 2-[[3-((5-[3-(2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il)ureido]piridin-2-il)etiril)-1H-indazol-6-il]tio]-N-metilbenzamida (Compuesto 37)

[Fórmula 126]



20 Se usó 2-((3-yodo-1H-indazol-6-il)tio)-N-metilbenzamida (100,0 mg, 0,24 mmol), 1-(6-etinilpiridin-3-il)-3-(2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il)urea (106,0 mg, 0,27 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8,4 mg, 0,012 mmol), CuI (4,6 mg, 0,024 mmol), N,N-dimetilformamida (2 mL) y N,N-diisopropiletilamina (0,13 mL, 0,72 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (33,5 mg, 20%) en forma de un sólido amarillo pálido.

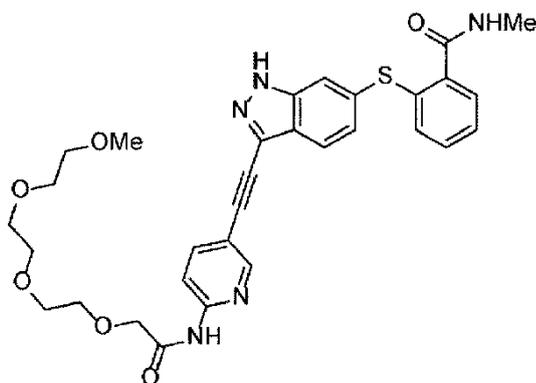
Punto de fusión: 77-78 °C

25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 12,00 (1H, s ancho), 8,50 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,32 (1H, s), 8,12 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,67 (1H, s ancho), 7,58-7,55 (1H, m), 7,45 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,22-7,19 (2H, m), 7,16 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 7,11-7,10 (1H, m), 6,69 (1H, q ancho, J = 4,8 Hz), 6,24 (1H, m ancho), 3,72-3,70 (4H, m), 3,68-3,64 (6H, m), 3,62-3,58 (6H, m), 3,47-3,45 (4H, m), 3,27 (3H, s), 2,96 (3H, d, J = 4,8 Hz).

## Ejemplo 38

Producción de N-{5-[(6-[[2-(metilcarbamoil)fenil]tio]-1H-indazol-3-il)etinil]piridin-2-il}-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-amida (Compuesto 38)

[Fórmula 127]



5

10

Se usó 2-[(3-yodo-1H-indazol-6-il)tio]-N-metilbenzamida (120,5 mg, 0,29 mmol), N-(5-etinilpiridin-2-il)-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-amida (162,3 mg, 0,50 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (6,5 mg, 0,0093 mmol), CuI (3,5 mg, 0,018 mmol), N,N-dimetilformamida (0,8 mL) y N,N-diisopropilamina (0,15 mL, 0,86 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (127,0 g, 71%) en forma de un polvo amarillo.

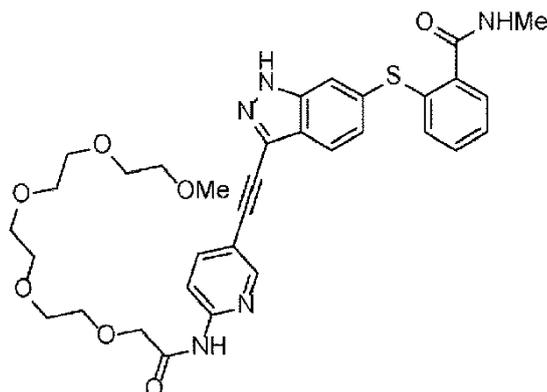
15

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,59 (1H, s ancho), 10,15 (1H, s), 8,63 (1H, dd, J = 2,4, 0,8 Hz), 8,36 (1H, q, J = 4,8 Hz), 8,18 (1H, dd, J = 8,4, 0,8 Hz), 8,10 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 8,4, 0,8 Hz), 7,61 (1H, s ancho), 7,50-7,48 (1H, m), 7,33 (1H, td, J = 7,6, 2,0 Hz), 7,30 (1H, td, J = 7,6, 2,0 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 7,6, 2,0 Hz), 4,19 (2H, s), 3,70-3,68 (2H, m), 3,62-3,59 (2H, m), 3,58-3,54 (4H, m), 3,53-3,51 (2H, m), 3,43-3,41 (2H, m), 3,23 (3H, s), 2,76 (3H, d, J = 4,8 Hz).

## Ejemplo 39

Producción de N-{5-[(6-[[2-(metilcarbamoil)fenil]tio]-1H-indazol-3-il)etinil]piridin-2-il}-2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-amida (Compuesto 39)

[Fórmula 128]



20

25

Se usó 2-[(3-yodo-1H-indazol-6-il)tio]-N-metilbenzamida (119,7 mg, 0,29 mmol), N-(5-etinilpiridin-2-il)-2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-amida (140,2 mg, 0,38 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5,6 mg, 0,0080 mmol), CuI (3,0 mg, 0,016 mmol), N,N-dimetilformamida (0,8 mL) y N,N-diisopropilamina (0,15 mL, 0,86 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (95 mg, 50%) en forma de un polvo blanco.

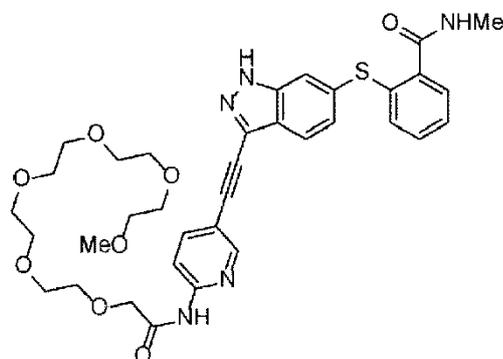
30

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,59 (1H, s ancho), 10,15 (1H, s), 8,64 (1H, dd, J = 2,4, 0,8 Hz), 8,36 (1H, q, J = 4,8 Hz), 8,18 (1H, dd, J = 8,4, 0,8 Hz), 8,10 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,88 (1H, d ancho, J = 8,4 Hz), 7,62 (1H, s ancho), 7,51-7,48 (1H, m), 7,33 (1H, td, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,30 (1H, td, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 7,6, 1,6 Hz), 4,19 (2H, s), 3,71-3,68 (2H, m), 3,62-3,60 (2H, m), 3,59-3,56 (4H, m), 3,54-3,47 (6H, m), 3,43-3,41 (2H, m), 3,23 (3H, s), 2,76 (3H, d, J = 4,8 Hz).

## Ejemplo 40

Producción de N-{5-[(6-[[2-(metilcarbamoil)fenil]tio]-1H-indazol-3-il)etinin]piridin-2-il}-2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-amida (Compuesto 40)

[Fórmula 129]



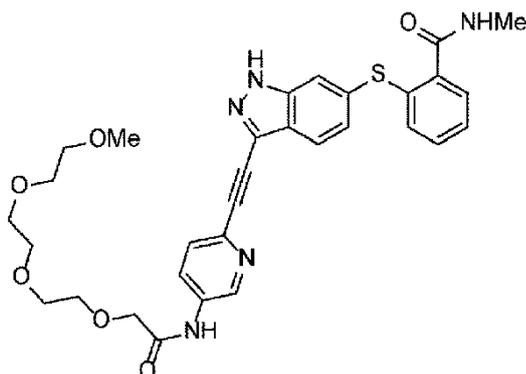
5 Se usó 2-[(3-yodo-1H-indazol-6-il)tio]-N-metilbenzamida (108,6 mg, 0,27 mmol), N-(5-etinilpiridin-2-il)-2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-amida (130,2 mg, 0,32 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5,4 mg, 0,0077 mmol), Cul (2,7 mg, 0,014 mmol), N,N-dimetilformamida (0,8 mL) y N,N-diisopropiletilamina (0,15 mL, 0,86 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (36,0 mg, 20%) en forma de un polvo marrón pálido.

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,59 (1H, s ancho), 10,16 (1H, s), 8,64 (1H, dd, J = 2,4, 0,8 Hz), 8,37 (1H, q, J = 4,8 Hz), 8,18 (1H, dd, J = 8,8, 0,8 Hz), 8,10 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,88 (1H, d ancho, J = 8,4 Hz), 7,61 (1H, s ancho), 7,50-7,48 (1H, m), 7,33 (1H, td, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,29 (1H, td, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 7,07-7,05 (1H, m), 4,19 (2H, s), 3,70-3,68 (2H, m), 3,62-3,60 (2H, m), 3,58-3,55 (4H, m), 3,53-3,48 (10H, m), 3,42-3,40 (2H, m), 3,22 (3H, s), 2,76 (3H, d, J = 4,8 Hz).

## Ejemplo 41

Producción de N-{6-[(6-[[2-(metilcarbamoil)fenil]tio]-1H-indazol-3-il)etinin]piridin-2-il}-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-amida (Compuesto 41)

[Fórmula 130]



20 Se usó 2-[(3-yodo-1H-indazol-6-il)tio]-N-metilbenzamida (122,4 mg, 0,30 mmol), N-(6-etinilpiridin-3-il)-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-amida (80 mg, 0,25 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (6,7 mg, 0,0095 mmol), Cul (3,5 mg, 0,018 mmol), N,N-dimetilformamida (0,8 mL) y N,N-diisopropiletilamina (0,15 mL, 0,86 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (70,4 mg, 39%) en forma de un polvo marrón pálido.

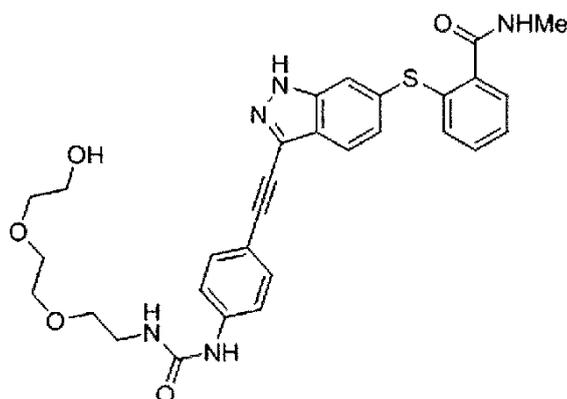
25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,63 (1H, s ancho), 10,08 (1H, s), 8,80 (1H, d ancho, J = 2,4 Hz), 8,36 (1H, q, J = 4,8 Hz), 8,20 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,83 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,62 (1H, s ancho), 7,50-7,48 (1H, m), 7,33 (1H, td, J = 7,6, 2,0 Hz), 7,30 (1H, td, J = 7,6, 2,0 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz), 7,09-7,07 (1H, m), 4,16 (2H, s), 3,71-3,68 (2H, m), 3,65-3,62 (2H, m), 3,58-3,50 (6H, m), 3,43-3,41 (2H, m), 3,23 (3H, s), 2,76 (3H, d, J = 4,8 Hz).

30

## Ejemplo 42

Producción de 2-[(3-[[4-(3-[2-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil]ureido)fenil]etnil]-1H-indazol-6-il)tio]-N-metilbenzamida (Compuesto 42)

[Fórmula 131]



5

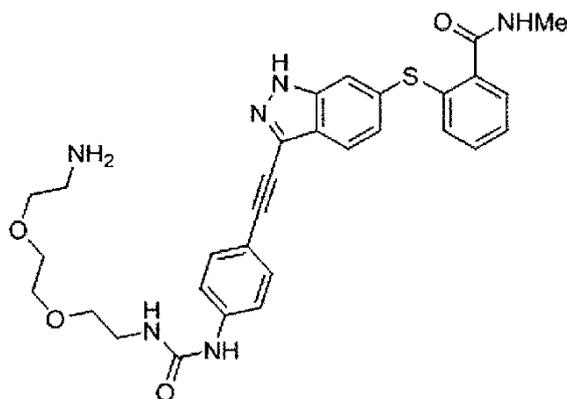
Se usó 2-[(3-yodo-1H-indazol-6-il)tio]-N-metilbenzamida (119,5 mg, 0,29 mmol), 1-(4-etnilfenil)-3-[2-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil]urea (93,9 mg, 0,32 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (10,5 mg, 0,015 mmol), CuI (5,5 mg, 0,029 mmol), acetonitrilo (1 mL) y trietilamina (1 mL) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (36,6 mg, 22%) en forma de un sólido amarillo pálido.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,75 (1H, d ancho,  $J = 8,4$  Hz), 7,57 (1H, s ancho), 7,50-7,43 (5H, m), 7,33 (1H, td,  $J = 7,6, 1,6$  Hz), 7,29 (1H, td,  $J = 7,6, 1,6$  Hz), 7,22 (1H, d ancho,  $J = 7,6$  Hz), 7,16 (1H, dd,  $J = 8,4, 1,2$  Hz), 3,70-3,64 (6H, m), 3,60-3,56 (4H, m), 3,39 (2H, t,  $J = 5,2$  Hz), 2,85 (3H, s).

## Ejemplo 43

Producción de 2-[(3-[[4-(3-[2-[2-(2-amino)etoxi]etil]ureido)fenil]etnil]-1H-indazol-6-il)tio]-N-metilbenzamida (Compuesto 43)

[Fórmula 132]



Se usó 2-[(3-yodo-1H-indazol-6-il)tio]-N-metilbenzamida (100,0 mg, 0,24 mmol), 1-[2-[2-(2-amino)etoxi]etil]-3-(4-etnilfenil)urea (84,5 mg, 0,29 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (8,6 mg, 0,012 mmol), CuI (4,6 mg, 0,024 mmol), acetonitrilo (1 mL) y trietilamina (1 mL) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (50,4 mg, 37%) en forma de un sólido amarillo pálido.

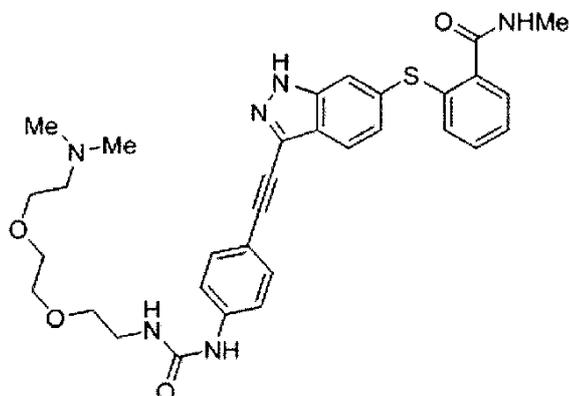
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,74 (1H, d ancho,  $J = 8,4$  Hz), 7,57 (1H, s ancho), 7,49-7,41 (5H, m), 7,32 (1H, td,  $J = 7,6, 1,6$  Hz), 7,29 (1H, td,  $J = 7,6, 1,6$  Hz), 7,21 (1H, d ancho,  $J = 7,6$  Hz), 7,16 (1H, dd,  $J = 8,4, 1,2$  Hz), 3,64-3,56 (6H, m), 3,51 (2H, t,  $J = 5,2$  Hz), 3,39 (2H, t,  $J = 5,2$  Hz), 2,85 (3H, s), 2,78 (2H, t ancho,  $J = 5,2$  Hz).

25

## Ejemplo 44

Producción de 2-[[3-((4-[3-(2-[2-(dimetilamino)etoxi]etoxi)etil]ureido]fenil]etinil)-1H-indazol-6-il]tio]-N-metilbenzamida (Compuesto 44)

[Fórmula 133]



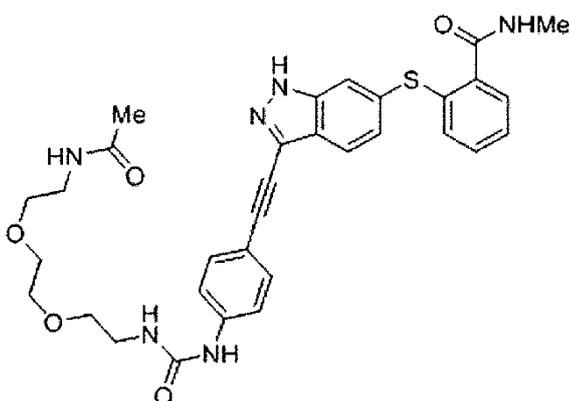
5 Se usó 2-((3-yodo-1H-indazol-6-il)tio)-N-metilbenzamida (119,4 mg, 0,29 mmol), 1-(2-[2-(dimetilamino)etoxi]etoxi)etil-3-(4-etinilfenil)urea (111,9 mg, 0,35 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (10,5 mg, 0,015 mmol), CuI (5,5 mg, 0,029 mmol), N,N-dimetilformamida (1,2 mL) y N,N-diisopropiletilamina (0,15 mL, 0,86 mmol) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (36,4 mg, 21%) en forma de un sólido amarillo pálido.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,75 (1H, d ancho, J = 8,4 Hz), 7,57 (1H, s ancho), 7,50-7,42 (5H, m), 7,32 (1H, td, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,29 (1H, td, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,22 (1H, d ancho, J = 7,6 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz), 3,62-3,55 (8H, m), 3,38 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,85 (3H, s), 2,53 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,25 (6H, s).

## Ejemplo 45

15 Producción de 2-[[3-[[4-(3-[2-(2-(acetamidoetoxi)etoxi]etil]ureido]fenil]etinil)-1H-indazol-6-il]tio]-N-metilbenzamida (Compuesto 45)

[Fórmula 134]



20 Se usó 2-((3-yodo-1H-indazol-6-il)tio)-N-metilbenzamida (90 mg, 0,22 mmol), N-[2-(2-[3-(4-etinilfenil)ureido]etoxi)etoxi]etil]acetamida (74 mg, 0,22 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (7,7 mg, 0,011 mmol), CuI (4,2 mg, 0,022 mmol), acetonitrilo (1 mL) y trietilamina (1 mL) como materias primas, y se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (31,8 mg, 24%) en forma de un sólido amarillo pálido.

25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,76 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,57 (1H, s), 7,50-7,43 (5H, m), 7,33 (1H, td, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,30 (1H, td, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,23 (1H, d ancho, J = 7,6 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz), 3,63-3,53 (10H, m), 3,41-3,40 (2H, m), 2,85 (3H, s), 1,94 (3H, s).



Se mezcló la cantidad total de (1), (2) y (3), 2/3 de (4) y 1/2 de (5), y después se granuló. El resto de (4) y (5) se añadió a este gránulo, que se moldeó por presión hasta un comprimido.

3. Colirio

(1) Compuesto 1	0,1 g
(2) Fosfato monosódico dihidrato	0,35 mg
(3) Cloruro sódico	0,5 mg
(4) Cloruro de benzalconio	0,005 g
(5) Hidróxido sódico	c.s. (pH 7)
(6) Agua purificada estéril	volumen total 100 mL

- 5 Se mezcló la cantidad total de (1), (2), (3), (4), (5) y 90 mL de (6) en condiciones asépticas y después se añadió el volumen adecuado de (6) para preparar un colirio.

<Ejemplo de Ensayo 1> Análisis de los compuestos mediante un ensayo de inhibición de quinasa del receptor 2 de VEGF

Se usaron los compuestos 1 a 41 producidos en los Ejemplos como sustancias de ensayo.

- 10 Se llevó a cabo la medida de la actividad inhibitoria de quinasa de cada compuesto producido en los Ejemplos mediante el uso del ensayo de cambio de movilidad en placa de microtitulación. Para este ensayo, se preparó un receptor 2 de VEGF recombinante humano en un sistema de expresión en baculovirus. Se expresó una proteína recombinante en forma de una proteína de fusión con GST mediante el uso de 790-1356 aminoácidos de un dominio citosólico del receptor 2 de VEGF (NP\_002244.1) y la unión a glutation-S-transferasa (GST) en el extremo N-terminal del mismo. La proteína de fusión GST-receptor 2 de VEGF expresada se purificó mediante el uso de una cromatografía con glutation-sefarosa. Además, la sustancia de ensayo se disolvió en sulfóxido de dimetilo para preparar una disolución a una concentración alrededor de 100 veces mayor que la concentración de ensayo. Además, la disolución se diluyó con un tampón de ensayo (HEPES 20 mM, 0,01% de Triton X-100 y dTT 2 mM, pH 7,5) 25 veces para preparar una disolución de sustancia de ensayo concentrada 4 veces. En el ensayo de inhibición de quinasa, se usó CSKtido como sustrato. En la reacción de la quinasa, se mezclaron 10 mL de disolución de quinasa del receptor 2 de VEGF concentrada 2 veces, 5 mL de disolución de sustancia de ensayo concentrada 4 veces preparada con el tampón de ensayo, y 5 mL de disolución de sustrato/ATP/metal concentrada 4 veces en los pocillos de una placa de polipropileno de 384 pocillos, y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora (concentración de sustrato: CSKtido 1000 nM, concentración de ATP: 75 µM, Magnesio: 5 mM). Una hora después, se añadieron 60 mL de tampón de terminación (QuickScout Screening Assist MSA) para terminar la reacción. Tras ello, se separaron el péptido sustrato y el péptido fosforilado de la disolución de reacción mediante el sistema LabChip3000 (Caliper Life Science), y se cuantificaron ambos péptidos. La eficacia de la reacción de la quinasa se analizó mediante la proporción de los productos (P/(P+S)) calculada a partir de la altura del pico de péptido sustrato (S) y la altura del pico del péptido fosforilado (P). La señal media de los pocillos de control que contenían todos los componentes de la reacción se designó el 0% de inhibición, y la señal media de los pocillos de fondo (sin enzima añadida) se designó el 100% de inhibición, y se calculó una proporción de inhibición a partir de la señal media de los pocillos de ensayo de cada sustancia de ensayo. Se determinó un valor de CI50 aproximándolo en una curva logística de 4 parámetros, a partir de la concentración de la sustancia de ensayo y la proporción de inhibición mediante un método de mínimos cuadrados no lineales.

- 35 Las actividades inhibitorias del receptor 2 de VEGF de los compuestos 1 a 41 producidos en los Ejemplos se muestran en la Tabla 1 y la Tabla 2. Los compuestos producidos en los Ejemplos inhibieron claramente la actividad de quinasa del receptor 2 de VEGF.

Además, como ejemplo de referencia, se llevó a cabo el ensayo de inhibición de quinasa del receptor 2 de VEGF de la misma manera que se describió anteriormente mediante el uso de los siguientes compuestos A y B. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Compuesto A: 6-[2-(metilcarbamoil)fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il)etenil]indazol (nombre genérico: Axitinib)

Compuesto B: 6-[2-(metilcarbamoil)fenilsulfanil]-3-[2-(piridin-2-il)etenil]indazol

Para el compuesto A, se adquirió y se usó Axitinib producido por Tocris Bioscience (número de catálogo: 4350). El compuesto B se sintetizó según un método descrito en el Ejemplo 20 del documento WO 2006/048745.

[Tabla 1]

Compuestos	Actividad Inhibitoria de Quinasa (nM)
Compuesto 1	4,0
Compuesto 2	4,7
Compuesto 3	5,9
Compuesto 4	6,7
Compuesto 5	7,7
Compuesto 6	4,5
Compuesto 7	3,4
Compuesto 8	3,1
Compuesto 9	3,9
Compuesto 10	3,9
Compuesto 11	8,8
Compuesto 12	7,2
Compuesto 13	8,9
Compuesto 14	7,6
Compuesto 15	5,8
Compuesto 16	5,2
Compuesto 17	6,4
Compuesto 18	8,0
Compuesto 19	4,6
Compuesto 20	4,2
Compuesto 21	4,9
Compuesto 22	4,8
Compuesto 23	13
Compuesto 24	9,9
Compuesto 25	10

[Tabla 2]

Compuestos	Actividad Inhibitoria de Quinasa (nM)
Compuesto 26	3,7
Compuesto 27	4,0
Compuesto 28	3,7
Compuesto 29	4,2
Compuesto 30	8,9
Compuesto 31	15
Compuesto 32	5,5
Compuesto 33	9,2
Compuesto 34	11
Compuesto 35	4,2
Compuesto 36	5,7
Compuesto 37	5,9
Compuesto 38	7,9
Compuesto 39	9,7
Compuesto 40	12
Compuesto 41	4,3
Compuesto 42	2,9
Compuesto 43	2,8
Compuesto 44	3,5
Compuesto 45	5,1
Compuesto 46	6,1
Compuesto A	0,91
Compuesto B	5,5

<Ejemplo de Ensayo 2> Efecto de la inhibición del crecimiento del compuesto sobre el crecimiento de células endoteliales microvasculares humanas de la retina (hRMVEC) por la estimulación de VEGF

- 5 El cultivo y el pase de células endoteliales microvasculares humanas de la retina (Cell Systems Corporation, células endoteliales microvasculares humanas de la retina, número de catálogo: ACBRI 181) se llevó a cabo según el protocolo adjunto. Se añadió una disolución de factor de adhesión (Cell Systems Corporation, factor de unión) a una placa de 96 pocillos (Iwaki Glass Co., Ltd.), se ajustó bien, y después se retiró, de forma que los pocillos se revistieron. Posteriormente, las células (hRMVEC) que se suspendieron en medio CS-C (Cell Systems Corporation, kit de medio CS-C, número de catálogo: CS-4Z0-500R) que contenía suero, factores de crecimiento y potenciador de cultivo se sembraron a una densidad de  $2 \times 10^3$  células/100  $\mu$ L/pocillo, y se cultivaron a 37 °C bajo un 5% de CO<sub>2</sub> durante 1 día. Tras ello, el medio se eliminó de las hRMVEC, se lavaron con PBS dos veces, y después se cultivaron en medio CS-C (Cell Systems Corporation, kit de medio CS-C, número de catálogo: CS-4Z3-500R) que contenía un
- 10

5 1% de FBS y un factor de crecimiento durante 6 horas. Además, el medio se eliminó de las hRMVEC de nuevo y se lavaron con PBS una vez, después se usó medio CS-C (Cell Systems Corporation, kit de medio CS-C, número de catálogo: CS-4Z0-500S) que contenía un VEGF humano recombinante (Becton Dickinson and Company), al cual se le añadió una disolución preparada diluyendo cada compuesto en una proporción común de tres veces a 100 µL/pocillo, y las hRMVEC se cultivaron durante 48 horas.

El número de células se midió mediante un ensayo de MTT (DOJINDO LABORATORIES: se usó el kit 8 de recuento de células), y se calculó la proporción de inhibición del crecimiento de hRMVEC por el compuesto a partir de la siguiente ecuación de cálculo.

10 Proporción de la inhibición del crecimiento celular (%) =  $100 - 100 \times (\text{absorbancia del pocillo al que se añade el VEGF y el compuesto} - \text{absorbancia del pocillo al que no se añade VEGF}) / (\text{absorbancia del pocillo al que se añade VEGF} - \text{absorbancia del pocillo al que no se añade VEGF})$

Además, mediante el uso de este valor de la proporción de la inhibición del crecimiento celular, se calculó la CI50 (M) como la concentración que indica una inhibición del 50% a partir de la siguiente fórmula de cálculo.

$$CI50 (M) = 10^{(\text{LOG}(A / B) \times (50 - C) / (D - C) + \text{LOG}(B))}$$

15 A: La mayor de 2 concentraciones que son los valores superiores e inferiores más cercanos a la proporción de inhibición del 50%

B: La menor de 2 concentraciones que son los valores superiores e inferiores más cercanos a la proporción de inhibición del 50%

C: Proporción de inhibición a B

20 D: Proporción de inhibición a A

Entre los compuestos producidos en los Ejemplos, se muestran las actividades de inhibición del crecimiento de células hRMVE de los compuestos representativos en la Tabla 3. Además, como ejemplo de referencia, las actividades de inhibición del crecimiento de células hRMVE se midieron de forma similar para el compuesto A y compuesto B usados en el Ejemplo de Ensayo 1, y los resultados se muestran en la Tabla 3.

25 [Tabla 3]

Compuestos	Actividad de Inhibición del Crecimiento Celular (nM)
Compuesto 3	11
Compuesto 8	1,2
Compuesto 13	9,3
Compuesto 16	1,2
Compuesto 20	1,7
Compuesto 25	10
Compuesto 27	1,2
Compuesto 32	3,8
Compuesto 35	3,2
Compuesto 38	3,5
Compuesto 42	1,6
Compuesto 43	4,0
Compuesto 44	3,0

Compuestos	Actividad de Inhibición del Crecimiento Celular (nM)
Compuesto 45	2,5
Compuesto 46	3,2
Compuesto A	0,24
Compuesto B	1,6

<Ejemplo de Ensayo 3> Ensayo de solubilidad

- 5 Se añadió 1,0 mL de disolución tampón fosfato del 0,1% (pH 7,0) a 1,00 mg de los compuestos producidos en los Ejemplos. La mezcla se sometió a irradiación ultrasónica durante 30 segundos, y después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se filtró a través de un disco de cromatografía (0,20 µm) para preparar una disolución de muestra. La disolución de muestra y la disolución patrón se analizaron mediante LC-MS (nombre de producto: ACQUITY UPLC H-CLASS SYSTEM y Xevo TQ-S, producido por Nihon Waters K.K.), y se calculó la solubilidad a partir del valor del área del pico obtenido mediante un método de patrón externo.
- 10 Como ejemplo de referencia, se llevó a cabo el ensayo de solubilidad de forma similar para el compuesto A y el compuesto B usados en el Ejemplo de Ensayo 1.

[Condiciones analíticas de UPLC]

Columna: ACQUITY UPLC (marca registrada) BEH C18, 1,7 µm, 2,1×50 mm (Waters)

Fase móvil: disolución acuosa de ácido fórmico del 0,006%:metanol = 40:60 a 60:40

- 15 Longitud de onda de detección: 354 nm

Temperatura de la columna: 40 °C

Caudal: 0,25 mL/min

Volumen de inyección: 1,0 µL

- 20 Disolución patrón: Se disolvió 1,00 mg de los compuestos producidos en los Ejemplos en metanol (10 mL), y después se diluyeron 1000 veces con metanol para preparar 100 ng/mL de disolución patrón.

Los resultados de las medidas de las solubilidades para la disolución tampón fosfato del 0,1% (pH 7,0) se muestran en la Tabla 4.

[Tabla 4]

Compuestos	Solubilidad (µg/mL)
Compuesto 4	0,31
Compuesto 5	0,99
Compuesto 8	1,0
Compuesto 9	1,2
Compuesto 10	2,5
Compuesto 16	0,27
Compuesto 17	0,38
Compuesto 18	0,86

Compuestos	Solubilidad (µg/mL)
Compuesto 22	3,3
Compuesto 27	0,48
Compuesto 28	0,17
Compuesto 29	0,89
Compuesto 30	0,58
Compuesto 31	9,9
Compuesto 34	2,6
Compuesto 35	4,4
Compuesto 36	16
Compuesto 37	29
Compuesto 41	0,52
Compuesto 42	3,1
Compuesto 43	32
Compuesto 44	7,6
Compuesto 45	0,56
Compuesto 46	1,4
Compuesto A	0,045
Compuesto B	0,084

<Ejemplo de Ensayo 4> Ensayo de fotoestabilidad

5 Se disolvió 1,00 mg de los compuestos producidos en los Ejemplos en 10 mL de metanol, después se diluyeron con una disolución mixta de agua/metanol (v/v = 1:1) para preparar 10 µg/mL de disoluciones de muestra. Esta muestra se dejó reposar bajo una lámpara fluorescente blanca (500 Lux) durante 6 horas, y después se analizaron mediante HPLC para determinar la proporción residual (%) de los compuestos.

Las condiciones analíticas de HPLC son las siguientes. Como ejemplo de referencia, se llevó a cabo el mismo experimento para el compuesto A usado en el Ejemplo de Ensayo 1.

10 Las proporciones residuales (fotoestabilidad) se muestran en la Tabla 5. Los compuestos producidos en los Ejemplos fueron fotoestables en disolución.

[Condiciones analíticas de HPLC]

Columna: YMC-Pack ODS-A AA12S05-1506WT, 6,0×150 mm, 5 µm, (YMC CO., LTD.)

Fase móvil: Disolución A: una disolución acuosa de ácido fórmico del 0,01 %v/v, Disolución B: disolución de ácido fórmico-metanol del 0,01 %v/v, proporción de mezcla (A:B) = 4:6

15 Longitud de onda de detección: 323 nm (compuesto 8), 330 nm (compuesto 37), 354/363 nm (forma Z/forma E en el compuesto A)

Temperatura de la columna: 40 °C

Caudal: 1,0 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Disolución patrón: La disolución de muestra se conservó inmediatamente tras la preparación a 4 °C, y se usó como disolución patrón.

5

[Tabla 5]

Compuestos	Proporción Residual (%)
Compuesto 8	97,6
Compuesto 37	99,2
Compuesto A	75,4

<Ejemplo de Ensayo 5> Ensayo de penetración de fármaco en la retina/coroides

Para los compuestos 8, 27 y B producidos en los Ejemplos, se midieron las concentraciones de penetración de fármaco en tejidos de la retina/coroides tras la instilación. La disolución oftálmica usada en este estudio se preparó suspendiendo el compuesto 8, el compuesto 27 o el compuesto A, respectivamente, en una disolución tampón fosfato (pH 7,0), de forma que la concentración del fármaco sea del 0,25%, según el método convencional. Para medir la concentración de fármaco en los tejidos de la retina/coroides, se administró el colirio a conejos (conejo blanco japonés) a 50 µL/ojo, se sacrificaron los conejos 2 horas tras la instilación, y se extirparon los globos oculares. Los globos oculares extirpados se congelaron con nitrógeno líquido, se dividieron en dos partes a lo largo del plano ecuatorial, y después se tomaron muestras de los tejidos de la retina/coroides del segmento posterior del ojo. Para extraer el compuesto de las muestras de tejidos, los tejidos se cortaron finamente en metanol para preparar un lisado, y posteriormente se centrifugó el lisado para recoger el sobrenadante. A la disolución extraída del compuesto del sobrenadante, se le añadió una cantidad equivalente de agua ultrapura, y la disolución se filtró a través de un filtro de membrana (0,22 µm), y el filtrado se designó como disolución de medida final. Se analizó la concentración de fármaco en el filtrado mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC/MS/MS), y se calculó la concentración de compuesto en los tejidos de la retina/coroides a partir del valor del área del pico obtenido mediante un método de patrón externo. Las condiciones de análisis de LC/MS/MS son las siguientes.

[Condiciones analíticas de LC/MS/MS]

Aparato: ACQUITY UPLC (marca registrada) sistema H-Class (Waters)

25 Columna: ACQUITY UPLC (marca registrada) BEH C18, 1,7 µm, 2,1×50 mm (Waters)

Fase móvil: disolución acuosa de ácido fórmico del 0,006%:metanol = 40:60 (compuesto 27), disolución acuosa de ácido fórmico del 0,006%:metanol = 47:53 (compuestos 8 y B)

Detector: Espectrómetro de masas de cuadrupolo en tándem equipado con sonda ESI Xevo (marca registrada) TQ-S (Waters)

30 Modo de ionización: ESI de ión positivo

Modo de análisis: MRM

Voltaje del cono: (compuesto 8) 6 V, (compuesto 27) 72 V, (compuesto B) 2 V

Voltaje de la energía de colisión: 26 eV (compuesto 8); 26 eV (compuesto 27); 18 eV (compuesto B)

35 Transición iónica: m/z 588,12 → 367,97 (compuesto 8); m/z 545,18 → 393,99 (compuesto 27); m/z 385,07 → 353,95 (compuesto B)

Las concentraciones medias de los compuestos en la retina/coroides se muestran en la Tabla 6. Para la concentración de compuesto en la retina/coroides, se llevó a cabo una prueba de hipótesis nula mediante el uso de JMP (marca registrada) (SAS Institute Inc.), se excluyó el valor atípico, y después se usó el valor medio ± desviación estándar.

40

[Tabla 6]

Compuestos	Concentración en la Retina/Coroides
Compuesto 8	2,60±1,04 ng/g
Compuesto 27	1,62±0,68 ng/g
Compuesto B	0,51±0,10 ng/g

5 Las concentraciones de penetración de fármaco de los compuestos 8 y 27 en la retina/coroides fueron significativamente mayores que la del compuesto B (compuestos B y 8: n = 6, compuesto 27: n = 4, p≤0,05). A partir de los resultados mostrados en la Tabla 6, es evidente que el compuesto (I) de la presente invención tiene una propiedad de penetración excelente en los tejidos de la retina/coroides.

[Aplicabilidad Industrial]

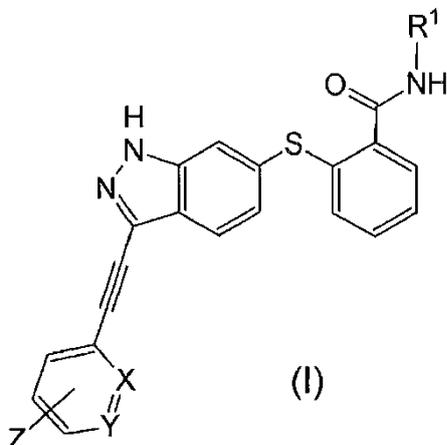
10 El compuesto (I) de la presente invención y su sal farmacológicamente aceptable son útiles como inhibidor de receptores de VEGF, y son útiles para la prevención o el tratamiento de diversas enfermedades o afecciones asociadas al receptor. Además, el compuesto (I) de la presente invención y su sal farmacológicamente aceptable tienen una solubilidad elevada en las disoluciones acuosas, y una estabilidad excelente en estado de disolución, y así se pueden usar, por ejemplo, en forma de formulación líquida, tal como un colirio. El compuesto (I) de la presente invención y su sal farmacológicamente aceptable son útiles como medicamentos o similares para la prevención o el tratamiento de enfermedades de la retina asociadas a angiogénesis o edema.

15

REIVINDICACIONES

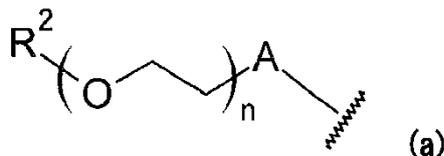
1. Un derivado de alquinil indazol representado mediante la siguiente fórmula general (I):

[Formula 1]



5 en el que en la fórmula, R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene 1 a 4 átomos de carbono, X e Y son iguales o diferentes y cada uno representa CH o N, con tal de que X e Y no sean simultáneamente N, y Z es un grupo representado mediante la siguiente fórmula general (a):

[Formula 2]



10 en el que en la fórmula, R<sup>2</sup> representa un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene 1 a 4 átomos de carbono que pueden tener un sustituyente, n es un número entero de 1 a 7, y A es una estructura parcial representada mediante la siguiente fórmula:

[Formula 3]



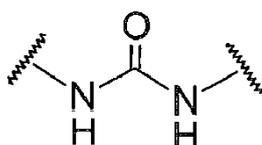
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El derivado de alquinil indazol según la reivindicación 1, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X e Y son simultáneamente CH.

15 3. El derivado de alquinil indazol según la reivindicación 1 o 2, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z está unido en la posición para.

4. El derivado de alquinil indazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es una estructura parcial representada mediante la siguiente fórmula:

[Formula 4]



20 5. Un medicamento caracterizado por contener el derivado de alquinil indazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El medicamento según la reivindicación 5, que es para el uso como inhibidor de tirosina quinasa de receptores del factor de crecimiento de células endoteliales vasculares (VEGF).
7. El medicamento según la reivindicación 5 o 6, que se usa para el tratamiento o la prevención de una enfermedad de la retina asociada a angiogénesis o edema.
- 5 8. El medicamento según la reivindicación 7, en el que la enfermedad de la retina asociada a angiogénesis o edema es degeneración macular relacionada con la edad, edema macular, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, oclusión de la vena retiniana, catarata secundaria, neovascularización coroidea miópica, o glaucoma.
- 10 9. Un derivado de alquinil indazol como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad de la retina asociada a angiogénesis o edema.
- 10 10. El derivado de alquinil indazol para el uso según la reivindicación 9, en el que la enfermedad de la retina asociada a angiogénesis o edema es degeneración macular relacionada con la edad, edema macular, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, oclusión de la vena retiniana, catarata secundaria, neovascularización coroidea miópica, o glaucoma.
- 15 11. Un medicamento caracterizado porque contiene el derivado de alquinil indazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad de la retina asociada a angiogénesis o edema.
- 20 12. El medicamento para el uso según la reivindicación 11, en el que la enfermedad de la retina asociada a angiogénesis o edema es degeneración macular relacionada con la edad, edema macular, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, oclusión de la vena retiniana, catarata secundaria, neovascularización coroidea miópica, o glaucoma.