CAVELIER ABOGADOS COLO-15

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-109309- -00004-0000
Fecha: 2012-01-04 16:22:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 511
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 513

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1 **SOLICITUD DE:**

☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud

2 **SOLICITANTE**

Nombre: DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón.

Dirección: 3-531 Nihonbashi Honcho,
Chuo-ku,
Tokyo 103-8426,
Japón

Domicilio: Tokyo,
Japón

Teléfono: 546 09 70 **Fax:** 249 40 70
E-mail: clientes@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

3 **REPRESENTANTE O APODERADO**

Nombre: Luz Clemencia de PAEZ
Dirección: Carrera 4ª No. 72-35
Teléfono: 347 36 11 **Fax:** 217 92 11
E-mail: cavelier@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número: 35.456.344 TP 23.555

4 **Número de expediente:** 10.109.309

5 **Descripción de la corrección o modificación solicitada:**

Presento nuevos capítulos descriptivo y reivindicatorio compuesto por 35 reivindicacionesy pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiandose de la fecha de prioridad incialmente reivindicada.

6

Comprobante de pago No.	12-000092	**Fecha:**	02 de enero de 2012
Comprobante de pago No.	11-117657	**Fecha:**	05 de diciembre de 2011
Comprobante de pago No.	11-125048	**Fecha:**	23 de diciembre de 2011
Comprobante de pago No.	11-125050	**Fecha:**	23 de diciembre de 2011
Comprobante de pago No.	11-125051	**Fecha:**	23 de diciembre de 2011

7 **Anexos**

☒ Comprobante de pago de la tasa por $120.000.oo, por concepto de modificaciones.
☒ Comprobante de pago por 3 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por $90.000.oo.
☐ Poderes, si fuere el caso
☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.
☐ Copia auténtica de la sustitución que del poder otorgado por la Sociedad Solicitante hizo el Doctor EMILIO FERRERO a mi favor, y para lo cual solicito me sea reconocida personería para continuar con el trámite del asunto de la referencia.

8 **NOMBRE:** LUZ CLEMENCIA DE PAEZ **FIRMA:** Luz Clemencia de Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén **T.P.A.** 23.555

SCT

DERIVADO DE FENILPIRROL NOVEDOSO

CAMPO TECNICO

La presente invención se refiere a un compuesto de fenilpirrol y las sales farmacológicamente aceptables del mismo, que tienen una actividad activadora de glucocinasa superior y son útiles como agentes terapéuticos para la diabetes y similares.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La glucocinasa (abreviada como GK en la presente descripción, EC 2.7.1.1) es uno de los cuatro tipos de hexocinasas (hexocinasa IV) encontradas en los mamíferos. Las hexocinasas son enzimas que catalizan la conversión de glucosa a glucosa-6-fosfato en la primera etapa del sistema de glucólisis en las células, y la expresión de GK se localiza principalmente en el hígado y las células beta pancreáticas. En las células beta pancreáticas, la GK funciona como un mecanismo de detección de la concentración extracelular de glucosa, que regula la secreción de insulina estimulada por glucosa, mientras que en el hígado la reacción enzimática de GK sirve como el paso limitativo de velocidad para regular reacciones subsiguientes tales como glucólisis y síntesis de glucógeno. Aunque la GK encontrada en el hígado y la encontrada en las células beta pancreáticas difieren en su

secuencia que consiste en 15 aminoácidos desde el extremo N, debido a una diferencia de empalme, sus propiedades enzimáticas son idénticas. A diferencia de las actividades enzimáticas de los tres tipos de hexocinasas diferentes de GK (tipos I, II y III), que se saturan a una concentración de glucosa de 1 mM o menor, la GK presenta baja afinidad por la glucosa y su valor de Km es cercano al nivel fisiológico de la glucosa en la sangre de 8-15 mM. De esta manera, ocurre una aceleración del metabolismo de la glucosa intracelular mediada por GK en respuesta a cambios de concentración de la glucosa sanguínea que varían de las concentraciones normales (aproximadamente 5 mM) a concentraciones postprandiales (10 mM a 15 mM).

Durante mucho tiempo se ha afirmado la hipótesis de que la GK funciona como un sensor de glucosa en el hígado y las células beta pancreáticas (documentos no patentes 1 a 3). Recientes hallazgos de investigación han mostrado que la GK desempeña realmente una función importante en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa sistémica, verificando así esta hipótesis. Por ejemplo, unos ratones en los que se ha trastocado el gen de glucocinasa mostraron síntomas prominentes de hiperglucemia y murieron poco después del nacimiento, mientras que se observó que unos ratones heterodeficientes en GK tienen una tolerancia defectuosa a la glucosa y deterioro de la secreción de insulina estimulada por glucosa (documento no patente 4). Por otra parte, se observó que ratones normales que expresan excesivamente la GK muestran una disminución de la

concentración de glucosa en la sangre y un aumento del contenido de glucógeno en el hígado, y estos fenómenos fueron similares a los observados en ratones en los que se indujo artificialmente la diabetes (documento no patente 5).

Además, la GK también funciona como un sensor de glucosa en los humanos y una investigación reciente ha mostrado que desempeña una función importante en el mantenimiento de homeostasis de la glucosa. Se han descubierto anormalidades en los genes de GK de linajes de familia que muestran una forma de diabetes de aparición juvenil, llamada diabetes de tipo MODY 2 (*maturity onset diabetes of the young*), y se observó claramente una correlación entre estos casos y la actividad de GK (documento no patente 6). Por otra parte, también se han encontrado linajes de familia que tienen una mutación que aumenta la actividad de GK, y en dichos linajes de familia se han observado síntomas de hipoglucemia en ayunas acompañados por elevación de la concentración de la insulina plasmática (documento no patente 7). Basándose en estos reportes, la GK desempeña una función importante en la regulación de glucosa en la sangre, funcionando como un sensor de glucosa en los mamíferos incluyendo los humanos. De esta manera, las sustancias que tienen actividad activadora de GK se consideran útiles como fármacos para el tratamiento de enfermedades glucometabólicas que incluyen la diabetes mellitus de tipo II. Puesto que es de esperar que las sustancias activadoras de GK muestren simultáneamente actividad promotora de la captación de glucosa, actividad inhibitoria de la liberación de glucosa en el

hígado, y también actividad promotora de secreción de insulina, en particular en las células beta pancreáticas, se prevé que serán capaces de mostrar potentes efectos terapéuticos que no pueden ser obtenidos con los fármacos existentes.

Recientemente se ha determinado que la GK de tipo célula beta pancreática se expresa en el hipotálamo ventromedial (VMH) del cerebro de la rata. Convencionalmente se sabe que el VMH es el sitio de las neuronas que responden a la concentración de glucosa. En contraste con la disminución de la ingestión de alimento cuando se administra glucosa al ventrículo de la rata, cuando se inhibe el metabolismo de la glucosa por administración del análogo de glucosa glucosamina, la ingestión de alimento se acelera (documento no patente 8). Experimentos electrofisiológicos han mostrado que las neuronas sensibles a la glucosa se activan respondiendo a cambios fisiológicos de la concentración de glucosa (5 mM a 20 mM), y se ha determinado que la glucocinasa funciona similarmente como un sensor de glucosa en el tejido periférico (documento no patente 9). De esta manera, se puede esperar que las sustancias que activen la glucocinasa no solo en el hígado y las células beta pancreáticas, sino también en el VMH, muestren actividad reductora de glucosa en la sangre y también actividad que corrija la obesidad, que se considera un problema asociado con muchos pacientes de diabetes mellitus de tipo II.

Basándose en las descripciones anteriormente mencionadas, las sustancias que tienen actividad activadora de GK son útiles como agentes

terapéuticos y preventivos para la diabetes, o como agentes terapéuticos y preventivos para las complicaciones crónicas de la diabetes que incluyen retinopatía diabética, nefropatía diabética, neuropatía diabética, enfermedad isquémica cardiaca y arteriosclerosis.

Además, aunque en el pasado se ha reportado una pluralidad de compuestos que tiene actividad activadora de GK, todos estos tienen estructuras diferentes a las del compuesto de la presente invención. Por ejemplo, aunque el documento de patente 1 describe un compuesto que tiene una estructura de amida como constituyente esencial del mismo, el compuesto de la presente invención tiene una estructura de pirrol en lugar de una estructura de amida como constituyente esencial. Además, aunque el documento de patente 2 describe un compuesto que tiene un pirrol condensado, el compuesto de la presente invención tiene un pirrol no condensado como constituyente esencial. Además, aunque el documento de patente 3 describe un compuesto que tiene una porción de pirazol o 1,2,4-triazol 3,5-di-sustituidos, ésta difiere de la estructura de pirrol 2,5-di-sustituido de la presente invención. Aunque se ha reportado una pluralidad de compuestos que tienen actividad activadora de GK además de los descritos en las publicaciones anteriores, todos ellos tienen estructuras diferentes del compuesto de la presente invención (véanse por ejemplo los documentos de patente 4 a 15 y los documentos no patentes 10 y 11).

Documento de patente 1: Publicación internacional No. WO2005/080359

Documento de patente 2: Publicación internacional No. WO2007/031739

Documento de patente 3: Publicación internacional No. WO2007/061923

Documento de patente 4: Publicación internacional No. WO2000/058293

Documento de patente 5: Publicación internacional No. WO2003/080585

Documento de patente 6: Publicación internacional No. WO2005/066145

Documento de patente 7: Publicación internacional No. WO2005/090332

Documento de patente 8: Publicación internacional No. WO2006/112549

Documento de patente 9: Publicación internacional No. WO2007/007886

Documento de patente 10: Publicación internacional No. WO2007/037534

Documento de patente 11: Publicación internacional No. WO2007/053765

Documento de patente 12: Publicación internacional No. WO2007/117381

Documento de patente 13: Publicación internacional No.

WO2005/044801

Documento de patente 14: Publicación internacional No. WO2007/053662

Documento de patente 15: Publicación internacional No. WO2008/136428

Documento no patente 1: *Am J Physiol.*, septiembre de 1984; 247(3 Pt 2):R527-36.

Documento no patente 2: *Diabetes*, enero de 1986; 35(1):61-7.

Documento no patente 3: *Diabetes*, octubre de 1986; 35(10):1163-73.

Documento no patente 4: *Cell*, 6 de octubre de 1995; 83(1):69-78.

Documento no patente 5: *Proc Natl Acad Sci U S A*, 9 de julio de 1996; 93(14):7225-30.

Documento no patente 6: *Nature*, 23 de abril de 1992; 356(6371):721-2.

Documento no patente 7: *N Engl J Med.*, 22 de enero de 1998; 338(4):226-30.

Documento no patente 8: *Life Sci.*, 30 de diciembre de 1985; 37(26):2475-82.

Documento no patente 9: *Diabetes*, febrero de 2006; 55(2):412-20; fe de erratas en: *Diabetes*, marzo de 2006; 55(3):862.

Documento no patente 10: *Science*, 18 de julio de 2003;

301(5631):370-3.

Documento no patente 11: *J Biol Chem.*, 8 de diciembre de 2006; 281(49):37668-74. Epub 6 de octubre de 2006.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

Problemas que intenta resolver la invención

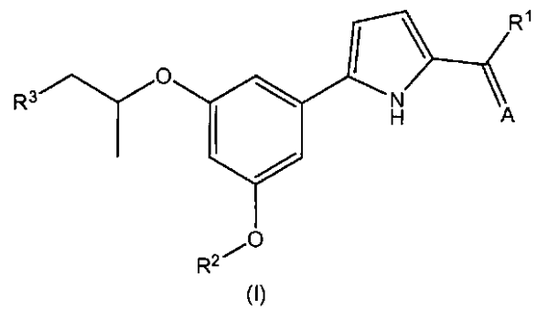
Un objeto de la presente invención es proveer un derivado de fenilpirrol novedoso y un activador de GK que utiliza este derivado de fenilpirrol novedoso, y particularmente proveer un agente terapéutico y preventivo para la diabetes y el deterioro de la tolerancia a la glucosa. Como resultado de la realización de extensos estudios sobre compuestos que tienen actividad activadora de GK, los inventores de la presente invención encontraron que un compuesto de fenilpirrol que tiene una estructura química específica tiene una actividad activadora de GK superior. Además, el compuesto de la presente invención tiene una selectividad de GK superior, baja toxicidad y pocos efectos secundarios adversos. Los inventores de la presente invención también encontraron que este compuesto de fenilpirrol es útil como ingrediente activo de una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de enfermedades seleccionadas del conjunto que consiste en diabetes, deterioro de tolerancia a la glucosa, diabetes gestacional, complicaciones crónicas de la diabetes (que incluyen neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética y

macroangiopatía diabética), y síndrome metabólico. La presente invención se cumplió basándose en los hallazgos anteriormente mencionados.

Medios para resolver los problemas

La presente invención se refiere a:

(1) un compuesto que tiene la fórmula general (I):



(I)

[en donde:

A representa un grupo representado por la fórmula $=NOR^4$, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1-C_6,

R^1 representa un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo alcoxi de C_1-C_6, un grupo alquilo de C_1-C_6 halogenado, un grupo alcoxi de C_1-C_6 halogenado, un grupo amino, un grupo mono-alquil(C_1-C_6)-amino, un grupo mono-alquilo halogenado (C_1-C_6)-amino, un grupo di-alquil(C_1-C_6)-amino, o un grupo di-alquilo halogenado (C_1-C_6)-amino, o

A y R^1, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo heterocíclico que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos

seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes α,

R^2 representa un grupo fenilo que puede estar sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes α, o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes α,

R^3 representa un grupo hidroxi o un grupo alcoxi de C_1-C_6, y

el conjunto de sustituyentes α comprende un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo de alquilo de C_1-C_6 halogenado, un grupo alquenilo de C_2-C_6, un grupo alquinilo de C_2-C_6, un grupo hidroxi, un grupo alquilo de C_1-C_6 sustituido con 1 o 2 grupos hidroxi, un grupo alcoxi de C_1-C_6, un grupo alcoxi de C_1-C_6 halogenado, un grupo alcoxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), un grupo alcoxi(C_1-C_6)-alcoxi(C_1-C_6), un grupo formilo, un grupo carboxilo, un grupo alquilcarbonilo de C_2-C_7, un grupo alcoxicarbonilo de C_2-C_7, un grupo alquilcaboniloxi de C_2-C_7, un grupo alcoxicarboniloxi de C_2-C_7, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono-alquil(C_1-C_6)-amino, un grupo di-alquil(C_1-C_6)-amino, un grupo alquiltio de C_1-C_6, un grupo alquilsulfonilo de C_1-C_6, un grupo cicloalquilsulfonilo de C_3-C_6, un grupo hidroxialquilsulfonilo de C_1-C_6, un grupo alcoxi(C_1-C_6)-alquilsulfonilo(C_1-C_6), un grupo representado por la fórmula -V-NR^5R^6 (en donde V representa un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo, y R^5 y R^6 pueden ser iguales o diferentes y representan respectivamente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1-C_6, o R^5 y R^6, junto con el átomo de nitrógeno al que están

unidos, forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros que puede estar sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de un grupo alquilo de C_1-C_6 y un grupo hidroxi, y el heterociclo saturado de 4 a 6 miembros puede contener también un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno), un grupo mono-alquilcarbonilamino de C_2-C_7, un grupo mono-alquil(C_1-C_6)-aminocarboniloxi, un grupo di-alquil(C_1-C_6)-aminocarboniloxi, un grupo mono-alcoxicarbonilamino de C_2-C_7, un grupo mono-alquilsulfonilamino de C_1-C_6, un grupo ciano, un grupo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo sustituido opcionalmente con un grupo alquilo de C_1-C_6 en la posición 5, un grupo 1,3,4-tiadiazol-2-ilo sustituido opcionalmente con un grupo alquilo de C_1-C_6 en la posición 5, y un grupo oxo],

y las sales farmacológicamente aceptables del mismo;

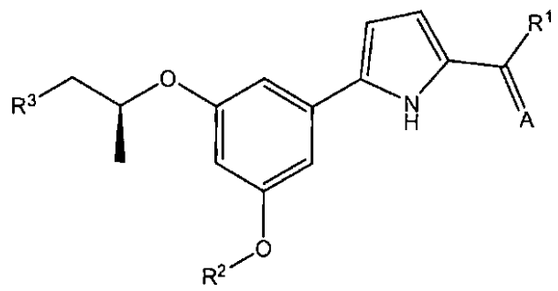
(2) el compuesto o sal farmacológicamente aceptable del inciso (1) anterior, en donde:

el conjunto de sustituyentes α comprende un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo alquilo de C_1-C_6 halogenado, un grupo alquenilo de C_2-C_6, un grupo alquinilo de C_2-C_6, un grupo hidroxi, un grupo alquilo de C_1-C_6 sustituido con 1 o 2 grupos hidroxi, un grupo alcoxi de C_1-C_6, un grupo alcoxi de C_1-C_6 halogenado, un grupo alcoxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), un grupo alcoxi(C_1-C_6)-alcoxi(C_1-C_6), un grupo formilo, un grupo carboxilo, un grupo alquilcarbonilo de C_2-C_7, un grupo alcoxicarbonilo de C_2-C_7, un grupo alquilcaboniloxi de C_2-C_7, un grupo alcoxicarboniloxi de C_2-C_7, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono-alquil(C_1-C_6)-amino, un

grupo di-alquil(C_1-C_6)-amino, un grupo alquiltio de C_1-C_6, un grupo alquilsulfonilo de C_1-C_6, un grupo cicloalquilsulfonilo de C_3-C_6, un grupo hidroxialquilsulfonilo de C_1-C_6, un grupo alcoxi(C_1-C_6)-alquilsulfonilo(C_1-C_6), un grupo representado por la fórmula -V-NR^5R^6 (en donde V representa un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo, y R^5 y R^6 pueden ser iguales o diferentes y representan respectivamente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1-C_6, o R^5 y R^6, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros que puede estar sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de un grupo alquilo de C_1-C_6 y un grupo hidroxi, y el heterociclo saturado de 4 a 6 miembros puede contener también un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno), un grupo mono-alquilcarbonilamino de C_2-C_7, un grupo mono-alquil(C_1-C_6)-aminocarboniloxi, un grupo di-alquil(C_1-C_6)-aminocarboniloxi, un grupo mono-alcoxicarbonilamino de C_2-C_7, un grupo mono-alquilsulfonilamino de C_1-C_6, un grupo ciano, un grupo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo sustituido opcionalmente con un grupo alquilo de C_1-C_6 en la posición 5, y un grupo 1,3,4-tiadiazol-2-ilo sustituido opcionalmente con un grupo alquilo de C_1-C_6 en la posición 5;

(3) el compuesto o sal farmacológicamente aceptable del inciso (1) o (2) anteriores, en donde:

la fórmula general (I) es la fórmula general (Ia):



(Ia)

(4) el compuesto o sal farmacológicamente aceptable de cualquiera de los incisos (1) a (3) anteriores, en donde A es un átomo de oxígeno;

(5) el compuesto o sal farmacológicamente aceptable de cualquiera de los incisos (1) a (4) anteriores, en donde R^1 es un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo alcoxi de C_1-C_6 o un grupo mono-alquilo halogenado (C_1-C_6)-amino;

(6) el compuesto o sal farmacológicamente aceptable de cualquiera de los incisos (1) a (4) anteriores, en donde R^1 es un grupo metilo o un grupo 2-cloroetilamino;

(7) el compuesto o sal farmacológicamente aceptable de cualquiera de los incisos (1) a (4) anteriores, en donde el grupo heterocíclico formado por A y R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos, y que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes α, es un grupo 2-piridilo, un grupo 5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-ilo, un grupo 1,3-tiazol-2-ilo, un grupo 1,3-oxazol-2-ilo, un grupo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, un grupo 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, un grupo 4,5-dihidro-

1,3-tiazol-2-ilo, un grupo 4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, o un grupo 4,5-dihidro-1,3-benzotiazol-2-ilo, que pueden estar sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes γ, y

el conjunto de sustituyentes γ comprende un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo alquilo de C_1-C_6 halogenado, un grupo alquilo de C_1-C_6 sustituido con 1 o 2 grupos hidroxi, un grupo alcoxi de C_1-C_6, un grupo carboxilo, un grupo mono-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo, un grupo di-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo y un grupo hidroxi;

(8) el compuesto o sal farmacológicamente aceptable de cualquiera de los incisos (1) a (3) anteriores, en donde el grupo heterocíclico formado por A y R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos, y que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes α, es un grupo 1,3-tiazol-2-ilo, un grupo 5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, un grupo 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, un grupo 4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilo, un grupo 4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (5R)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo 5-hidroximetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (5R)-5-hidroximetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R)-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R)-4-etil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R)-4-hidroximetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4S)-4-[(1R)-1-hidroxietil]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4S)-4-[(1S)-1-hidroxietil]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (5S)-4-hidroxi-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R,5S)-4-

hidroximetil-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R,5R)-5-hidroximetil-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo 5-carboxil-1,3-tiazol-2-ilo, un grupo 5-dimetilaminocarbonil-1,3-tiazol-2-ilo, un grupo 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, o un grupo 5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-ilo;

(9) el compuesto o sal farmacológicamente aceptable de cualquiera de los incisos (1) a (3) anteriores, en donde el grupo heterocíclico formado por A y R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos, y que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes α, es un grupo 4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R)-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R)-4-etil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R)-4-hidroximetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (5R)-5-hidroximetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4S)-4-[(1R)-1-hidroxietil]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4S)-4-[(1S)-1-hidroxietil]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R,5S)-4-hidroximetil-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R,5R)-5-hidroximetil-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo 1,3-tiazol-2-ilo, un grupo 5-carboxil-1,3-tiazol-2-ilo, un grupo 5-dimetilaminocarbonil-1,3-tiazol-2-ilo, un grupo 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, un grupo 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, un grupo 4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilo, o un grupo 5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-ilo;

(10) el compuesto o sal farmacológicamente aceptable de cualquiera de los incisos (1) a (3) anteriores, en donde el grupo heterocíclico

formado por A y R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos, y que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes α, es un grupo 4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R)-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R)-4-etil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R)-4-hidroximetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (5R)-5-hidroximetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4S)-4-[(1R)-1-hidroxietil]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4S)-4-[(1S)-1-hidroxietil]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R,5S)-4-hidroximetil-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, o un grupo (4R,5R)-5-hidroximetil-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo;

(11) el compuesto o sal farmacológicamente aceptable de cualquiera de los incisos (1) a (10) anteriores, en donde R^2 es un grupo fenilo que puede estar sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes δ o un grupo 2-piridilo, 3-piridilo o 2-pirazinilo que pueden estar sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes δ, y

el conjunto de sustituyentes δ comprende un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo alquilo de C_1-C_6 halogenado, un grupo alquilo de C_1-C_6 sustituido con 1 o 2 grupos hidroxi, un grupo alquilcarbonilo de C_2-C_7, un grupo alcoxicarbonilo de C_2-C_7, un grupo alquilsulfonilo de C_1-C_6, un grupo representado por la fórmula –V-NR^5R^6 (en donde V representa un

grupo carbonilo o un grupo sulfonilo, y R^5 y R^6 pueden ser iguales o diferentes y representan, respectivamente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1-C_6, o R^5 y R^6, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros que puede estar sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de un grupo alquilo de C_1-C_6 y un grupo hidroxi, y el heterociclo saturado de 4 a 6 miembros puede contener también un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno), un grupo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo sustituido opcionalmente con un grupo alquilo de C_1-C_6 en la posición 5, y un grupo 1,3,4-tiadiazol-2-ilo sustituido opcionalmente con un grupo alquilo de C_1-C_6 en la posición 5;

(12) el compuesto o sal farmacológicamente aceptable de cualquiera de los incisos (1) a (10) anteriores, en donde R^2 es un grupo 4-metilsulfonilfenilo, un grupo 4-(1-azetidinil)carbonil-2-fluorofenilo, un grupo 2-fluoro-4-(1-pirrolidinil)carbonilfenilo, un grupo 5-(1-azetidinil)carbonil-3-cloro-2-piridilo, un grupo 2-metilsulfonil-5-piridilo, un grupo 5-(4-metil-1-piperazinil)carbonil-2-pirazinilo, un grupo 2-metilaminocarbonil-5-piridilo, un grupo 2-metilaminosulfonil-5-piridilo, o un grupo 5-metilsulfonil-2-pirazinilo;

(13) el compuesto o sal farmacológicamente aceptable de cualquiera de los incisos (1) a (10) anteriores, en donde R^2 es un grupo 4-metilsulfonilfenilo, un grupo 2-metilsulfonil-5-piridilo, un grupo 5-metilsulfonil-2-pirazinilo, o un grupo 5-(1-azetidinil)carbonil-3-cloro-2-piridilo.

(14) el compuesto o sal farmacológicamente aceptable de cualquiera de los incisos (1) a (13) anteriores, en donde R^3 es un grupo hidroxi

o un grupo metoxi;

(15) el compuesto o sal farmacológicamente aceptable del inciso (1) anterior, en donde la fórmula general (I) es la fórmula general (Ia), A es un átomo de oxígeno, R^1 es un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo alcoxi de C_1-C_6 o un grupo mono-alquilo halogenado (C_1-C_6)-amino, R^2 es un grupo fenilo que puede estar sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes δ o un grupo 2-piridilo, un grupo 3-piridilo o un grupo 2-pirazinilo, que pueden estar sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes δ, y R^3 es un grupo hidroxi o un grupo metoxi;

(16) el compuesto o sal farmacológicamente aceptable del inciso (1) anterior, en donde la fórmula general (I) es la fórmula general (Ia), A es un átomo de oxígeno, R^1 es un grupo metilo o un grupo 2-cloroetilamino, R^2 es un grupo 4-metilsulfonilfenilo, un grupo 4-(1-azetidinil)carbonil-2-fluorofenilo, un grupo 2-fluoro-4-(1-pirrolidinil)carbonilfenilo, un grupo 5-(1-azetidinil)carbonil-3-cloro-2-piridilo, un grupo 2-metilsulfonil-5-piridilo, un grupo 5-(4-metil-1-piperazinil)carbonil-2-pirazinilo, un grupo 2-metilaminocarbonil-5-piridilo, un grupo 2-metilaminosulfonil-5-piridilo, o un grupo 5-metilsulfonil-2-pirazinilo, y R^3 es un grupo hidroxi o un grupo metoxi;

(17) el compuesto o sal farmacológicamente aceptable del inciso (1) anterior, en donde la fórmula general (I) es la fórmula general (Ia), A es un átomo de oxígeno, R^1 es un grupo metilo o un grupo 2-cloroetilamino, R^2 es un grupo 4-metilsulfonilfenilo, un grupo 2-metilsulfonil-5-piridilo, un grupo 5-

metilsulfonil-2-pirazinilo, o un grupo 5-(1-azetidinil)carbonil-3-cloro-2-piridilo, y R^3 es un grupo hidroxi o un grupo metoxi;

(18) el compuesto o sal farmacológicamente aceptable del inciso (1) anterior, en donde la fórmula general (I) es la fórmula general (Ia), el grupo heterocíclico formado por A y R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos y que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes α, es un grupo 2-piridilo, un grupo 5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-ilo, un grupo 1,3-tiazol-2-ilo, un grupo 1,3-oxazol-2-ilo, un grupo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, un grupo 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, un grupo 4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilo, un grupo 4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, o un grupo 4,5-dihidro-1,3-benzotiazol-2-ilo, que pueden estar sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes γ, R^3 es un grupo fenilo que puede estar sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes δ, o un grupo 2-piridilo, un grupo 3-piridilo, o un grupo 2-pirazinilo que pueden estar sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes δ, y R^3 es un grupo hidroxi o un grupo metoxi;

(19) el compuesto o sal farmacológicamente aceptable del inciso (1) anterior, en donde la fórmula general (I) es la fórmula general (Ia), el grupo heterocíclico formado por A y R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos y que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes α, es un grupo 1,3-tiazol-2-

ilo, un grupo 5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, un grupo 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, un grupo 4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilo, un grupo 4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (5R)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo 5-hidroximetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (5R)-5-hidroximetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R)-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R)-4-etil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R)-4-hidroximetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4S)-4-[(1R)-1-hidroxietil]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4S)-4-[(1S)-1-hidroxietil]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (5S)-4-hidroxi-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R,5S)-4-hidroximetil-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R,5R)-5-hidroximetil-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo 5-carboxil-1,3-tiazol-2-ilo, un grupo 5-dimetilaminocarbonil-1,3-tiazol-2-ilo, un grupo 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, o un grupo 5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-ilo, R^2 es un grupo 4-metilsulfonilfenilo, un grupo 4-(1-azetidinil)carbonil-2-fluorofenilo, un grupo 2-fluoro-4-(1-pirrolidinil)carbonilfenilo, un grupo 5-(1-azetidinil)carbonil-3-cloro-2-piridilo, un grupo 2-metilsulfonil-5-piridilo, un grupo 5-(4-metil-1-piperazinil)carbonil-2-pirazinilo, un grupo 2-metilaminocarbonil-5-piridilo, un grupo 2-metilaminosulfonil-5-piridilo, o un grupo 5-metilsulfonil-2-pirazinilo, y R^3 es un grupo hidroxi o un grupo metoxi;

(20) el compuesto o sal farmacológicamente aceptable del inciso (1) anterior, en donde la fórmula general (I) es la fórmula general (Ia), el grupo heterocíclico formado por A y R^1 junto con el átomo de carbono al que están

unidos y que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes α, es un grupo 4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R)-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R)-4-etil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R)-4-hidroximetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (5R)-5-hidroximetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4S)-4-[(1R)-1-hidroxietil]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4S)-4-[(1S)-1-hidroxietil]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R,5S)-4-hidroximetil-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R,5R)-5-hidroximetil-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo 1,3-tiazol-2-ilo, un grupo 5-carboxil-1,3-tiazol-2-ilo, un grupo 5-dimetilaminocarbonil-1,3-tiazol-2-ilo, un grupo 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, un grupo 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, un grupo 4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilo, o un grupo 5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-ilo, R^2 es un grupo 4-metilsulfonilfenilo, un grupo 2-metilsulfonil-5-piridilo, un grupo 5-metilsulfonil-2-pirazinilo, o un grupo 5-(1-azetidinil)carbonil-3-cloro-2-piridilo, y R^3 es un grupo hidroxi o un grupo metoxi;

(21) el compuesto o sal farmacológicamente aceptable del inciso (1) anterior, en donde la fórmula general (I) es la fórmula general (Ia), el grupo heterocíclico formado por A y R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos y que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes α, es un grupo 4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R)-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo

(4R)-4-etil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R)-4-hidroximetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (5R)-5-hidroximetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4S)-4-[(1R)-1-hidroxietil]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4S)-4-[(1S)-1-hidroxietil]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R,5S)-4-hidroximetil-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, o un grupo (4R,5R)-5-hidroximetil-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, R^2 es un grupo 4-metilsulfonilfenilo, un grupo 2-metilsulfonil-5-piridilo, un grupo 5-metilsulfonil-2-pirazinilo, o un grupo 5-(1-azetidinil)carbonil-3-cloro-2-piridilo, y R^3 es un grupo hidroxi o un grupo metoxi;

(22) el compuesto o sal farmacológicamente aceptable del inciso (1) anterior, en donde el compuesto representado por la fórmula general (I) es:

2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol,

(2S)-2-{3-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il)fenoxi]propan-1-ol,

ácido 2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico,

2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-N,N-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida,

1-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-il)etanona,

(2S)-2-{3-[5-(4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-[4-

(metilsulfonil)fenoxi]fenoxi}propan-1-ol,

2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-1,3,4-tiadiazol,

2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol,

(2S)-2-{3-[5-(4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenoxi}propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenoxi)propan-1-ol,

2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-il)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina,

(2S)-2-(3-{[5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloropiridin-2-il]oxi}-5-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{[5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloropiridin-2-il]oxi}-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il}-metanol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-

il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-etil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(4R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}metanol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(4R,5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il}metanol,

{(4R,5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}metanol,

(1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}-etanol,

(1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}-etanol,

(2S)-2-(3-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)-pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il}metanol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-etil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(4R,5S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}metanol,

(1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}etanol, o

(1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}etanol;

(23) el compuesto o sal farmacológicamente aceptable del inciso (1) anterior, en donde el compuesto representado por la fórmula general (I) es:

(2S)-2-{3-[5-(4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenoxi}propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il}metanol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-etil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(4R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}metanol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(4R,5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il}metanol,

{(4R,5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}metanol,

(1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}-etanol,

(1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}-etanol,

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)-

pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il}metanol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-etil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(4R,5S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}metanol,

(1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}-etanol, o

(1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}etanol;

(24) el compuesto descrito en el inciso (1) anterior, en donde el compuesto representado por la fórmula general (I) es:

(2S)-2-{3-[5-(4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenoxi}propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-

il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il}metanol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-etil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(4R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}metanol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(4R,5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il}metanol,

{(4R,5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}metanol,

(1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}-etanol,

(1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}-etanol,

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)-pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il}metanol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-etil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(4R,5S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}metanol,

(1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}-etanol, o

(1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}-etanol;

(25) el compuesto o sal farmacológicamente aceptable del inciso (1) anterior, en donde el compuesto representado por la fórmula general (I) es:

1-(4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}fenil)etanona,

1-(4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}fenil)etanol,

1-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-il)etanona,

N-(2-cloroetil)-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida,

ácido 6-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)nicotínico,

2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-il)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina,

2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol,

2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-1,3-tiazol,

[2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol-5-il]metanol,

ácido 2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico,

2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-N,N-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida,

2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-oxazol,

5-metoxi-2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-oxazol,

2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-

fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol,

2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-1,3,4-tiadiazol,

2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol,

2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-oxazol,

(5S)-2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol,

(5R)-2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol,

2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5,5-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol,

[2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il]metanol,

2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-benzotiazol,

2-(5-{3-[4-(azetidin-1-ilsulfonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol,

3-fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}benzoato de metilo,

3-fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}benzamida,

3-fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-N-metilbenzamida,

3-fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-N,N-dimetilbenzamida,

2-(5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il-1,3-tiazol,

2-(5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol,

2-(5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-oxazol,

(5S)-2-(5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol,

2-(5-{3-[2-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol,

4-(3-fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}benzoil)morfolina,

3-fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-N-metilbencenosulfonamida,

2-(5-{3-[4-(azetidin-1-ilsulfonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol,

2-(3-fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}fenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol,

2-(3-fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-

1H-pirrol-2-il]fenoxi}fenil)-5-metil-1,3,4-tiadiazol,

2-(5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-metilfenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol,

2-(5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol,

5-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}piridina,

5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloro-2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}piridina,

5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloro-2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}piridina,

5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloro-2-{3-[5-(4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenoxi}piridina,

5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloro-2-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)piridina,

5-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-3-metilpiridina,

5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-2-(metilsulfonil)piridina,

5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-2-(metilsulfonil)piridina,

2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirazina,

5-(fluorometil)-2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-oxazol,

(5R)-2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol,

[(5R)-2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il]metanol,

2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-N,N-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-carboxamida,

N-(2-cloroetil)-5-{3-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida,

(2S)-2-{3-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il)fenoxi]propan-1-ol,

(2S)-2-{3-[5-(4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenoxi}propan-1-ol,

(2S)-2-{3-[5-(4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenoxi}propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}propan-1-ol,

(2S)-2-(3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{[5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloropiridin-2-il]oxi}-5-[5-(5-

metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{[5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloropiridin-2-il]oxi}-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)propan-1-ol, o

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol;

(26) el compuesto o sal farmacológicamente aceptable del inciso (1) anterior, en donde el compuesto representado por la fórmula general (I) es:

1-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-il)etanona,

2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol,

2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-1,3-tiazol,

2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol,

2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-oxazol,

(5S)-2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol,

(5R)-2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol,

[2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il]metanol,

2-(5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il-1,3-tiazol,

2-(5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-oxazol,

(5S)-2-(5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol,

2-(5-{3-[2-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol,

5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloro-2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}piridina,

5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloro-2-{3-[5-(4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenoxi}piridina,

5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloro-2-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)piridina,

5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-2-(metilsulfonil)piridina,

5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-2-(metilsulfonil)piridina,

2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirazina,

[(5R)-2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il]metanol,

(2S)-2-{3-[4—(metilsulfonil)fenoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-

2-il)fenoxi]propan-1-ol,

(2S)-2-{3-[5-(4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenoxi}propan-1-ol,

(2S)-2-{3-[5-(4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenoxi}propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}propan-1-ol,

(2S)-2-(3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{[5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloropiridin-2-il]oxi}-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)propan-1-ol, o

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol;

(27) el compuesto descrito en el inciso (1) anterior, en donde el compuesto representado por la fórmula general (I) es:

1-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-il)etanona,

2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol,

2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-1,3-tiazol,

2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol,

2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-oxazol,

(5S)-2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol,

(5R)-2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol,

[2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il]metanol,

2-(5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il-1,3-tiazol,

2-(5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-oxazol,

(5S)-2-(5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol,

2-(5-{3-[2-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol,

5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloro-2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}piridina,

5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloro-2-{3-[5-(4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenoxi}piridina,

5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloro-2-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-

5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)piridina,

5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-2-(metilsulfonil)piridina,

5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-2-(metilsulfonil)piridina,

2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirazina,

[(5R)-2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il]metanol,

(2S)-2-{3-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il)fenoxi]propan-1-ol,

(2S)-2-{3-[5-(4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenoxi}propan-1-ol,

(2S)-2-{3-[5-(4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenoxi}propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}propan-1-ol,

(2S)-2-(3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{[5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloropiridin-2-il]oxi}-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)propan-1-ol, o

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol;

(28) el compuesto o sal farmacológicamente aceptable del inciso (1) anterior, en donde el compuesto representado por la fórmula general (I) es:

(2S)-2-(3-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il}metanol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-etil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(4R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}metanol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(4R,5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il}metanol,

{(4R,5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}metanol,

(1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}-etanol,

(1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}etanol,

(2S)-2-(3-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)-pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il}metanol,

(5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)-pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-etil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(4R,5S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}metanol,

(1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}-etanol,

(1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}etanol,

5-(3-[(1S)-2-Hidroxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-N-metilpiridin-2-sulfonamida,

5-(3-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-N-metilpiridin-2-carboxamida,

5-(3-{5-[(5R)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenoxi)-N-metilpiridin-2-carboxamida, o

5-(3-{5-[(5R)-5-(hidroximetil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenoxi)-N-metilpiridin-2-sulfonamida;

(29) el compuesto o sal farmacológicamente aceptable del inciso (1) anterior, en donde el compuesto representado por la fórmula general (I) es:

{(5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il}metanol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-etil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(4R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}metanol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(4R,5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il}metanol,

{(4R,5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}metanol,

(1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}-etanol,

(1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}-etanol,

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)-pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il}metanol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-etil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(4R,5S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}metanol,

(1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}etanol, o

(1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}etanol;

(30) el compuesto descrito en el inciso (1) anterior, en donde el compuesto representado por la fórmula general (I) es:

{(5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il}metanol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-etil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(4R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}metanol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(4R,5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il}metanol,

{(4R,5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}metanol,

(1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-

(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}-etanol,

(1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}-etanol,

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)-pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il}metanol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-etil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(4R,5S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}metanol,

(1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}etanol, o

(1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-

il}etanol;

(31) un activador de glucocinasa que contiene como ingrediente activo un compuesto o sal farmacológicamente aceptable que se describen en cualquiera de los incisos (1) a (30) anteriores;

(32) una composición farmacéutica que contiene como ingrediente activo un compuesto o sal farmacológicamente aceptable que se describen en cualquiera de los incisos (1) a (30) anteriores

(33) la composición farmacéutica que se describe en el inciso (32) anterior, que tiene actividad activadora de glucocinasa;

(34) la composición farmacéutica que se describe en el inciso (32) anterior, para el tratamiento o prevención de una enfermedad que se puede tratar o prevenir activando la glucocinasa;

(35) la composición farmacéutica que se describe en el inciso (32) anterior, para el tratamiento o prevención de una enfermedad cuyos síntomas se tratan, mejoran, disminuyen o se previenen por activación de la glucocinasa y mantenimiento de la homeostasis de la glucosa o regulación de la concentración de glucosa en la sangre;

(36) la composición farmacéutica que se describe en el inciso (32) anterior, para el tratamiento o prevención de la diabetes, deterioro de tolerancia a la glucosa, diabetes gestacional, complicaciones crónicas de la diabetes (que incluyen neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética y macroangiopatía diabética), o síndrome metabólico;

(37) la composición farmacéutica que se describe en el inciso

(32) anterior, para el tratamiento o prevención de la diabetes o el deterioro de tolerancia a la glucosa;

(38) el uso de un compuesto o sal farmacológicamente aceptable que se describen en cualquiera de los incisos (1) a (30) anteriores, para producir una composición farmacéutica;

(39) el uso que se describe en el inciso (38) anterior, en donde la composición farmacéutica es una composición para activar la glucocinasa;

(40) el uso que se describe en el inciso (38) anterior, en donde la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento o prevención de la diabetes, deterioro de tolerancia a la glucosa, diabetes gestacional, complicaciones crónicas de la diabetes (que incluyen neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética y macroangiopatía diabética), o síndrome metabólico;

(41) el uso que se describe en el inciso (38) anterior, en donde la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento o prevención de la diabetes o el deterioro de tolerancia a la glucosa;

(42) un método de activación de glucocinasa, que comprende administrar a un animal de sangre caliente una cantidad farmacológicamente efectiva de un compuesto o sal farmacológicamente aceptable que se describen en cualquiera de los incisos (1) a (30) anteriores;

(43) un método de tratamiento o prevención de una enfermedad, que comprende administrar a un animal de sangre caliente una cantidad farmacológicamente efectiva de un compuesto o sal farmacológicamente

aceptable que se describen en cualquiera de los incisos (1) a (30) anteriores;

(44) el método que se describe en el inciso (43) anterior, en donde la enfermedad es la diabetes, deterioro de tolerancia a la glucosa, diabetes gestacional, complicaciones crónicas de la diabetes (que incluyen neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética y macroangiopatía diabética), o síndrome metabólico;

(45) el método que se describe en el inciso (43) anterior, en donde la enfermedad es la diabetes o el deterioro de tolerancia a la glucosa; y

(46) el método que se describe en cualquiera de los incisos (42) a (45) anteriores, en donde el animal de sangre caliente es un humano.

En la presente invención, un "átomo de halógeno" se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo yodo. Preferiblemente, el átomo de halógeno es un átomo de flúor o un átomo de cloro, de preferencia un átomo de cloro.

En la presente invención, un "grupo alquilo de C_1-C_6" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos del grupo alquilo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo s-butilo, un grupo t-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo neopentilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo hexilo, un grupo isohexilo, un grupo 4-metilpentilo, un grupo 3-metilpentilo, un grupo 2-metilpentilo, un grupo 1-metilpentilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo 2,2-dimetilbutilo, un grupo 1,1-dimetilbutilo, y un grupo 1,2-dimetilbutilo, y

preferiblemente el grupo alquilo de C_1-C_6 es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (grupo alquilo de C_1-C_4), de preferencia un grupo metilo o un grupo etilo (grupo alquilo de C_1-C_2), y muy de preferencia un grupo metilo.

En la presente invención, un "grupo de alquilo de C_1-C_6 halogenado" se refiere a un grupo en el cual están unidos de 1 a 5 de los "átomos de halógeno" anteriormente mencionados, iguales o diferentes, al "grupo alquilo de C_1-C_6" anteriormente mencionado. Ejemplos de los grupos de alquilo de C_1-C_6 halogenado incluyen un grupo trifluorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo diclorometilo, un grupo dibromometilo, un grupo fluorometilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 2,2,2-tricloroetilo, un grupo 2-bromoetilo, un grupo 2-cloroetilo y un grupo 2-fluoroetilo; preferiblemente, el grupo alquilo de C_1-C_6 halogenado es un grupo en el que están unidos de 1 a 5 de los "átomos de halógeno" anteriormente mencionados, iguales o diferentes, al "grupo alquilo de C_1-C_4" anteriormente mencionado (grupo alquilo de C_1-C_4 halogenado), de preferencia un grupo en el que están unidos de 1 a 5 de los "átomos de halógeno" anteriormente mencionados, iguales o diferentes, al "grupo alquilo de C_1-C_2" anteriormente mencionado (grupo alquilo de C_1-C_2 halogenado), muy de preferencia un grupo trifluorometilo o un grupo fluorometilo.

En la presente invención, un "grupo alquenilo de C_2-C_6" se refiere a un "grupo alquilo de C_1-C_6" anteriormente mencionado que tiene un enlace doble y de 2 a 6 átomos de carbono. Ejemplos del grupo alquenilo de C_2-C_6

incluyen un grupo etenilo, un grupo 1-propenilo, un grupo 2-propenilo, un grupo 1-metil-2-propenilo, un grupo 1-metil-1-propenilo, un grupo 2-metil-1-propenilo, un grupo 2-metil-2-propenilo, un grupo 1-butenilo, un grupo 2-butenilo, un grupo 3-butenilo, un grupo 1-pentenilo, un grupo 4-pentenilo, un grupo 1-metil-4-pentenilo y un grupo 5-hexenilo; preferiblemente, el grupo alquenilo de C_2-C_6 es un grupo alquenilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono (grupo alquenilo de C_2-C_4), y muy de preferencia un grupo 2-propenilo.

En la presente invención, un "grupo alquinilo de C_2-C_6" se refiere a un "grupo alquilo de C_1-C_6" anteriormente mencionado que tiene un enlace triple y de 2 a 6 átomos de carbono. Ejemplos del grupo alquinilo de C_2-C_6 incluyen un grupo etinilo, un grupo 1-propinilo, un grupo 2-propinilo, un grupo 1-metil-2-propinilo, un grupo 1-butinilo, un grupo 2-butinilo, un grupo 1-metil-2-butinilo, un grupo 3-butinilo, un grupo 2-pentinilo y un grupo 5-hexinilo; preferiblemente, el grupo alquinilo de C_2-C_6 es un grupo alquinilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono (grupo alquinilo de C_2-C_4), y muy de preferencia un grupo 2-propinilo o un grupo 2-butinilo.

En la presente invención, un "grupo alquilo de C_1-C_6 sustituido con 1 o 2 grupos hidroxi" se refiere a un grupo en el que están unidos 1 o 2 grupos hidroxi al "grupo alquilo de C_1-C_6" anteriormente mencionado. Ejemplos del grupo alquilo de C_1-C_6 sustituido con 1 o 2 grupos hidroxi incluyen un grupo hidroximetilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 1,2-dihidroxietilo y un grupo

2,3-dihidroxipropilo; preferiblemente, el grupo alquilo de C_1-C_6 sustituido con 1 o 2 grupos hidroxi es un grupo en el que 1 o 2 grupos hidroxi están unidos al "grupo alquilo de C_1-C_4" anteriormente mencionado, de preferencia un grupo en el que están unidos 1 o 2 grupos hidroxi al "grupo alquilo de C_1-C_2" anteriormente mencionado, de preferencia un grupo hidroximetilo o un grupo hidroxietilo.

En la presente invención, un "grupo alcoxi de C_1-C_6" se refiere a un grupo en donde el "grupo alquilo de C_1-C_6" anteriormente mencionado está unido a un átomo de oxígeno, y es un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos del grupo alcoxi de C_1-C_6 incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo s-butoxi, un grupo t-butoxi, un grupo pentoxi, un grupo 2-metilbutoxi, un grupo 3-etilpropoxi, un grupo neopentoxi, un grupo hexiloxi y un grupo 2,3-dimetilbutoxi; preferiblemente, el grupo alcoxi de C_1-C_6 es un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (grupo alcoxi de C_1-C_4), de preferencia un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi o un grupo isopropoxi (grupo alcoxi de C_1-C_3), de preferencia un grupo metoxi o un grupo etoxi (grupo alcoxi de C_1-C_2), y en particular preferiblemente un grupo metoxi.

En la presente invención, un "grupo alcoxi de C_1-C_6 halogenado" se refiere a un grupo en donde están unidos de 1 a 5 de los "átomos de halógeno" anteriormente mencionados, iguales o diferentes, al "grupo alcoxi de C_1-C_6" anteriormente mencionado. Ejemplos del grupo alcoxi de C_1-C_6

halogenado incluyen un grupo trifluorometoxi, un grupo triclorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo diclorometoxi, un grupo dibromometoxi, un grupo fluorometoxi, un grupo 2,2,2-trifluoroetoxi, un grupo 2,2,2-tricloroetoxi, un grupo 2-cloroetoxi, un grupo 2-fluoroetoxi y un grupo pentafluoroetoxi; preferiblemente, el grupo alcoxi de C_1-C_6 halogenado es un grupo en el que están unidos de 1 a 5 de los "átomos de halógeno" anteriormente mencionados, iguales o diferentes, al grupo "alcoxi de C_1-C_4" anteriormente mencionado (grupo alcoxi de C_1-C_4 halogenado), de preferencia un grupo en el que están unidos de 1 a 5 de los "átomos de halógeno" anteriormente mencionados, iguales o diferentes, al "grupo alcoxi de C_1-C_2" anteriormente mencionado (grupo alcoxi de C_1-C_2 halogenado), muy de preferencia un grupo trifluorometoxi.

En la presente invención, un "grupo alcoxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6)" se refiere a un grupo en donde un "grupo alcoxi de C_1-C_6" anteriormente mencionado está unido al "grupo alquilo de C_1-C_6" anteriormente mencionado. Ejemplos del grupo alcoxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6) incluyen un grupo metoximetilo, un grupo etoximetilo, un grupo propoximetilo, un grupo isopropoximetilo, un grupo butoximetilo, un grupo s-butoximetilo, un grupo t-butoximetilo, un grupo 2-metoxietilo y un grupo 3-isopropoxipropilo; preferiblemente, el grupo alcoxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6) es un grupo en donde un "grupo alcoxi de C_1-C_4" anteriormente mencionado está unido al "grupo alquilo de C_1-C_4" anteriormente mencionado (grupo alcoxi(C_1-C_4)-alquilo(C_1-C_4)), de preferencia un grupo en donde un "grupo alcoxi de C_1-C_2" anteriormente

mencionado está unido al "grupo alquilo de C_1-C_2" anteriormente mencionado (grupo alcoxi(C_1-C_2)-alquilo(C_1-C_2)), muy de preferencia un grupo metoximetilo.

En la presente invención, un "grupo alcoxi(C_1-C_6)-alcoxi(C_1-C_6) se refiere a un grupo en donde un "grupo alcoxi de C_1-C_6" anteriormente mencionado está unido al "grupo alcoxi de C_1-C_6" anteriormente mencionado. Ejemplos del grupo alcoxi(C_1-C_6)-alcoxi(C_1-C_6) incluyen un grupo etoximetiloxi, un grupo propoximetiloxi, un grupo butoximetiloxi, un grupo 2-metoxietiloxi y un grupo 3-isopropoxipropiloxi; preferiblemente, el grupo alcoxi(C_1-C_6)-alcoxi(C_1-C_6) es un grupo en donde un "grupo alcoxi de C_1-C_4" anteriormente mencionado está unido al "grupo alcoxi de C_1-C_4" anteriormente mencionado (grupo alcoxi(C_1-C_4)-alcoxi(C_1-C_4)), de preferencia un grupo en donde un "grupo alcoxi de C_1-C_2" anteriormente mencionado está unido al "grupo alcoxi de C_1-C_2" anteriormente mencionado (grupo alcoxi(C_1-C_2)-alcoxi(C_1-C_2)), muy de preferencia un grupo metoximetiloxi.

En la presente invención, un "grupo alquilcarbonilo de C_2-C_7" se refiere a un grupo en donde un "grupo alquilo de C_1-C_6" anteriormente mencionado está unido a un grupo carbonilo. Ejemplos del grupo alquilcarbonilo de C_2-C_7 incluyen un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo, un grupo pentanoilo, un grupo pivaloilo y un grupo valerilo; preferiblemente, el grupo alquilcarbonilo de C_2-C_7 es un grupo en donde un "grupo alquilo de C_1-C_4" anteriormente mencionado está unido a un grupo carbonilo (grupo alquilcarbonilo de C_2-C_5), de preferencia un grupo

acetilo o un grupo propionilo (grupo alquilcarbonilo de C_2-C_3), de preferencia un grupo acetilo.

En la presente invención, un "grupo alcoxicarbonilo de C_2-C_7" se refiere a un grupo en donde un "grupo alcoxi de C_1-C_6" anteriormente mencionado está unido a un grupo carbonilo. Ejemplos del grupo alcoxicarbonilo de C_2-C_7 incluyen un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propoxicarbonilo, un grupo isopropoxicarbonilo, un grupo butoxicarbonilo, un grupo isobutoxicarbonilo, un grupo s-butoxicarbonilo y un grupo t-butoxicarbonilo; preferiblemente, el grupo alcoxicarbonilo de C_2-C_7 es un grupo en donde un "grupo alcoxi de C_1-C_4" anteriormente mencionado está unido a un grupo carbonilo (grupo alcoxicarbonilo de C_2-C_5), de preferencia un grupo metoxicarbonilo o un grupo etoxicarbonilo (grupo alcoxicarbonilo de C_2-C_3), de preferencia un grupo metoxicarbonilo.

En la presente invención, un "grupo alquilcarboniloxi de C_2-C_7" se refiere a un grupo en donde el grupo carbonilo al que está unido un "grupo alquilo de C_1-C_6" anteriormente mencionado, está unido a un átomo de oxígeno. Ejemplos del grupo alquilcarboniloxi de C_2-C_7 incluyen un grupo acetoxi, un grupo propioniloxi, un grupo butiriloxi, un grupo isobutiriloxi, un grupo pentanoiloxi, un grupo pivaloiloxi, un grupo valeriloxi y un grupo isovaleriloxi; preferiblemente, el grupo alquilcarboniloxi de C_2-C_7 es un grupo en donde el grupo carbonilo al que está unido un "grupo alquilo de C_1-C_4" anteriormente mencionado está unido a un átomo de oxígeno (grupo alquilcarboniloxi de C_2-C_5), de preferencia un grupo acetoxi o un grupo

propioniloxi (grupo alquilcarboniloxi de C_2-C_3), muy de preferencia un grupo acetoxi.

En la presente invención, un "grupo alcoxicarboniloxi de C_2-C_7" se refiere a un grupo en donde el grupo carbonilo al que está unido el "grupo alcoxi de C_1-C_6" anteriormente mencionado, está unido a un átomo de oxígeno. Ejemplos del grupo alcoxicarboniloxi de C_2-C_7 incluyen un grupo metoxicarboniloxi, un grupo etoxicarboniloxi, un grupo propoxicarboniloxi, un grupo isopropoxicarboniloxi, un grupo butoxicarboniloxi, un grupo s-butoxicarboniloxi y un grupo t-butoxicarboniloxi; preferiblemente, el grupo alcoxicarboniloxi de C_2-C_7 es un grupo en donde un grupo carbonilo al que está unido un "grupo alcoxi de C_1-C_4" anteriormente mencionado, está unido a un átomo de oxígeno (grupo alcoxicarboniloxi de C_2-C_5), de preferencia un grupo metoxicarboniloxi o un grupo etoxicarboniloxi (grupo alcoxicarboniloxi de C_2-C_3), muy de preferencia un grupo metoxicarboniloxi.

En la presente invención, un "grupo mono-alquil(C_1-C_6)-amino" se refiere a un grupo en donde un "grupo alquilo de C_1-C_6" anteriormente mencionado está unido a un grupo amino. Ejemplos del grupo mono-alquil(C_1-C_6)-amino incluyen un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo propilamino, un grupo isopropilamino, un grupo butilamino, un grupo isobutilamino, un grupo s-butilamino, un grupo t-butilamino, un grupo pentilamino, un grupo isopentilamino, un grupo 2-metilbutilamino, un grupo neopentilamino, un grupo 1-etilpropilamino, un grupo hexilamino y un grupo isohexilamino; preferiblemente, el grupo mono-alquil(C_1-C_6)-amino es un

grupo en donde el "grupo alquilo de C_1-C_4" anteriormente mencionado está unido a un grupo amino (grupo mono-alquil(C_1-C_4)-amino), de preferencia un grupo metilamino o un grupo etilamino (grupo mono-alquil(C_1-C_2)-amino), muy de preferencia un grupo metilamino.

En la presente invención, un "grupo mono-alquilo halogenado (C_1-C_6)-amino" se refiere a un grupo en donde un "grupo alquilo de C_1-C_6 halogenado" anteriormente mencionado está unido a un grupo amino. Ejemplos del grupo mono-alquilo halogenado (C_1-C_6)-amino incluyen un grupo trifluorometilamino, un grupo triclorometilamino, un grupo difluorometilamino, un grupo diclorometilamino, un grupo dibromometilamino, un grupo fluorometilamino, un grupo 2,2,2-trifluoroetilamino, un grupo 2,2,2-tricloroetilamino, un grupo 2-bromoetilamino, un grupo 2-cloroetilamino y un grupo 2-fluoroetilamino; preferiblemente, el grupo mono-alquilo halogenado (C_1-C_6)-amino es un grupo en donde un "grupo alquilo de C_1-C_4 halogenado" está unido a un grupo amino (grupo mono-alquilo halogenado (C_1-C_4)-amino), de preferencia un grupo en donde un "grupo alquilo de C_1-C_2 halogenado" anteriormente mencionado está unido a un grupo amino (grupo mono-alquilo halogenado (C_1-C_2)-amino), muy de preferencia un grupo 2-cloroetilamino.

En la presente invención, un "grupo di-alquil(C_1-C_6)-amino" se refiere a un grupo en donde dos grupos "alquilo de C_1-C_6" anteriormente mencionados, iguales o diferentes, están unidos a un grupo amino. Ejemplos del grupo di-alquil(C_1-C_6)-amino incluyen un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo dipropilamino, un grupo diisopropilamino, un grupo

dibutilamino, un grupo diisobutilamino, un grupo dipentilamino, un grupo diisopentilamino, un grupo dineopentilamino, un grupo dihexilamino, un grupo N-etil-N-metilamino, un grupo N-metil-N-propilamino, un grupo N-isopropil-N-metilamino, un grupo N-butil-N-metilamino, un grupo N-isobutil-N-metilamino, un grupo N-metil-N-pentilamino, un grupo N-isopentil-N-metilamino, un grupo N-etil-N-propilamino, un grupo N-etil-N-isopropilamino, un grupo N-butil-N-etilamino y un grupo N-etil-N-isopentilamino; preferiblemente, el grupo di-alquil(C_1-C_6)-amino es un grupo en donde dos grupos "alquilo de C_1-C_4" anteriormente mencionados están unidos a un grupo amino (grupo di-alquil(C_1-C_4)-amino), de preferencia un grupo dimetilamino, dietilamino o N-etil-N-metilamino (grupo di-alquil(C_1-C_2)-amino), y muy de preferencia un grupo dimetilamino.

En la presente invención, un "grupo di-alquilo halogenado (C_1-C_6)-amino" se refiere a un grupo en donde dos grupos de "alquilo de C_1-C_6 halogenado" anteriormente mencionados, iguales o diferentes, están unidos a un grupo amino. Ejemplos del grupo "di-alquilo halogenado (C_1-C_6)-amino" incluyen un grupo di-(trifluorometil)amino, un grupo di-(fluorometil)amino, un grupo di-(2,2,2-tricloroetil)amino, un grupo di-(2-cloroetil)amino y un grupo N-(2-cloroetil)-N-(2-fluoroetil)amino; preferiblemente, el grupo di-alquilo halogenado (C_1-C_6)-amino es un grupo en donde dos grupos de "alquilo de C_1-C_4 halogenado" anteriormente mencionados, iguales o diferentes, están unidos a un grupo amino (grupo di-alquilo halogenado (C_1-C_4)-amino), de preferencia un grupo di-(2-cloroetil)-amino.

En la presente invención, un "grupo alquiltio de C_1-C_6" se refiere a un grupo en donde un "grupo alquilo de C_1-C_6" anteriormente mencionado está unido a un átomo de azufre, y es un grupo alquiltio lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos del grupo alquiltio de C_1-C_6 incluyen un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo propiltio, un grupo isopropiltio, un grupo butiltio, un grupo isobutiltio, un grupo s-butiltio, un grupo pentiltio, un grupo 1-etilpropiltio y un grupo hexiltio; preferiblemente, el grupo alquiltio de C_1-C_6 es un alquiltio lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (grupo alquiltio de C_1-C_4), de preferencia un grupo metiltio o un grupo etiltio (grupo alquiltio de C_1-C_2), y muy de preferencia un grupo metiltio.

En la presente invención, un "grupo alquilsulfonilo de C_1-C_6" se refiere a un grupo en donde un "grupo alquilo de C_1-C_6" anteriormente mencionado está unido a un grupo sulfonilo, y es un grupo alquilsulfonilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos del grupo alquilsulfonilo de C_1-C_6 incluyen un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo, un grupo isopropilsulfonilo, un grupo butilsulfonilo, un grupo isobutilsulfonilo, un grupo s-butilsulfonilo y un grupo pentilsulfonilo; preferiblemente, el grupo alquilsulfonilo de C_1-C_6 es un grupo alquilsulfonilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (grupo alquilsulfonilo de C_1-C_4), de preferencia un grupo metilsulfonilo o un grupo etilsulfonilo (grupo alquilsulfonilo de C_1-C_2), y muy de preferencia un grupo metilsulfonilo.

En la presente invención, un "grupo cicloalquilsulfonilo de C_3-C_6" se refiere a un grupo ciclopropilsulfonilo, un grupo ciclobutilsulfonilo, un grupo

ciclopentilsulfonilo, o un grupo ciclohexilsulfonilo. El grupo cicloalquilsulfonilo de C_3-C_6 es preferiblemente un grupo ciclopropilsulfonilo.

En la presente invención, un "grupo hidroxialquilsulfonilo de C_1-C_6" se refiere a un grupo en donde un "grupo alquilo de C_1-C_6" anteriormente mencionado que está unido a un grupo hidroxi, está unido a un grupo sulfonilo, y es un grupo hidroxialquilsulfonilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos del grupo hidroxialquilsulfonilo de C_1-C_6 incluyen un grupo hidroximetilsulfonilo, un grupo 2-hidroxietilsulfonilo, un grupo 1-hidroxietilsulfonilo y un grupo 3-hidroxipropilsulfonilo; preferiblemente, el grupo hidroxialquilsulfonilo es un grupo hidroxialquilsulfonilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (grupo hidroxialquilsulfonilo de C_1-C_4), de preferencia un grupo hidroximetilsulfonilo o un grupo hidroxietilsulfonilo (grupo hidroxialquilsulfonilo de C_1-C_2), muy de preferencia un grupo hidroximetilsulfonilo.

En la presente invención, un "grupo alcoxi(C_1-C_6)-alquilsulfonilo(C_1-C_6)" se refiere a un grupo en donde un "grupo alcoxi de C_1-C_6" anteriormente mencionado está unido al "grupo alquilsulfonilo de C_1-C_6" anteriormente mencionado. Ejemplos del grupo alcoxi(C_1-C_6)-alquilsulfonilo(C_1-C_6) incluyen un grupo metoximetilsulfonilo, un grupo etoximetilsulfonilo, un grupo propoximetilsulfonilo, un grupo isopropoximetilsulfonilo, un grupo butoximetilsulfonilo y un grupo s-butoximetilsulfonilo; preferiblemente, el grupo alcoxi(C_1-C_6)-alquilsulfonilo(C_1-C_6) es un grupo en donde el "grupo alcoxi de C_1-C_4" anteriormente

mencionado está unido al "grupo alquilsulfonilo de C_1-C_4" anteriormente mencionado (grupo alcoxi(C_1-C_4)-alquilsulfonilo(C_1-C_4)), de preferencia un grupo en donde un "grupo alcoxi de C_1-C_2" anteriormente mencionado está unido al "grupo alquilsulfonilo de C_1-C_2" anteriormente mencionado (grupo alcoxi(C_1-C_2)-alquilsulfonilo(C_1-C_2)), muy de preferencia un grupo metoximetilsulfonilo.

En la presente invención, un "grupo representado por la fórmula –V-NR^5R^6 (en donde V representa un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo y R^5 y R^6 pueden ser iguales o diferentes y representan respectivamente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1-C_6, o R^5 y R^6, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros que puede estar sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de un grupo alquilo de C_1-C_6 y un grupo hidroxi, y el heterociclo saturado de 4 a 6 miembros puede contener también un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno)", se refiere a un "grupo representado por la fórmula –C(=O)-NR^5R^6" o un "grupo representado por la fórmula –SO_2-NR^5R^6", el "grupo representado por la fórmula –C(=O)-NR^5R^6" es un grupo carbamoilo, un grupo "mono-alquil(C_1-C_6)aminocarbonilo (grupo en donde un grupo amino al que está unido un "grupo alquilo de C_1-C_6" anteriormente mencionado, está unido a un grupo carbonilo)", un grupo "di-alquil(C_1-C_6)-aminocarbonilo (grupo en donde un grupo amino al que están unidos dos de los "grupos alquilo de C_1-C_6" anteriormente mencionados, iguales o diferentes, está unido a un grupo carbonilo)", o un "grupo en donde un átomo de

nitrógeno de un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros, que puede estar sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de un grupo alquilo de C_1-C_6 y un grupo hidroxi (grupo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros completamente reducido que contiene un átomo de nitrógeno y puede contener también un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno), está unido a un grupo carbonilo", y el "grupo representado por la fórmula $-SO_2-NR^5R^6$" es un grupo sulfamoilo, un "grupo mono-alquil(C_1-C_6)-aminosulfonilo (grupo en donde un grupo amino al que está unido un "grupo alquilo de C_1-C_6" anteriormente mencionado está unido a un grupo sulfonilo", un "grupo di-alquil(C_1-C_6)-aminosulfonilo (grupo en donde un grupo amino al que están unidos dos de los "grupos alquilo de C_1-C_6" anteriormente mencionados, iguales o diferentes, está unido a un grupo sulfonilo", o un "grupo en donde un átomo de nitrógeno de un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros, que puede estar sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de un grupo alquilo de C_1-C_6 y un grupo hidroxi (grupo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros completamente reducido que contiene un átomo de nitrógeno y puede contener también un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno), está unido a un grupo sulfonilo". Ejemplos del grupo anteriormente mencionado incluyen un grupo carbamoilo, un grupo metilaminocarbonilo, un grupo etilaminocarbonilo, un grupo propilaminocarbonilo, un grupo dimetilaminocarbonilo, un grupo dietilaminocarbonilo, un grupo dipropilaminocarbonilo, un grupo N-etil-N-metilaminocarbonilo, un grupo N-metil-N-propilaminocarbonilo, un grupo (1-azetidinil)carbonilo, un grupo (3-

hidroxi-1-azetidinil)carbonilo, un grupo (1-pirrolidinil)carbonilo, un grupo (4-morfolinil)carbonilo, un grupo (4-metil-1-piperazinil)carbonilo, un grupo sulfamoilo, un grupo metilaminosulfonilo, un grupo etilaminosulfonilo, un grupo propilaminosulfonilo, un grupo dimetilaminosulfonilo, un grupo dietilaminosulfonilo, un grupo dipropilaminosulfonilo, un grupo N-etil-N-metilaminosulfonilo, un grupo N-metil-N-propilaminosulfonilo y un grupo (1-azetidinil)sulfonilo; preferiblemente, el grupo anteriormente mencionado es un grupo carbamoilo, un grupo metilaminocarbonilo, un grupo dimetilaminocarbonilo, un grupo (1-azetidinil)carbonilo, un grupo (1-pirrolidinil)carbonilo, un grupo (4-morfolinil)carbonilo, un grupo (4-metil-1-piperazinil)carbonilo, un grupo metilaminosulfonilo, o un grupo (1-azetidinil)sulfonilo, de preferencia un grupo dimetilaminocarbonilo, un grupo (1-azetidinil)carbonilo, un grupo (1-pirrolidinil)carbonilo, o un grupo (4-metil-1-piperazinil)carbonilo, muy de preferencia un grupo dimetilaminocarbonilo o un grupo (1-azetidinil)carbonilo.

En la presente invención, un "grupo mono-alquilcarbonilamino de C_2-C_7" se refiere a un grupo en donde un grupo carbonilo al que está unido un "grupo alquilo de C_{1-6}" anteriormente mencionado, está unido a un grupo amino. Ejemplos del grupo mono-alquilcarbonilamino de C_2-C_7 incluyen un grupo acetamido, un grupo etilcarbonilamino, un grupo propilcarbonilamino, un grupo isopropilcarbonilamino, un grupo butilcarbonilamino y un grupo isobutilcarbonilamino; preferiblemente, el grupo mono-alquilcarbonilamino de C_2-C_7 es un grupo en donde un grupo carbonilo al que está unido un "grupo

alquilo de C_1-C_4" está unido a un grupo amino (grupo mono-alquilcarbonilamino de C_2-C_5), de preferencia un grupo acetamido o un grupo etilcarbonilamino (grupo mono-alquilcarbonilamino de C_2-C_3), muy de preferencia un grupo acetamido.

En la presente invención, un "grupo mono-alquil(C_1-C_6)-aminocarboniloxi" se refiere a un grupo en donde un grupo carbonilo al que está unido un grupo amino unido a un "grupo alquilo de C_1-C_6" anteriormente mencionado, está unido a un átomo de oxígeno. Ejemplos del grupo mono-alquil(C_1-C_6)-aminocarboniloxi incluyen un grupo metilaminocarboniloxi, un grupo etilaminocarboniloxi, un grupo propilaminocarboniloxi, un grupo isopropilaminocarboniloxi y un grupo butilaminocarboniloxi; preferiblemente, el grupo mono-alquil(C_1-C_6)-aminocarboniloxi es un grupo metilaminocarboniloxi o un grupo etilaminocarboniloxi (grupo mono-alquil(C_1-C_2)-aminocarboniloxi), de preferencia un grupo metilaminocarboniloxi.

En la presente invención, un "grupo di-alquil(C_1-C_6)-aminocarboniloxi" se refiere a un grupo en donde un grupo carbonilo, que está unido a un grupo amino unido a dos "grupos alquilo de C_1-C_6" anteriormente mencionados, iguales o diferentes, está unido a un átomo de oxígeno. Ejemplos del grupo di-alquil(C_1-C_6)-aminocarboniloxi incluyen un grupo dimetilaminocarboniloxi, un grupo dietilaminocarboniloxi, un grupo dipropilaminocarboniloxi, un grupo N-etil-N-metilaminocarboniloxi y un grupo N-metil-N-propilaminocarboniloxi; preferiblemente, el grupo di-alquil(C_1-C_6)-aminocarboniloxi es un grupo dimetilaminocarboniloxi, un grupo

dietilaminocarboniloxi o un grupo N-etil-N-metilaminocarboniloxi (grupo di-alquil(C_1-C_2)-aminocarboniloxi), de preferencia un grupo dimetilaminocarboniloxi.

En la presente invención, un "grupo mono-alcoxicarbonilamino de C_2-C_7" se refiere a un grupo en donde un grupo carbonilo al que está unido un "grupo alcoxi de C_1-C_6" anteriormente mencionado está unido a un grupo amino. Ejemplos del grupo mono-alcoxicarbonilamino de C_2-C_7 incluyen un grupo metoxicarbonilamino, un grupo etoxicarbonilamino, un grupo propoxicarbonilamino, un grupo isopropoxicarbonilamino y un grupo butoxicarbonilamino; preferiblemente, el grupo mono-alcoxicarbonilamino de C_2-C_7 es un grupo metoxicarbonilamino o un grupo etoxicarbonilamino (grupo alcoxicarbonilamino de C_2-C_3), de preferencia un grupo metoxicarbonilamino.

En la presente invención, un "grupo mono-alquilsulfonilamino de C_1-C_6" se refiere a un grupo en donde un grupo sulfonilo al que está unido un "grupo alquilo de C_1-C_6" anteriormente mencionado, está unido a un grupo amino. Ejemplos del grupo mono-alquilsulfonilamino de C_1-C_6 incluyen un grupo metilsulfonilamino, un grupo etilsulfonilamino, un grupo propilsulfonilamino, un grupo isopropilsulfonilamino, un grupo butilsulfonilamino, un grupo t-butilsulfonilamino y un grupo 2-etilbutilsulfonilamino; preferiblemente, el grupo mono-alquilsulfonilamino de C_1-C_6 es un grupo en donde un grupo sulfonilo al que está unido un "grupo alquilo de C_1-C_4" anteriormente mencionado, está unido a un grupo amino (grupo mono-alquilsulfonilamino de C_1-C_4), de preferencia un grupo

metilsulfonilamino o un grupo etilsulfonilamino (grupo mono-alquilsulfonilamino de C_1-C_2), muy de preferencia un grupo metilsulfonilamino.

En la presente invención, un "grupo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo" sustituido opcionalmente con un grupo alquilo de C_1-C_6 en la posición 5" se refiere a un grupo en donde un grupo alquilo de C_1-C_6 está como sustituyente en la posición 5 de un grupo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo. Ejemplos del grupo anteriormente mencionado incluyen un grupo 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo y un grupo 5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo; preferiblemente, el grupo anteriormente mencionado es un grupo 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo.

En la presente invención, un "grupo 1,3,4-tiadiazol-2-ilo sustituido opcionalmente con un grupo alquilo de C_1-C_6 en la posición 5" se refiere a un grupo en donde un grupo alquilo de C_1-C_6 está como sustituyente en la posición 5 de un grupo 1,3,4-tiadiazol-2-ilo. Ejemplos del grupo anteriormente mencionado incluyen un grupo 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo y un grupo 5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo; preferiblemente, el grupo anteriormente mencionado es un grupo 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo.

En la presente invención, un "grupo heterocíclico" se refiere a un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene de 1 a 3 átomos de azufre, oxígeno o nitrógeno, y puede contener además 1 o 2 átomos de nitrógeno, y en donde el átomo de azufre puede estar unido a 2 átomos de oxígeno. Ejemplos del grupo heterocíclico incluyen un "grupo heterocíclico aromático", tal como un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo azepinilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo,

un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo 1,3,4-oxadiazolilo, un grupo 1,3,4-tiadiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo piranilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo y un grupo pirazinilo; y un "grupo heterocíclico saturado, parcial o totalmente reducido", tal como un grupo tetrahidropiranilo, un grupo tetrahidrotienilo, un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo pirrolinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo oxazolinilo, un grupo oxazolidinilo, un grupo isoxazolidinilo, un grupo tiazolinilo, un grupo tiazolidinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo dioxolanilo, un grupo dioxanilo y un grupo 5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina; y el grupo heterocíclico anterior puede estar fusionado con otro grupo cíclico tal como un anillo de benceno ("grupo heteroarilo bicíclico fusionado"), por ejemplo un grupo benzotienilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo isobenzofuranilo, un grupo 1,3-dihidroisobenzofuranilo, un grupo quinolilo, un grupo 1,3-benzodioxolanilo, un grupo 1,4-benzodioxanilo, un grupo indolilo, un grupo isoindolilo y un grupo indolinilo. Los grupos heterocíclicos formados por A y R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos, que pueden estar sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes α, son preferiblemente un grupo 2-piridilo, un grupo 5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-ilo, un grupo 1,3-tiazol-2-ilo, un grupo 1,3-oxazol-2-ilo, un grupo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, un grupo 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, un grupo 4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-

ilo, un grupo 4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, o un grupo 4,5-dihidro-1,3-benzotiazol-2-ilo, preferiblemente un grupo 1,3-tiazol-2-ilo, un grupo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, un grupo 4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilo, un grupo 4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, o un grupo 5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-ilo, de preferencia un grupo 4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo. En R^2, el grupo heterocíclico es preferiblemente un grupo heterocíclico de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno, de preferencia un grupo piridilo o un grupo pirazinilo, muy de preferencia un grupo 2-piridilo, un grupo 3-piridilo, o un grupo 2-pirazinilo.

En la presente invención, un "grupo representado por la fórmula $=NOR^4$" se refiere a un grupo en donde un grupo hidroxi o un "grupo alcoxi de C_1-C_6" anteriormente mencionado está unido a un grupo imino. Preferiblemente, el grupo representado por la fórmula $=NOR^4$ es un grupo representado por la fórmula =NOH.

En la presente invención, un "grupo heterocíclico formado por A y R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos, y que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes α", se refiere al "grupo heterocíclico" anteriormente mencionado o al "grupo heterocíclico" anteriormente mencionado que está sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes α. El grupo anteriormente mencionado es, preferiblemente, un grupo 2-piridilo, un grupo 5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-ilo, un grupo 1,3-tiazol-2-ilo, un grupo 1,3-oxazol-2-ilo, un grupo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, un grupo

1,3,4-tiadiazol-2-ilo, un grupo 4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilo, un grupo 4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, o un grupo 4,5-dihidro-1,3-benzotiazol-2-ilo, que pueden estar sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes γ, de preferencia un grupo 1,3-tiazol-2-ilo, un grupo 5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, un grupo 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, un grupo 4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilo, un grupo 4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (5R)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo 5-hidroximetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (5R)-5-hidroximetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R)-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R)-4-etil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R)-4-hidroximetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4S)-4-[(1R)-1-hidroxietil]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4S)-4-[(1S)-1-hidroxietil]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (5S)-4-hidroxi-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R,5S)-4-hidroximetil-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R,5R)-5-hidroximetil-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo 5-carboxil-1,3-tiazol-2-ilo, un grupo 5-dimetilaminocarbonil-1,3-tiazol-2-ilo, un grupo 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, o un grupo 5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-ilo, muy de preferencia un grupo 4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R)-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R)-4-etil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R)-4-hidroximetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (5R)-5-hidroximetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4S)-4-[(1R)-1-hidroxietil]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4S)-4-[(1S)-1-

hidroxietil]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R,5S)-4-hidroximetil-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R,5R)-5-hidroximetil-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo 1,3-tiazol-2-ilo, un grupo 5-carboxil-1,3-tiazol-2-ilo, un grupo 5-dimetilaminocarbonil-1,3-tiazol-2-ilo, un grupo 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, un grupo 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, un grupo 4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilo, o un grupo 5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-ilo, y en particular muy preferiblemente un grupo 4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R)-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R)-4-etil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R)-4-hidroximetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (5R)-5-hidroximetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4S)-4-[(1R)-1-hidroxietil]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4S)-4-[(1S)-1-hidroxietil]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R,5S)-4-hidroximetil-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, o un grupo (4R,5R)-5-hidroximetil-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo.

En la presente invención, un "grupo fenilo que puede estar sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes α" se refiere a un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes α. El grupo anteriormente mencionado es, preferiblemente, un grupo fenilo que puede estar sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes δ, de preferencia un grupo

4-acetilfenilo, un grupo 4-(1-hidroxietil)fenilo, un grupo 4-metilsulfonilfenilo, un grupo 4-(1-azetidinil)sulfonilfenilo, un grupo 2-fluoro-4-metoxicarbonilfenilo, un grupo 4-carbamoil-2-fluorofenilo, un grupo 2-fluoro-4-metilaminocarbonilfenilo, un grupo 4-dimetilaminocarbonil-2-fluorofenilo, un grupo 4-(1-azetidinil)carbonil-2-fluorofenilo, un grupo 2-fluoro-4-(1-pirrolidinil)carbonilfenilo, un grupo 2-fluoro-4-(4-morfolinil)carbonilfenilo, un grupo 2-fluoro-4-metilaminosulfonilfenilo, un grupo 4-(1-azetidinil)sulfonil-2-fluorofenilo, un grupo 2-fluoro-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilo, un grupo 2-fluoro-4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenilo, un grupo 4-(1-azetidinil)carbonil-2-metilfenilo, o un grupo 4-(1-azetidinil)carbonil-2-trifluorometilfenilo, preferiblemente un grupo 4-metilsulfonilfenilo, un grupo 4-(1-azetidinil)carbonil-2-fluorofenilo, o un grupo 2-fluoro-4-(1-pirrolidinil)carbonilfenilo, de preferencia un grupo 4-metilsulfonilfenilo.

En la presente invención, un "grupo heterocíclico que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes α" en R^2 se refiere al "grupo heterocíclico" anteriormente mencionado o al "grupo heterocíclico" anteriormente mencionado que está sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes α. Preferiblemente, el grupo anteriormente mencionado es un grupo 2-piridilo, un grupo 3-piridilo, o un grupo 2-pirazinilo, que pueden estar sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes δ, de preferencia un grupo 5-(1-azetidinil)carbonil-3-cloro-2-piridilo, un grupo 2-

metilsulfonil-5-piridilo, un grupo 5-(4-metil-1-piperazinil)carbonil-2-pirazinilo, un grupo 2-metilaminocarbonil-5-piridilo, un grupo 2-metilaminosulfonil-5-piridilo, o un grupo 5-metilsulfonil-2-pirazinilo, muy de preferencia un grupo 2-metilsulfonil-5-piridilo, un grupo 5-metilsulfonil-2-pirazinilo, o un grupo 5-(1-azetidinil)carbonil-3-cloro-2-piridilo.

En la presente invención, la fórmula general (I) es preferiblemente la fórmula general (Ia).

En la presente invención, A es preferiblemente un grupo representado por la fórmula =NOH o un átomo de oxígeno, de preferencia un átomo de oxígeno.

En la presente invención, R^1 es preferiblemente un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo alcoxi de C_1-C_6 o un grupo monoalquilamino de C_1-C_6 halogenado, de preferencia un grupo metilo o un grupo 2-cloroetilamino.

En la presente invención, el grupo heterocíclico formado por A y R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos, que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes α, es preferiblemente un grupo 2-piridilo, un grupo 5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-ilo, un grupo 1,3-tiazol-2-ilo, un grupo 1,3-oxazol-2-ilo, un grupo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, un grupo 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, un grupo 4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilo, un grupo 4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, o un grupo 4,5-dihidro-1,3-benzotiazol-2-ilo, que pueden estar sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes γ, de preferencia un grupo 1,3-tiazol-2-ilo, un grupo 5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, un grupo

5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, un grupo 4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilo, un grupo 4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (5R)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo 5-hidroximetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (5R)-5-hidroximetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R)-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R)-4-etil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R)-4-hidroximetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4S)-4-[(1R)-1-hidroxietil]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4S)-4-[(1S)-1-hidroxietil]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (5S)-4-hidroxi-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R,5S)-4-hidroximetil-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R,5R)-5-hidroximetil-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo 5-carboxil-1,3-tiazol-2-ilo, un grupo 5-dimetilaminocarbonil-1,3-tiazol-2-ilo, un grupo 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, o un grupo 5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-ilo, de preferencia un grupo 4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R)-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R)-4-etil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R)-4-hidroximetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (5R)-5-hidroximetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4S)-4-[(1R)-1-hidroxietil]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4S)-4-[(1S)-1-hidroxietil]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R,5S)-4-hidroximetil-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R,5R)-5-hidroximetil-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo 1,3-tiazol-2-ilo, un grupo 5-carboxil-1,3-tiazol-2-ilo, un grupo 5-dimetilaminocarbonil-1,3-tiazol-2-

ilo, un grupo 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, un grupo 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, un grupo 4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilo, o un grupo 5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-ilo, y en particular muy preferiblemente un grupo 4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R)-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R)-4-etil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R)-4-hidroximetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (5R)-5-hidroximetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4S)-4-[(1R)-1-hidroxietil]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4S)-4-[(1S)-1-hidroxietil]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R,5S)-4-hidroximetil-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, o un grupo (4R,5R)-5-hidroximetil-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo.

En la presente invención, R^2 es preferiblemente un grupo fenilo que puede estar sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes δ, o un grupo 2-piridilo, un grupo 3-piridilo o un grupo 2-pirazinilo, que pueden estar sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes δ, de preferencia un grupo 4-metilsulfonilfenilo, un grupo 4-(1-azetidinil)carbonil-2-fluorofenilo, un grupo 2-fluoro-4-(1-pirrolidinil)carbonilfenilo, un grupo 5-(1-azetidinil)carbonil-3-cloro-2-piridilo, un grupo 2-metilsulfonil-5-piridilo, un grupo 5-(4-metil-1-piperazinil)carbonil-2-pirazinilo, un grupo 2-metilaminocarbonil-5-piridilo, un grupo 2-metilaminosulfonil-5-piridilo, o un grupo 5-metilsulfonil-2-pirazinilo, y muy de preferencia un grupo 4-metilsulfonilfenilo, un grupo 2-metilsulfonil-5-piridilo, un grupo 5-metilsulfonil-2-pirazinilo, o un grupo 5-(1-

azetidinil)carbonil-3-cloro-2-piridilo.

En la presente invención, R^3 es preferiblemente un grupo hidroxi o un grupo metoxi.

En la presente invención, R^4 es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

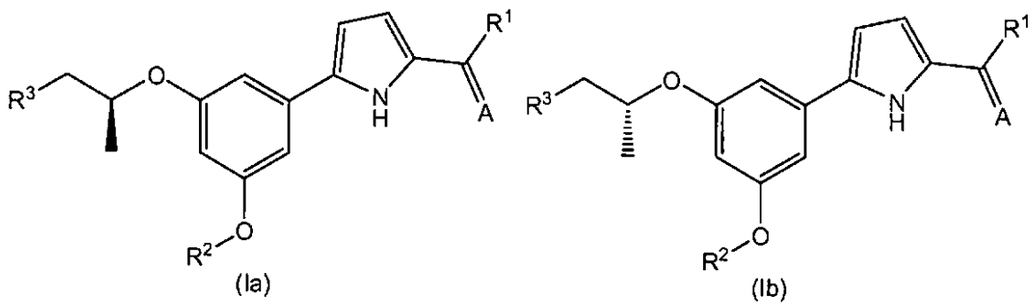
El compuesto representado por la fórmula general (I) o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de la presente invención comprende todos sus isómeros (tales como isómeros ceto-enol, diasterómeros, isómeros ópticos, rotámeros, etc.).

El compuesto representado por la fórmula general (I) o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de la presente invención tienen varios isómeros porque existen átomos de carbono asimétricos en la molécula. Todos estos isómeros y sus mezclas de la presente invención son representados por una sola fórmula, específicamente la fórmula general (I). Por consiguiente, la presente invención incluye todos estos isómeros y las mezclas de estos isómeros en relaciones arbitrarias.

Los estereoisómeros anteriormente mencionados se pueden obtener sintetizando el compuesto de la presente invención usando como materia prima un compuesto estereoespecífico, o usando una síntesis asimétrica o técnica de inducción asimétrica, o si se desea aislando el compuesto sintetizado de la presente invención por medio de un método común de resolución o separación óptica.

El compuesto representado por la fórmula general (Ia) o su sal

farmacológicamente aceptable de la presente invención se prefieren más que un compuesto representado por la fórmula general (Ib) o su sal farmacológicamente aceptable de la presente invención.



Una "sal farmacológicamente aceptable" se refiere a una sal libre de toxicidad prominente y que se puede usar como agente farmacéutico. El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención se pueden convertir en una sal haciéndolo reaccionar con un ácido cuando el compuesto tiene un grupo básico como un grupo amino, o haciéndolo reaccionar con una base cuando tiene un grupo ácido como un grupo carboxilo.

Ejemplos de las sales basadas en un grupo básico incluyen las sales de los ácidos halogenhídricos tales como fluorhidratos, clorhidratos, bromhidratos o yodhidratos, sales de ácidos inorgánicos, tales como nitratos, percloratos, sulfatos o fosfatos; alquilsulfonatos de C_1-C_6 como metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos o etanosulfonatos, arilsulfonatos como bencenosulfonatos o p-toluenosulfonatos; sales de ácidos orgánicos tales como acetatos, malatos, fumaratos, succinatos, citratos, ascorbatos, tartratos, oxalatos o maleatos; y sales de aminoácidos tales como las sales de

glicina, lisina, arginina, ornitina, ácido glutámico y ácido aspártico.

Por otra parte, ejemplos de sales basadas en grupos ácidos incluyen sales de metal, tales como las sales de sodio, potasio o litio, las sales de metal alcalino, tales como las sales de calcio o magnesio, las sales de metal, tales como las sales de aluminio o hierro; las sales de amina, inorgánicas tales como las sales de amonio, u orgánicas tales como las sales de t-octilamina, dibencilamina, morfolina, glucosamina, ésteres alquílicos de fenilglicina, etilendiamina, N-metilglucamina, guanidina, dietilamina, trietilamina, diciclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, procaína, dietanolamina, N-bencilfenetilamina, piperazina, tetrametilamonio o tris(hidroximetil)aminometano; y las sales de aminoácidos, tales como las sales de glicina, lisina, arginina, ornitina, ácido glutámico y ácido aspártico.

El compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de la presente invención se pueden convertir en hidratos incorporando moléculas de agua al dejarse en la atmósfera o por recristalización, y tales hidratos también están incluidos en las sales de la presente invención.

El compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de la presente invención se pueden convertir en solvatos absorbiendo otro tipo de disolvente, y tales solvatos también están incluidos en las sales de la presente invención.

En la presente invención, el "síndrome metabólico" se refiere a un estado patológico basado en la resistencia a la insulina, por el cual el

riesgo de enfermedad de la arteria coronaria aumenta considerablemente debido a la acumulación de múltiples factores de riesgo para los vasos coronarios (que incluyen enfermedades del estilo de vida como hiperlipemia, diabetes, obesidad e hipertensión) (*Diabetes, Obesity and Metabolism*, 9, 2007, 246-258; *Journal of the American Medical Association*, 285, 2486-2497 (2001); *Diabet. Med.*, 15, 539-553 (1998)).

Efecto de la invención

El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, tiene una actividad activadora de GK superior y es útil como agente farmacéutico para la prevención o tratamiento de una enfermedad seleccionada del conjunto que consiste en diabetes, deterioro de tolerancia a la glucosa, diabetes gestacional, complicaciones crónicas de la diabetes (que incluyen neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética y macroangiopatía diabética), y síndrome metabólico, en animales de sangre caliente (preferiblemente en mamíferos, incluyendo humanos). Además, el compuesto novedoso representado por la fórmula general (I) provisto por la presente invención, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, tiene una actividad activadora de GK superior y es útil como ingrediente activo de una composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de las enfermedades anteriormente mencionadas en animales de sangre caliente. Los ejemplos preferidos de enfermedades incluyen diabetes y deterioro de

tolerancia a la glucosa. El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, se puede usar preferiblemente como una composición farmacéutica para el tratamiento de las enfermedades anteriormente mencionadas.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención se puede producir de acuerdo con los métodos A-L que se describen más abajo.

No hay limitaciones particulares sobre el disolvente utilizado en las reacciones de cada paso de los siguientes métodos A-L, siempre que disuelva hasta cierto grado la materia prima inicial sin perjudicar la reacción; el disolvente se selecciona, por ejemplo, del conjunto de disolventes indicado más abajo. El conjunto de disolventes está compuesto de hidrocarburos tales como pentano, hexano, octano, éter de petróleo, ligroína o ciclohexano; amidas como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidinona o hexametilfosfato triamida; éteres como éter dietílico, éter . diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dimetílico de dietilenglicol; alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, i-propanol, n-butanol, 2-butanol, 2-metil-1-propanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerina, octanol, ciclohexanol o metil celosolve; sulfóxidos como sulfóxido de dimetilo; sulfonas como

sulfolano; nitrilos como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo o isobutironitrilo; ésteres como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo o carbonato de dietilo; cetonas como acetona, metil-etil-cetona, 4-metil-2-pentanona, metil-isobutil-cetona, isoforona o ciclohexanona; compuestos nitro como nitroetano o nitrobenceno; hidrocarburos halogenados como diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, diclorobenceno, cloroformo o tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno o xileno; ácidos carboxílicos como ácido acético, pacido fórmico, ácido propiónico, ácido butírico o ácido trifluoroacético; aminas como N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, diciclohexilamina, N-metilpiperidina, piridina, 2,6-lutidina, 4-pirrolidinopiridina, picolina, 4-dimetilaminopiridina, 2,6-di(t-butil)-4-metilpiridina, quinolina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]-5-noneno (DBN), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabiciclo[5.4.0]-7-undeceno (DBU) o piperidina; agua; y disolventes combinados de los mismos.

Ejemplos de bases usadas en las reacciones de cada paso de los métodos A-L siguientes incluyen bases inorgánicas tales como carbonatos de metal alcalino como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de litio o carbonato de cesio; carbonatos ácidos de metal alcalino tales como carbonato ácido de sodio, carbonato ácido de potasio o carbonato ácido de litio; acetatos de metal alcalino como acetato de sodio, acetato de potasio, acetato de litio o acetato de cesio; hidruros de metal alcalino como hidruro de litio, hidruro de sodio o hidruro de potasio; hidróxidos de metal alcalino como

hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario o hidróxido de litio; y fluoruros de metal alcalino como fluoruro de sodio o fluoruro de potasio; alcóxidos de metal alcalino como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, t-butóxido de potasio o metóxido de litio; trialquil-silóxidos de metal alcalino como trimetilsilóxido de sodio, trimetilsilóxido de potasio o trimetilsilóxido de litio; mercaptanos de metal alcalino como tiometóxido de sodio o tioetóxido de sodio; bases orgánicas tales como N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, N,N-diisopropiletilamina, diciclohexilamina, N-metilpiperidina, piridina, 2,6-lutidina, 4-pirrolidinopiridina, picolina, 4-dimetilaminopiridina, 2,6-di(t-butil)-4-metilpiridina, quinolina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]-5-noneno (DBN), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO) o 1,8-diazabiciclo[5.4.0]-7-undeceno (DBU); bases organometálicas como n-butil-litio, diisopropilamida de litio o bis(trimetilsilil)amida de litio; y aminoácidos como prolina.

Ejemplos de los agentes de condensación usados en las reacciones de cada paso de los métodos A-L siguientes incluyen hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (T3P), diciclohexilcarbodiimida (DCCD), clorhidrato de 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida (WSCI·HCl), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDAC), cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-

metilmorfolinio n-hidratado (DMT-MM), cloroformiato de isobutilo (IBCF), 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (CDI), cianofosfonato de dietilo (DEPC), fosforazidato de difenilo (DPPA), N-hidroxisuccinimida, N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboxiimida y disulfuro de dipiridilo, y estos se pueden usar en presencia de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o 1-hidroxibenzotriazol monohidratado conforme sea necesario.

Ejemplos de los agentes de desmetilación usados en las reacciones de cada paso de los métodos A-L siguientes incluyen tiometóxido de sodio, tioetóxido de sodio, tiofenóxido de sodio, yodotrimetilsilano, cloruro de aluminio, bromuro de aluminio, tribromuro de boro, triyoduro de boro, yoduro de metilmagnesio y bromuro de hidrógeno.

Ejemplos de los catalizadores de paladio usados en las reacciones de cada paso de los métodos A-L siguientes incluyen catalizadores de paladio de valencia cero o catalizadores de paladio divalentes, tales como tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0), paladio-carbón activado, acetato de paladio (II), trifluoroacetato de paladio (II), negro de paladio, bromuro de paladio (II), cloruro de paladio (II), yoduro de paladio (II), cianuro de paladio (II), nitrato de paladio (II), óxido de paladio (II), sulfato de paladio (II), diclorobis(acetonitrilo)paladio (II), diclorobis(benzonitrilo)paladio (II), dicloro(1,5-ciclooctadieno)paladio (II), acetilacetona de paladio (II), sulfuro de paladio (II), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0), tetrafluoroborato de tetrakis(acetonitrilo)paladio (II), y dímeros de cloruro de arilo-paladio.

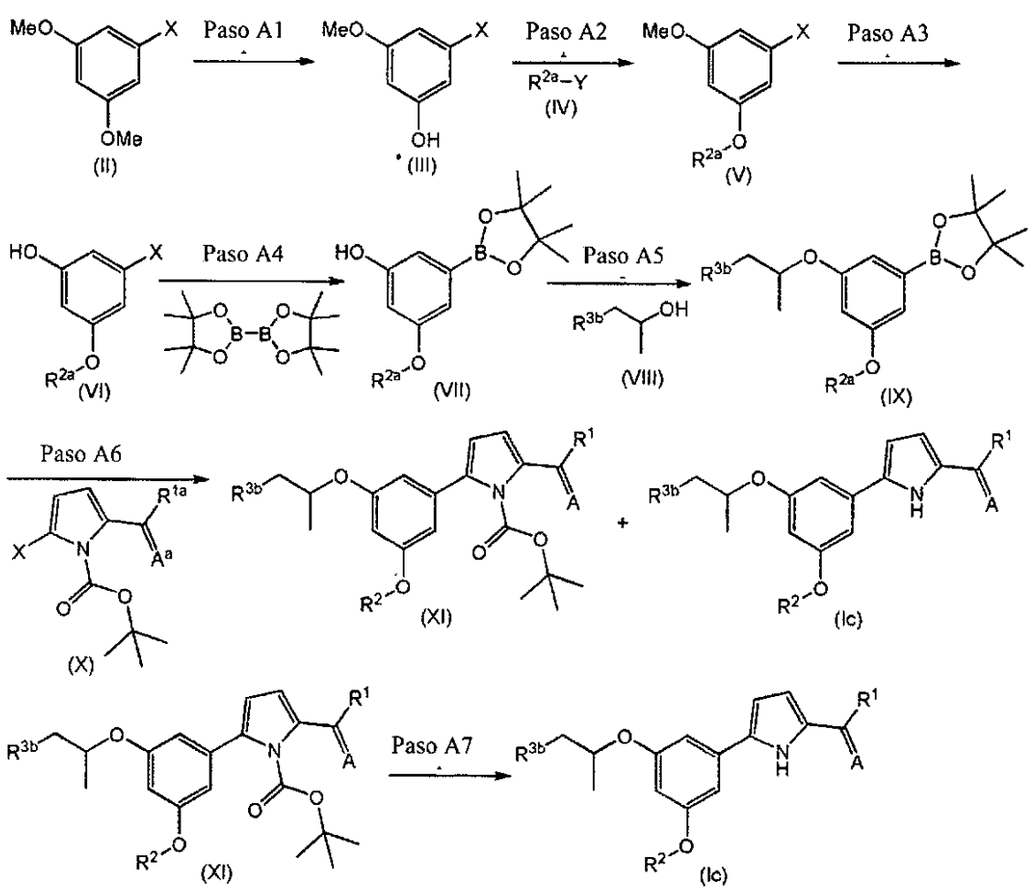
Las temperaturas de reacción de las reacciones de cada paso de los métodos A-L siguientes varían dependiendo del disolvente, la materia prima inicial, los reactivos, etcétera, mientras que los tiempos de reacción varían dependiendo del disolvente, la materia prima inicial, los reactivos, la temperatura de reacción, etcétera.

En las reacciones de cada paso de los métodos A-L siguientes, cada compuesto deseado se recoge de la mezcla de reacción de acuerdo con los métodos convencionales después de que termina la reacción. El compuesto deseado se obtiene, por ejemplo, de la siguiente manera. La mezcla de reacción se neutraliza adecuadamente, y si hay materia insoluble se quita por filtración. Después se le agrega agua y un disolvente orgánico inmiscible, tal como acetato de etilo, y la capa orgánica que contiene el compuesto deseado se separa. La capa orgánica se lava con agua o similar y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, sulfato de sodio anhidro, bicarbonato de sodio anhidro o similares, y se filtra. Después se evapora el disolvente. El compuesto resultante deseado se puede aislar y purificar, si es necesario, combinando adecuadamente los métodos usuales, por ejemplo, métodos usados convenientemente para el aislamiento y purificación de compuestos orgánicos, tales como recristalización y reprecipitación, y eluyendo con un eluente adecuado por aplicación de cromatografía. El compuesto deseado insoluble en un disolvente se puede purificar lavando el producto crudo sólido resultante con un disolvente. El compuesto deseado en cada paso también se puede usar como tal para la siguiente reacción sin

purificar.

El método A es un método para producir un compuesto representado por la fórmula general (Ic) en donde R^3 es un grupo alcoxi de C_1-C_6, entre los compuestos representados por la fórmula general (I).

METODO A



En la presente invención, A, R^1 y R^2 son como se define arriba, R^{3b} representa un grupo alcoxi de C_1-C_6, X representa un átomo de halógeno

(preferiblemente un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, de preferencia un átomo de bromo), Y representa un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfoniloxi de C_1-C_6, un grupo alcoxisulfoniloxi de C_1-C_6 o un grupo arilsulfoniloxi de C_6-C_{10} (preferiblemente un átomo de halógeno, de preferencia un átomo de flúor o un átomo de cloro, muy de preferencia un átomo de flúor), y A^a, R^{1a} y R^{2a} son grupos en donde un grupo amino, un grupo hidroxi o un grupo carboxilo contenidos como sustituyentes en los grupos A, R^1 y R^2, son un grupo amino, un grupo hidroxi o un grupo carboxilo opcionalmente protegidos, o representan los mismos grupos definidos para los grupos A, R^1 y R^2.

Paso A1

Este paso es para producir un compuesto representado por la fórmula general (III).

Este paso se efectúa haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (II) con un agente de desmetilación en un disolvente.

El compuesto representado por la fórmula general (II) usado en este paso es un compuesto conocido, o se produce fácilmente de acuerdo con un método conocido o un método similar al mismo usando como materia prima inicial un compuesto conocido.

El disolvente usado en este paso es preferiblemente una amida, de preferencia N-metil-2-pirrolidona.

El agente de desmetilación usado en este paso es

preferiblemente tiometóxido de sodio.

La temperatura de reacción en este paso normalmente es de 50 °C a 140°C, de preferencia de 80 °C a 120°C.

El tiempo de reacción en este paso normalmente es de 0.5 horas a 12 horas, de preferencia de 1 hora a 5 horas.

Paso A2

Este paso es para producir un compuesto representado por la fórmula general (V).

Este paso se efectúa haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (III) con un compuesto representado por la fórmula general (IV) en un disolvente y en presencia de una base.

El compuesto representado por la fórmula (IV) usado en este paso es un compuesto conocido, o se produce fácilmente de acuerdo con un método conocido o un método similar al mismo usando como materia prima inicial un compuesto conocido.

El disolvente usado en este paso es preferiblemente una amida, de preferencia N,N-dimetilformamida.

La base usada en este paso es preferiblemente un carbonato de metal alcalino, de preferencia carbonato de potasio.

La temperatura de reacción en este paso normalmente es de 50 °C a 140°C, de preferencia de 80 °C a 120°C.

El tiempo de reacción en este paso normalmente es de 12 horas a 72 horas, de preferencia de 24 horas a 48 horas.

Paso A3

Este paso es para producir un compuesto representado por la fórmula general (VI).

Este paso se efectúa haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (V) con un agente de desmetilación en un disolvente.

El disolvente usado en este paso es preferiblemente un hidrocarburo halogenado, de preferencia diclorometano.

El agente de desmetilación usado en este paso es preferiblemente tribromuro de boro.

La temperatura de reacción en este paso normalmente es de -100 °C a 40°C, de preferencia de -78 °C a 25°C.

El tiempo de reacción en este paso normalmente es de 1 hora a 72 horas, de preferencia de 12 horas a 36 horas.

Paso A4

Este paso es para producir un compuesto representado por la fórmula general (VII).

Este paso se efectúa haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (VI) con bis(pinacolato)diboro en un disolvente, en presencia de un catalizador de paladio y una base inorgánica.

El disolvente usado en este paso es preferiblemente una amida, de preferencia N,N-dimetilformamida.

El catalizador de paladio usado en este paso es preferiblemente

un catalizador de paladio divalente, de preferencia complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-paladio (II)-diclorometano.

La base inorgánica usada en este paso es preferiblemente un acetato de metal alcalino, de preferencia acetato de potasio.

La temperatura de reacción en este paso normalmente es de 50 °C a 130 °C, de preferencia de 70 °C a 110 °C.

El tiempo de reacción en este paso normalmente es de 1 hora a 24 horas, de preferencia de 2 horas a 10 horas.

Paso A5

Este paso es para producir un compuesto representado por la fórmula general (IX).

Este paso se efectúa haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (VII) con un compuesto representado por la fórmula general (VIII) en un disolvente, en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo.

El compuesto representado por la fórmula (VIII) usado en este paso y sus isómeros ópticos son compuestos conocidos, o se producen fácilmente de acuerdo con los métodos conocidos o similares usando como materia prima inicial un compuesto conocido.

El disolvente usado en este paso es preferiblemente un éter, de preferencia tetrahidrofurano.

La temperatura de reacción en este paso normalmente es de -20 °C a 40 °C, de preferencia de 0 °C a 25 °C.

El tiempo de reacción en este paso normalmente es de 0.5 horas a 72 horas, de preferencia de 1 hora a 36 horas.

Paso A6

Este paso es para producir un compuesto representado por la fórmula general (XI) y un compuesto representado por la fórmula general (Ic).

Este paso se efectúa haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (IX) con un compuesto representado por la fórmula general (X) en un disolvente, en presencia de un catalizador de paladio y una base inorgánica, seguido por la eliminación del grupo protector del grupo amino, hidroxi o carboxilo en A^a, R^{1a} y R^{2a} según se requiera.

El disolvente usado en este paso es preferiblemente un éter, un hidrocarburo aromático, un alcohol, agua, o un disolvente combinado de los mismos, de preferencia dioxano, tolueno, etanol, agua o un disolvente combinado de los mismos, muy de preferencia un disolvente combinado de dioxano y agua o un disolvente combinado de tolueno, etanol y agua.

El catalizador de paladio usado en este paso es preferiblemente un catalizador de paladio divalente, de preferencia complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano.

La base inorgánica usada en este paso es preferiblemente un carbonato de metal alcalino, de preferencia carbonato de potasio.

La temperatura de reacción en este paso normalmente es de 25 °C a 100 °C, de preferencia de 40 °C a 70 °C.

El tiempo de reacción en este paso normalmente es de 0.5 horas

a 12 horas, de preferencia de 1 hora a 5 horas.

Paso A7

Este paso es para producir un compuesto representado por la fórmula general (Ic).

Este paso se efectúa haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (XI) con un ácido en un disolvente.

El disolvente usado en este paso es preferiblemente un hidrocarburo halogenado, de preferencia diclorometano.

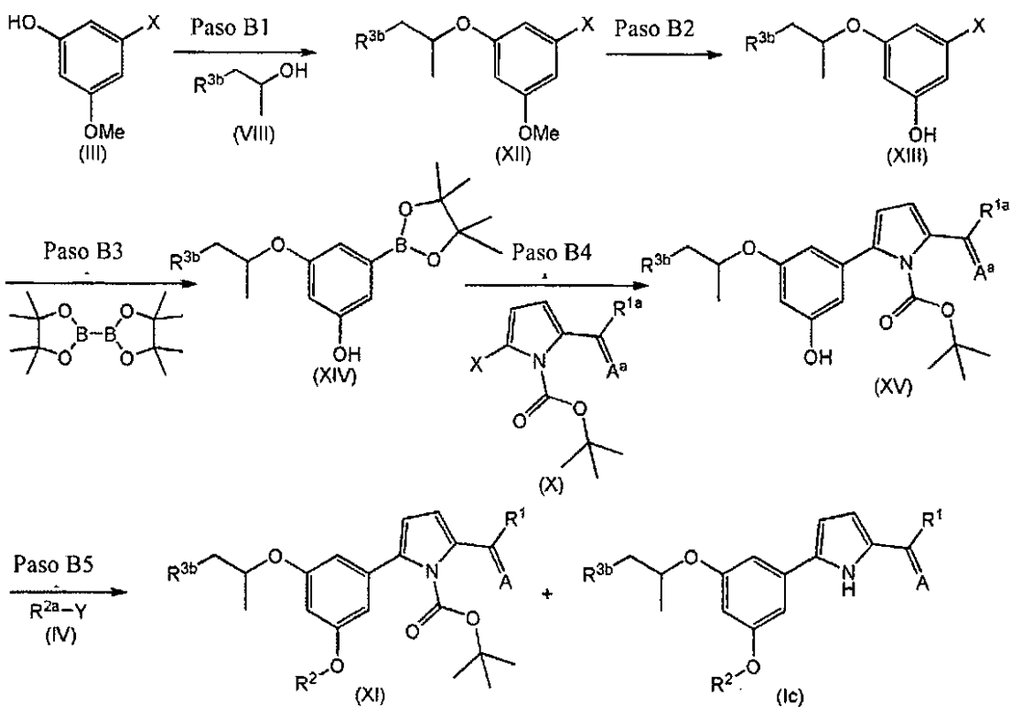
El ácido usado en este paso es, por ejemplo, un halogenuro de hidrógeno como cloruro de hidrógeno gaseoso o bromuro de hidrógeno gaseoso; un ácido mineral como ácido sulfúrico, sulfato de metilo, ácido bromhídrico o ácido clorhídrico; un ácido sulfónico orgánico como ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, p-toluenosulfonato de piridinio (PPTS), ácido alcanforsulfónico o ácido trifluorometanosulfónico; un ácido carboxílico como ácido acético, ácido fórmico o ácido trifluoroacético; un ácido de Lewis como cloruro de aluminio, cloruro de zinc, yoduro de zinc, tetracloruro de estaño, tricloruro de titanio, trifluoruro de boro, tribromuro de boro; o una resina ácido de intercambio iónico; preferiblemente un ácido carboxílico, de preferencia ácido trifluoroacético.

La temperatura de reacción en este paso normalmente es de -20 °C a 60 °C, de preferencia de 0 °C a 40 °C.

El tiempo de reacción en este paso normalmente es de 0.1 horas a 5 horas, de preferencia de 0.5 horas a 3 horas.

El método B es para producir un compuesto representado por la fórmula general (Ic) en donde R^3 es un grupo alcoxi de C_1-C_6, entre los compuestos representados por la fórmula general (I).

METODO B



En la presente invención, A, R^1, R^2, R^{3b}, A^a, R^{1a}, R^{2a}, X y Y son como se define arriba.

Paso B1

Este paso es para producir un compuesto representado por la fórmula general (XII).

Este paso se efectúa haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (III) obtenido en el paso A1 del método A

anteriormente mencionado con un compuesto representado por la fórmula general (VIII), en un disolvente y en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo.

El disolvente usado en este paso es preferiblemente un hidrocarburo aromático, de preferencia tolueno.

La temperatura de reacción en este paso normalmente es de -20 °C a 40 °C, de preferencia de 0 °C a 25 °C.

El tiempo de reacción en este paso normalmente es de 0.1 horas a 72 horas, de preferencia de 0.5 horas a 36 horas.

Paso B2

Este paso es para producir un compuesto representado por la fórmula general (XIII).

Este paso se efectúa igual que el paso A1 del método A anteriormente mencionado haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (XII) con un agente de desmetilación.

Paso B3

Este paso es para producir un compuesto representado por la fórmula general (XIV).

Este paso se efectúa igual que el paso A4 del método A anteriormente mencionado haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (XIII) con bis(pinacolato)diboro en un disolvente, en presencia de un catalizador de paladio y una base inorgánica.

Paso B4

Este paso es para producir un compuesto representado por la fórmula general (XV).

Este se efectúa igual que el paso A6 del método A anteriormente mencionado haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (XIV) con un compuesto representado por la fórmula general (X) en un disolvente, en presencia de un catalizador de paladio y una base inorgánica.

Paso B5

Este paso es para producir un compuesto representado por la fórmula general (XI) y un compuesto representado por la fórmula general (Ic).

Este paso se efectúa haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (XV) con un compuesto representado por la fórmula general (IV) en un disolvente, en presencia de una base, seguido por eliminación del grupo protector del grupo amino, hidroxi o carboxilo en A^a, R^{1a} y R^{2a} según sea necesario.

El disolvente usado en este paso es preferiblemente un sulfóxido o una amida, de preferencia sulfóxido de dimetilo o N,N-dimetilformamida.

La base usada en este paso es preferiblemente un hidruro de metal alcalino o un carbonato de metal alcalino, de preferencia hidruro de sodio o carbonato de potasio.

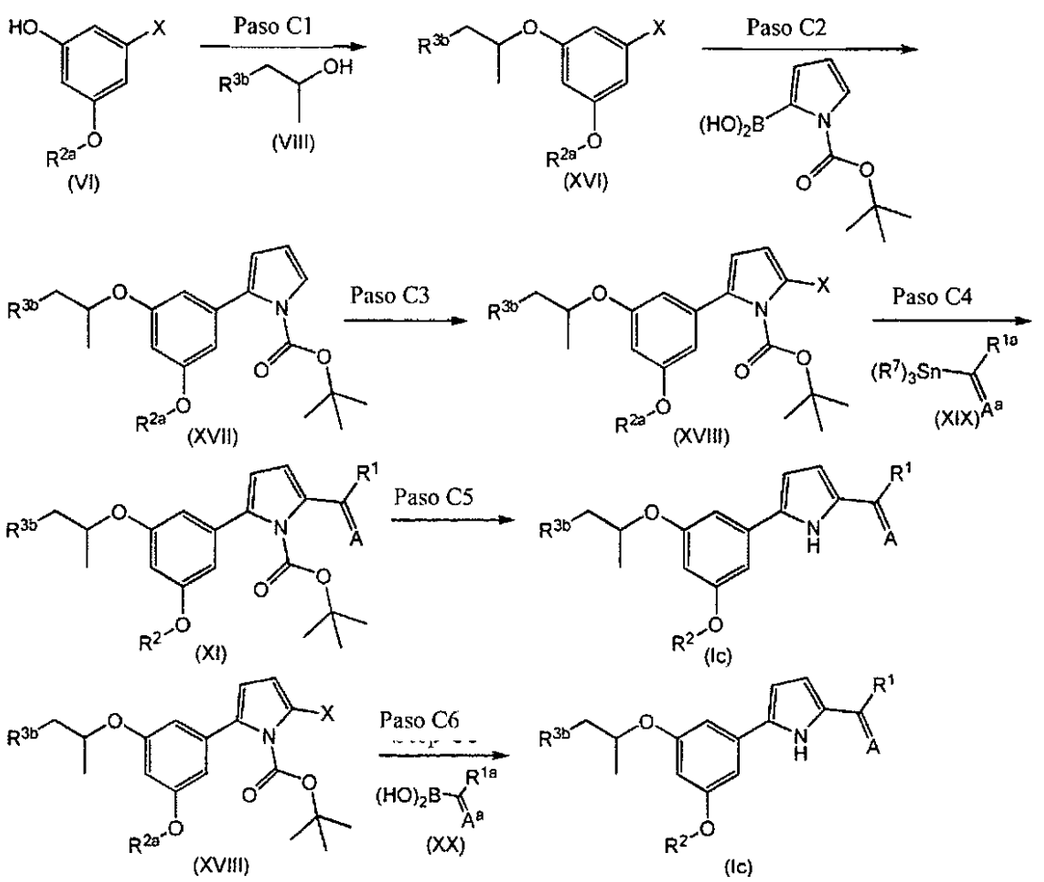
La temperatura de reacción en este paso normalmente es de 50 °C a 140°C, de preferencia de 80 °C a 120°C.

El tiempo de reacción en este paso normalmente es de 1 hora a

72 horas, de preferencia de 3 horas a 36 horas.

El método C es para producir un compuesto representado por la fórmula general (Ic) en donde R^3 es un grupo alcoxi de C_1-C_6, entre los compuestos representados por la fórmula general (I).

METODO C



En la presente invención, A, R^1, R^2, R^{3b}, A^a, R^{1a}, R^{2a} y X son como se define arriba, y R^7 representa un grupo alquilo de C_1-C_6 (preferiblemente un grupo n-butilo).

Paso C1

Este paso es para producir un compuesto representado por la fórmula general (XVI).

Este paso se efectúa igual que el paso B1 del método B anteriormente mencionado haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (VI), obtenido en el paso A3 del método A anteriormente mencionado, con un compuesto representado por la fórmula general (VIII), en un disolvente y en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo.

Paso C2

Este paso es para producir un compuesto representado por la fórmula general (XVII).

Este paso se efectúa haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (XVI) con ácido 1-(t-butoxicarbonil)pirrol-2-borónico en un disolvente, en presencia de un catalizador de paladio, trifenilfosfina y una base inorgánica.

El disolvente usado en este paso es preferiblemente un éter, agua o un disolvente combinado de los mismos, de preferencia dimetoxietano, agua o un disolvente combinado de los mismos, muy de preferencia un disolvente combinado de dimetoxietano y agua.

El catalizador de paladio usado en este paso es preferiblemente un catalizador de paladio divalente, de preferencia acetato de paladio (II).

La base usada en este paso es preferiblemente un carbonato de

metal alcalino, de preferencia carbonato de potasio.

La temperatura de reacción en este paso normalmente es de 40 °C a 100°C, de preferencia de 60 °C a 90°C.

El tiempo de reacción en este paso normalmente es de 1 hora a 72 horas, de preferencia de 3 horas a 24 horas.

Paso C3

Este paso es para producir un compuesto representado por la fórmula general (XVIII).

Este paso se efectúa haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (XVII) con un agente de halogenación en un disolvente.

El disolvente usado en este paso es preferiblemente un éter o un disolvente combinado de un éter y un alcohol, de preferencia tetrahidrofurano o un disolvente combinado de tetrahidrofurano y metanol.

El agente de halogenación usado en este paso es, por ejemplo, un ácido inorgánico como ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno; una molécula de halógeno como cloro, bromo o yodo; o una succinimida como N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida o N-yodosuccinimida; preferiblemente una succinimida, de preferencia N-bromosuccinimida.

La temperatura de reacción en este paso normalmente es de -20 °C a 40°C, de preferencia de 0 °C a 25°C.

El tiempo de reacción en este paso normalmente es de 0.5 horas

a 24 horas, de preferencia de 1 hora a 12 horas.

Paso C4

Este paso es para producir un compuesto representado por la fórmula general (XI).

Este paso se efectúa haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (XVIII) con un compuesto representado por la fórmula general (XIX) en un disolvente, en presencia de un catalizador de paladio, seguido por la eliminación del grupo protector del grupo amino, hidroxi o carboxilo en A^a, R^{1a} y R^{2a}, conforme sea necesario.

El compuesto representado por la fórmula general (XIX) usado en este paso es un compuesto conocido, o se produce fácilmente de acuerdo con un método conocido o un método similar al mismo usando como materia prima inicial un compuesto conocido.

El disolvente usado en este paso es preferiblemente un hidrocarburo aromático, de preferencia tolueno.

El catalizador de paladio usado en este paso es preferiblemente un catalizador de paladio de valencia cero, de preferencia tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0).

La temperatura de reacción en este paso normalmente es de 90 °C a 130°C, de preferencia de 100 °C a 120°C.

El tiempo de reacción en este paso normalmente es de 1 hora a 72 horas, de preferencia de 3 horas a 24 horas.

Paso C5

Este paso es para producir un compuesto representado por la fórmula general (Ic).

Este paso se efectúa igual que el paso A7 del método A anteriormente mencionado haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (XI) con un ácido.

Paso C6

Este paso es para producir un compuesto representado por la fórmula general (Ic).

Este paso se efectúa haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (XVIII) con un compuesto representado por la fórmula general (XX) en un disolvente, en presencia de un catalizador de paladio y una base inorgánica, seguido por la eliminación del grupo protector del grupo amino, hidroxi o carboxilo en A^a, R^{1a} y R^{2a}, conforme sea necesario.

El compuesto representado por la fórmula general (XX) usado en este paso es un compuesto conocido, o se produce fácilmente de acuerdo con un método conocido o un método similar al mismo usando como materia prima inicial un compuesto conocido.

El disolvente usado en este paso es preferiblemente un éter, agua, o un disolvente combinado de los mismos, de preferencia dimetoxietano, agua o un disolvente combinado de los mismos, muy de preferencia un disolvente combinado de dimetoxietano y agua.

El catalizador de paladio usado en este paso es preferiblemente un catalizador de paladio divalente, de preferencia complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano.

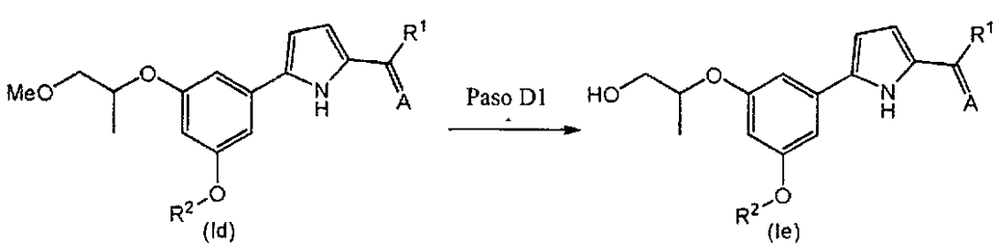
La base inorgánica usada en este paso es preferiblemente un carbonato de metal alcalino, de preferencia carbonato de potasio.

La temperatura de reacción en este paso normalmente es de 60 °C a 120°C, de preferencia de 80 °C a 100°C.

El tiempo de reacción en este paso normalmente es de 1 hora a 480 horas, de preferencia de 12 horas a 240 horas.

El método D es para producir un compuesto representado por la fórmula general (Ie) en donde R^3 es un grupo hidroxi, entre los compuestos representados por la fórmula general (I).

METODO D



En la presente invención, A, R^1 y R^2 son como se define arriba.

Paso D1

Este paso es para producir un compuesto representado por la fórmula general (Ie).

Este paso se efectúa haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (Id) en donde R^{3b} es un grupo metoxi entre los compuestos representados por la fórmula general (Ic), obtenido en el paso A6 del método A anteriormente mencionado, el paso A7 del método A anteriormente mencionado, el paso B5 del método B anteriormente mencionado, el paso C5 del método C anteriormente mencionado, y el paso C6 del método C anteriormente mencionado, con un agente de desmetilación, en un disolvente.

El disolvente usado en este paso es preferiblemente un hidrocarburo halogenado, de preferencia diclorometano.

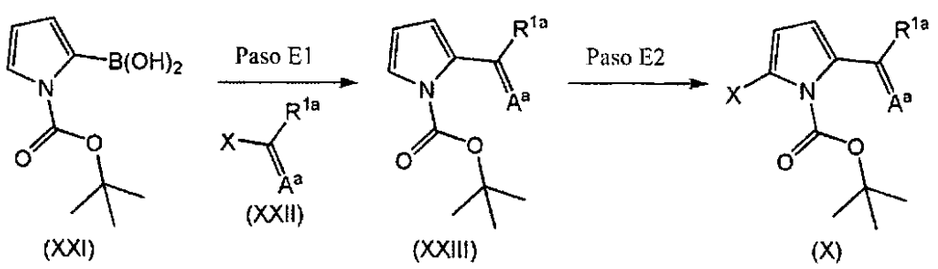
El agente de desmetilación usado en este paso es preferiblemente yodotrimetilsilano o tribromuro de boro, de preferencia tribromuro de boro.

La temperatura de reacción en este paso normalmente es de -100 °C a 40°C, de preferencia de -78 °C a 25°C.

El tiempo de reacción en este paso normalmente es de 0.05 horas a 12 horas, de preferencia de 0.1 horas a 3 horas.

El método E es para producir un compuesto representado por la fórmula general (X), usado en el paso A6 del método A anteriormente mencionado y en el paso B4 del método B anteriormente mencionado.

METODO E



En la presente invención, A^a, R^{1a} y X son como se define arriba.

Paso E1

Este paso es para producir un compuesto representado por la fórmula general (XXIII).

Este paso se efectúa igual que el paso C2 del método C anteriormente mencionado haciendo reaccionar ácido 1-(t-butoxicarbonil)pirrol-2-borónico (XXI) con un compuesto representado por la fórmula general (XXII) en un disolvente, en presencia de un catalizador de paladio, trifenilfosfina y una base inorgánica.

El ácido 1-(t-butoxicarbonil)pirrol-2-borónico (XXI) usado en este paso se produce fácilmente de acuerdo con un método conocido o similar al mismo usando como materia prima inicial un compuesto conocido.

El compuesto representado por la fórmula general (XXII) usado en este paso es un compuesto conocido, o se produce fácilmente de acuerdo con un método conocido o un método similar al mismo usando como materia prima inicial un compuesto conocido.

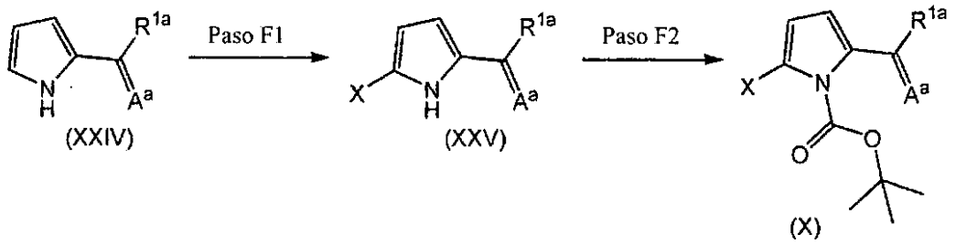
Paso E2

Este paso es para producir un compuesto representado por la fórmula general (X).

Este paso se efectúa igual que el paso C3 del método C anteriormente mencionado haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (XXIII) con un agente de halogenación en un disolvente.

El método F es para producir un compuesto representado por la fórmula general (X), usado en el paso A6 del método A anteriormente mencionado y en el paso B4 del método B anteriormente mencionado.

METODO F



En la presente invención, A^a, R^{1a} y X son como se define arriba.

Paso F1

Este paso es para producir un compuesto representado por la fórmula general (XXV).

Este paso se efectúa igual que el paso C3 del método C haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (XXIV) con un agente de halogenación en un disolvente.

El compuesto representado por la fórmula general (XXIV) usado

en este paso es un compuesto conocido, o se produce fácilmente de acuerdo con un método conocido o un método similar al mismo usando como materia prima inicial un compuesto conocido.

Paso F2

Este paso es para producir un compuesto representado por la fórmula general (X).

Este paso se efectúa haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (XXV) con dicarbonato de di-t-butilo, en un disolvente y en presencia de una base.

El disolvente usado en este paso es preferiblemente un hidrocarburo halogenado, de preferencia diclorometano.

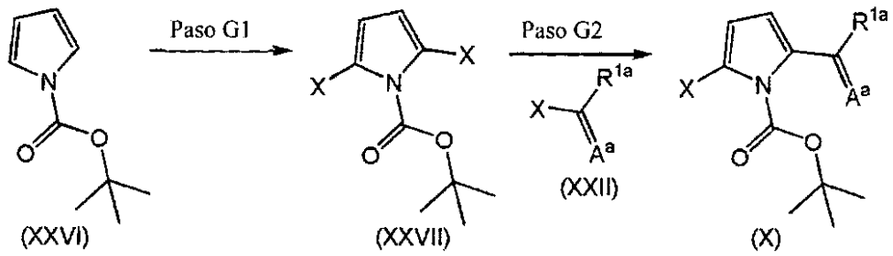
La base usada en este paso es preferiblemente una base orgánica, de preferencia trietilamina, 4-dimetilaminopiridina, o una base combinada de las mismas, de preferencia una base combinada de trietilamina y 4-dimetilaminopiridina.

La temperatura de reacción en este paso normalmente es de -20 °C a 40°C, de preferencia de 0 °C a 25°C.

El tiempo de reacción en este paso normalmente es de 0.1 horas a 12 horas, de preferencia de 0.5 horas a 3 horas.

El método G es para producir un compuesto representado por la fórmula general (X), usado en el paso A6 del método A anteriormente mencionado y en el paso B4 del método B anteriormente mencionado.

METODO G



En la presente invención, A^a, R^{1a} y X son como se define arriba.

Paso G1

Este paso es para producir un compuesto representado por la fórmula general (XXVII).

Este paso se efectúa igual que el paso C3 del método C haciendo reaccionar pirrol-1-carbonato de t-butilo (XXVI) con un agente de halogenación en un disolvente.

El pirrol-1-carbonato de t-butilo (XXVI) usado en este paso se produce fácilmente de acuerdo con un método conocido o similar al mismo usando como materia prima inicial un compuesto conocido.

Paso G2

Este paso es para producir un compuesto representado por la fórmula general (X).

Este paso se efectúa haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (XXVII) con un compuesto representado por la fórmula general (XXII) en un disolvente y en presencia de una base.

El disolvente usado en este paso es preferiblemente un éter, de

preferencia éter dietílico.

La base usada en este paso es preferiblemente una base organometálica, de preferencia n-butil-litio.

La temperatura de reacción en este paso normalmente es de -100 °C a 40°C, de preferencia de -78 °C a 25°C.

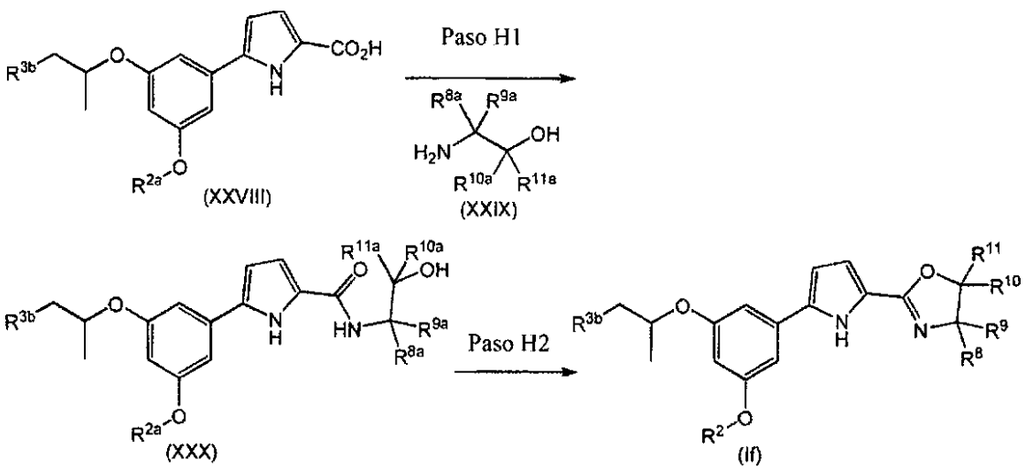
El tiempo de reacción en este paso normalmente es de 0.5 horas a 24 horas, de preferencia de 1 hora a 12 horas.

Un compuesto representado por la fórmula general (I), en donde A y R^1, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo heterocíclico que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes α, también se puede producir de acuerdo con un método que construye al último un anillo heterocíclico. Por ejemplo, los métodos H e I indican métodos en donde el grupo heterocíclico es un grupo 4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo, o un grupo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo. Otros grupos heterocíclicos también se producen fácilmente de acuerdo con métodos similares.

El método H es para producir un compuesto representado por la fórmula general (If), en donde el grupo heterocíclico formado por A y R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos, que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes α, es el grupo 4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes α, y

R^3 es un grupo alcoxi de C_1-C_6, entre los compuestos representados por la fórmula general (I).

METODO H



En la presente invención, R^2, R^{3b} y R^{2a} son como se define arriba, R^8, R^9, R^{10} y R^{11} representan un átomo de hidrógeno o un grupo que pertenece al conjunto de sustituyentes α, y R^{8a}, R^{9a}, R^{10a} y R^{11a} son grupos en donde un grupo amino, hidroxi o carboxilo, contenidos como sustituyentes en los grupos R^8, R^9, R^{10} y R^{11}, son un grupo amino, un grupo hidroxi o un grupo carboxilo opcionalmente protegidos, o representan los mismos grupos definidos para R^8, R^9, R^{10} y R^{11}.

Paso H1

Este paso es para producir un compuesto representado por la fórmula general (XXX).

Este paso se efectúa haciendo reaccionar un compuesto

representado por la fórmula general (XXVIII) con un compuesto representado por la fórmula general (XXIX), en un disolvente y en presencia de un agente de condensación y en presencia o ausencia de una base.

El compuesto representado por la fórmula general (XXIX) usado en este paso es un compuesto conocido, o se produce fácilmente de acuerdo con un método conocido o un método similar al mismo usando como materia prima inicial un compuesto conocido.

El disolvente usado en este paso es preferiblemente un alcohol, un hidrocarburo halogenado o una amida, de preferencia metanol, diclorometano o N,N-dimetilformamida.

El agente de condensación usado en este paso es preferiblemente DMT-MM, WSCI·HCl o HATU.

La base usada en este paso es preferiblemente una base orgánica, de preferencia N-metilmorfolina, 4-dimetilaminopiridina o N,N-diisopropiletilamina.

La temperatura de reacción en este paso normalmente es de -20 °C a 60°C, de preferencia de 0 °C a 30°C.

El tiempo de reacción en este paso normalmente es de 0.5 horas a 72 horas, de preferencia de 1 hora a 24 horas.

Paso H2

Este paso es para producir un compuesto representado por la fórmula general (If).

Este paso se efectúa haciendo reaccionar un compuesto

representado por la fórmula general (XXX) con una base y anhídrido del ácido metanosulfónico o trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre en un disolvente, seguido por la eliminación del grupo protector del grupo amino, hidroxi o carboxilo en R^{2a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a} y R^{11a}.

El disolvente usado en este paso es preferiblemente un éter, de preferencia tetrahidrofurano o dimetoxietano.

En caso de usar anhídrido del ácido metanosulfónico en este paso, la base usada es preferiblemente una base orgánica, de preferencia trietilamina. En caso de usar trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre, la base es preferiblemente un carbonato de metal alcalino, de preferencia carbonato de potasio.

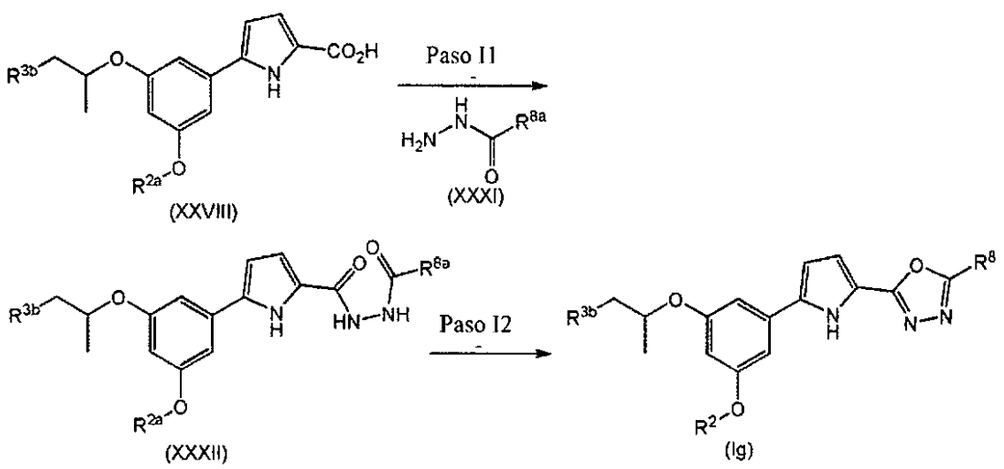
La temperatura de reacción en este paso normalmente es de -100 °C a 85°C, y en caso de usar anhídrido del ácido metanosulfónico, es preferiblemente de 10 °C a 60 °C. En caso de usar trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre, la temperatura de reacción es preferiblemente de -78 °C a 30 °C.

El tiempo de reacción en este paso normalmente es de 0.5 horas a 72 horas, de preferencia de 1 hora a 24 horas.

El método I es para producir un compuesto representado por la fórmula general (Ig), en donde el grupo heterocíclico formado por A y R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos, que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes α, es un grupo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo que puede estar sustituido con 1 grupo

seleccionado del conjunto de sustituyentes α, y R^3 es un grupo alcoxi de C_1-C_6, entre los compuestos representados por la fórmula general (I).

METODO I



En la presente invención, R^2, R^{3b}, R^8, R^{2a} y R^{8a} son como se define arriba.

Paso I1

Este paso es para producir un compuesto representado por la fórmula general (XXXII).

Este paso se efectúa igual que el paso H1 del método H anteriormente mencionado, haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (XXVIII) con un compuesto representado por la fórmula general (XXXI) en un disolvente, en presencia de un agente de condensación y en presencia o ausencia de una base.

El compuesto representado por la fórmula general (XXXI) usado

en este paso es un compuesto conocido, o se produce fácilmente de acuerdo con un método conocido o un método similar al mismo usando como materia prima inicial un compuesto conocido.

Paso I2

Este paso es para producir un compuesto representado por la fórmula general (Ig).

Este paso se efectúa haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (XXXII) con cloruro de p-toluenosulfonilo y una base en un disolvente, seguido por la eliminación del grupo protector del grupo amino, hidroxi o carboxilo en R^{2a} y R^{8a} conforme sea necesario.

El disolvente usado en este paso es preferiblemente un hidrocarburo halogenado, de preferencia diclorometano.

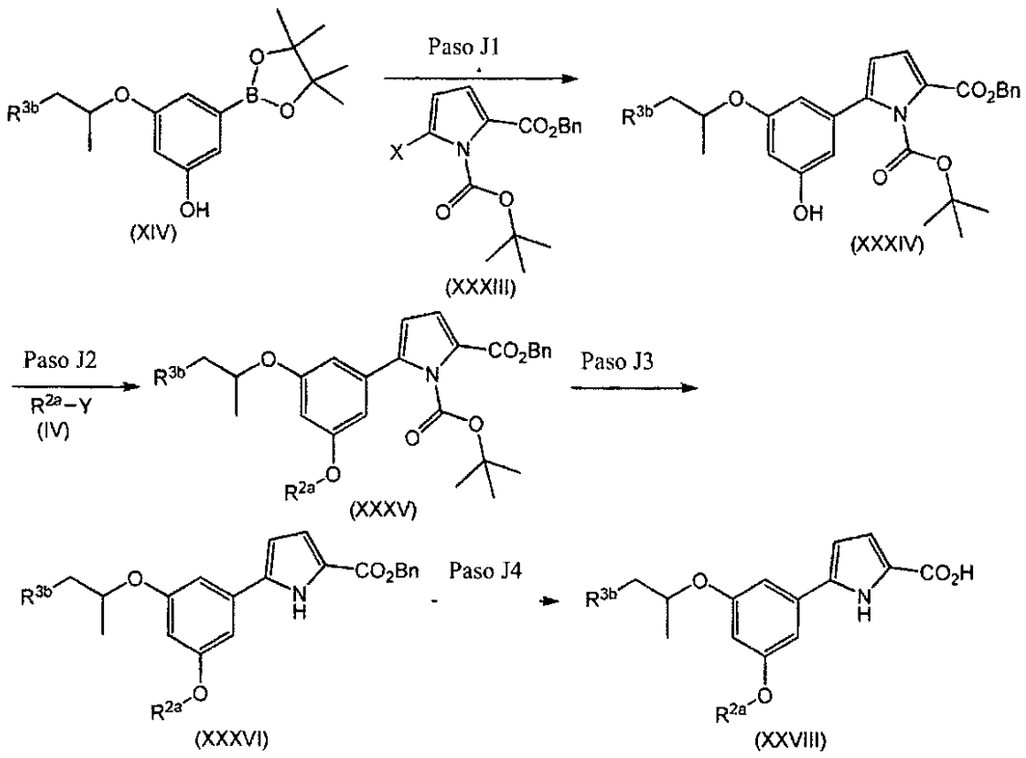
La base usada en este paso es preferiblemente una base orgánica, de preferencia trietilamina.

La temperatura de reacción en este paso normalmente es de -20 °C a 40°C, de preferencia de 0 °C a 30°C.

El tiempo de reacción en este paso normalmente es de 0.5 horas a 24 horas, de preferencia de 1 hora a 12 horas.

El método J es para producir un compuesto representado por la fórmula general (XXVIII), usado en el paso H1 del método H anteriormente mencionado, el paso I1 del método I anteriormente mencionado, y el paso L1 del método L anteriormente mencionado.

METODO J



En la presente invención, R^{2a}, R^{3b}, X y Y son como se define arriba.

Paso J1

Este paso es para producir un compuesto representado por la fórmula general (XXXIV).

Este paso se efectúa igual que el paso A6 del método A anteriormente mencionado, haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (XIV), obtenido en el paso B3 del método B anteriormente mencionado, con un compuesto representado por la fórmula general (XXXIII), en un disolvente y en presencia de un catalizador de paladio

y una base inorgánica.

Paso J2

Este paso es para producir un compuesto representado por la fórmula general (XXXV).

Este paso se efectúa haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (XXXIV) con un compuesto representado por la fórmula general (IV), en un disolvente y en presencia de una base.

El disolvente usado en este paso es preferiblemente una amida o un nitrilo, de preferencia N,N-dimetilformamida o acetonitrilo.

La base usada en este paso es preferiblemente un carbonato de metal alcalino, de preferencia carbonato de potasio.

La temperatura de reacción en este paso normalmente es de 50 °C a 140°C, de preferencia de 60 °C a 100°C.

El tiempo de reacción en este paso normalmente es de 1 hora a 72 horas, de preferencia de 2 horas a 24 horas.

Paso J3

Este paso es para producir un compuesto representado por la fórmula general (XXXVI).

Este paso se efectúa igual que el paso A7 del método A anteriormente mencionado, haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (XXXV) con un ácido.

Paso J4

Este paso es para producir un compuesto representado por la

fórmula general (XXVIII).

Este paso se efectúa haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (XXXVI) en un disolvente y bajo una atmósfera de hidrógeno, en presencia de un catalizador de paladio.

El disolvente usado en este paso es preferiblemente un éter, un alcohol o un éster, de preferencia tetrahidrofurano, metanol, etanol o acetato de etilo.

El catalizador de paladio usado en este paso es preferiblemente un catalizador de paladio de valencia cero, de preferencia paladio-carbón activado.

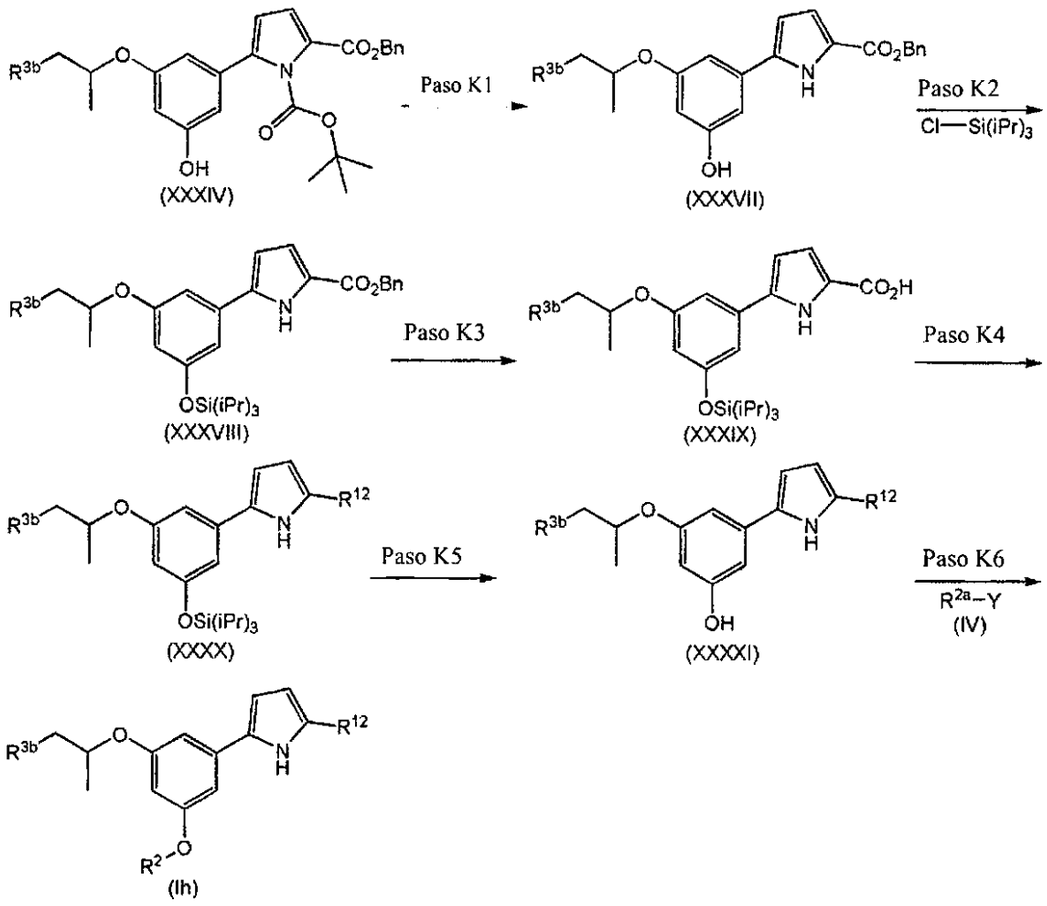
La temperatura de reacción en este paso normalmente es de -10 °C a 40°C, de preferencia de 0 °C a 30°C.

El tiempo de reacción en este paso normalmente es de 0.1 horas a 72 horas, de preferencia de 0.5 horas a 24 horas.

El método K es para producir un compuesto representado por la fórmula general (Ih), en donde el grupo heterocíclico formado por A y R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos, que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes α, es un grupo 4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes α, o un grupo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo que puede estar sustituido con 1 grupo seleccionado del conjunto de sustituyentes α, y R^3 es un grupo alcoxi de C_1-

C_6, entre los compuestos representados por la fórmula general (I).

METODO K



En la presente invención, R^2, R^{3b}, Y y R^{2a} son como se define arriba, y R^{12} representa un grupo 4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes α, o un grupo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo que puede estar sustituido con 1 grupo seleccionado del conjunto de sustituyentes α.

Paso K1

Este paso es para producir un compuesto representado por la fórmula general (XXXVII).

Este paso se efectúa igual que el paso A7 del método A anteriormente mencionado, haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (XXXIV), obtenido en el paso J1 del método J anteriormente mencionado, con un ácido en un disolvente.

Paso K2

Este paso es para producir un compuesto representado por la fórmula general (XXXVIII).

Este paso se efectúa haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (XXXVII) con cloruro de triisopropilsililo en un disolvente y en presencia de una base.

El disolvente usado en este paso es preferiblemente un hidrocarburo halogenado, de preferencia diclorometano.

La base usada en este paso es preferiblemente una base orgánica, de preferencia trietilamina o una base mixta de trietilamina y 4-dimetilaminopiridina.

La temperatura de reacción en este paso normalmente es de -10 °C a 40°C, de preferencia de 0 °C a 30°C.

El tiempo de reacción en este paso normalmente es de 0.1 horas a 72 horas, de preferencia de 0.5 horas a 24 horas.

Paso K3

Este paso es para producir un compuesto representado por la fórmula general (XXXIX).

Este paso se efectúa igual que el paso J4 del método J haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (XXXVIII) en un disolvente y bajo una atmósfera de hidrógeno, en presencia de un catalizador de paladio.

Paso K4

Este paso es para producir un compuesto representado por la fórmula general (XXXX).

Este paso se efectúa de acuerdo con el método H (pasos H1 y H2), o el método I (pasos I1 e I2).

Paso K5

Este paso es para producir un compuesto representado por la fórmula general (XXXXI).

Este paso se efectúa haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (XXXX) con fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente.

El disolvente usado en este paso es preferiblemente un éter, de preferencia tetrahidrofurano.

La temperatura de reacción en este paso normalmente es de -10 °C a 40°C, de preferencia de 0 °C a 30°C.

El tiempo de reacción en este paso normalmente es de 0.1 horas

a 12 horas, de preferencia de 0.5 horas a 3 horas.

Paso K6

Este paso es para producir un compuesto representado por la fórmula general (Ih).

Este paso se efectúa haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (XXXXI) con un compuesto representado por la fórmula general (IV), en un disolvente y en presencia de una base, seguido por la eliminación del grupo protector del grupo amino, hidroxi o carboxilo en R^{2a} conforme sea necesario.

El disolvente usado en este paso es preferiblemente una amida o un nitrilo, de preferencia N,N-dimetilformamida o acetonitrilo.

La base usada en este paso es preferiblemente un carbonato de metal alcalino, de preferencia carbonato de potasio o carbonato de cesio.

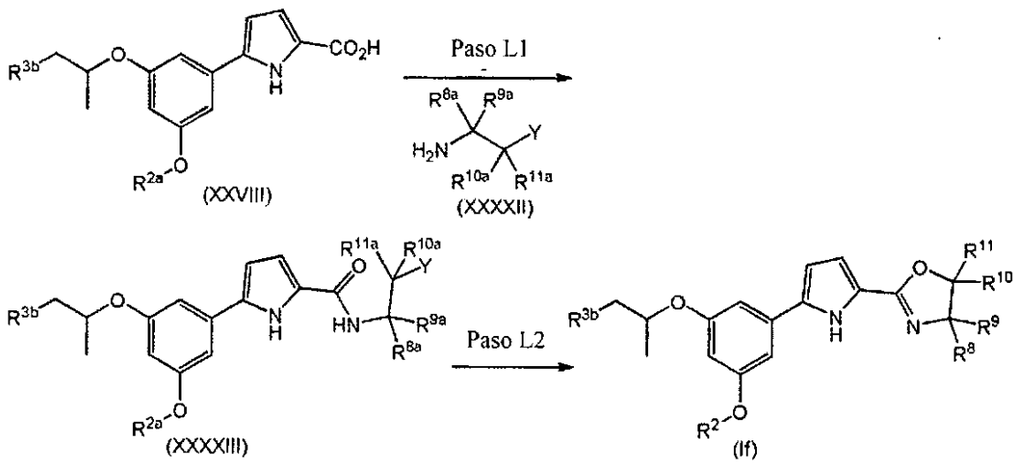
La temperatura de reacción en este paso normalmente es de 10 °C a 140°C, de preferencia de 20 °C a 120°C.

El tiempo de reacción en este paso normalmente es de 1 hora a 72 horas, de preferencia de 2 horas a 24 horas.

El método L es para producir un compuesto representado por la fórmula general (If), en donde el grupo heterocíclico formado por A y R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos, que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes α, es un grupo 4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes α,

y R^3 es un grupo alcoxi de C_1-C_6, entre los compuestos representados por la fórmula general (I).

METODO L



En la presente invención, R^2, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{2a}, R^{3b}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a}, R^{11a} y Y son como se define arriba.

Paso L1

Este paso es para producir un compuesto representado por la fórmula general (XXXXIII).

Este paso se efectúa igual que el paso H1 del método H anteriormente mencionado, haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (XXVIII) con un compuesto representado por la fórmula general (XXXXII) en un disolvente, en presencia de un agente de condensación y una base.

El compuesto representado por la fórmula general (XXXXII)

usado en este paso es un compuesto conocido, o se produce fácilmente de acuerdo con un método conocido o un método similar al mismo usando como materia prima inicial un compuesto conocido.

Paso L2

Este paso es para producir un compuesto representado por la fórmula general (If).

Este paso se efectúa haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (XXXXIII) con una base en un disolvente, seguido por la eliminación del grupo protector del grupo amino, hidroxi o carboxilo en R^{2a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a} y R^{11a}, conforme sea necesario.

El disolvente usado en este paso es preferiblemente un éter, de preferencia tetrahidrofurano.

La base usada en este paso es preferiblemente un hidruro de metal alcalino, de preferencia hidruro de sodio.

La temperatura de reacción en este paso normalmente es de -20 °C a 40 °C, de preferencia de 0 °C a 25 °C.

El tiempo de reacción en este paso normalmente es de 0.5 horas a 48 horas, de preferencia de 1 hora a 24 horas.

En las descripciones anteriores, el grupo protector de un "grupo amino opcionalmente protegido", un "grupo hidroxi opcionalmente protegido" y un "grupo carboxilo opcionalmente protegido" en las definiciones de A^a, R^{1a}, R^{2a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a} y R^{11a}, se refiere a un grupo protector susceptible de ser separado mediante un método químico como hidrogenólisis, hidrólisis,

electrólisis o fotólisis, usados comúnmente en la química orgánica sintética (véase por ejemplo T.W. Greene, *et al.*, "Protective Groups in Organic Sinthesis", 3ª edición, John Wiley & Sons, Inc. (1999)).

En las descripciones anteriores no hay limitaciones particulares sobre el "grupo protector" del "grupo hidroxi opcionalmente protegido" en las definiciones de A^a, R^{1a}, R^{2a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a} y R^{11a}, siempre que sea un grupo protector de hidroxi usado en el campo de la química orgánica sintética, y los ejemplos incluyen "grupos alquilcarbonilo" tales como un grupo formilo, el "grupo alquilcarbonilo de C_2-C_7" anteriormente mencionado, grupos alquilcarbonilo halogenados como cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo y trifluoroacetilo, grupos alcoxialquilcarbonilo como metoxiacetilo, y grupos alquilcarbonilo insaturados como acriloilo, propioloilo, metacriloilo, crotonoilo, isocrotonoilo y (E)-2-metil-2-butenoilo; "grupos arilcarbonilo" tales como arilcarbonilo, como benzoilo, α-naftoilo y β-naftoilo, grupos arilcarbonilo halogenados como 2-bromobenzoilo y 4-clorobenzoilo, grupos aril(C_1-C_6)-carbonilo alquilados como 2,4,6-trimetilbenzoilo y 4-toluoilo, grupos aril(C_1-C_6)carbonilo alcoxilados como 4-anisoilo, grupos nitroarilcarbonilo como 4-nitrobenzoilo y 2-nitrobenzoilo, grupos arilcarbonilo de C_2-C_7 alcoxicarbonilados como 2-(metoxicarbonil)benzoilo, y grupos arilcarbonilo arilados como 4-fenilbenzoilo; "grupos alcoxicarbonilo" como el "grupo alcoxicarbonilo de C_2-C_7" anteriormente mencionado, y grupos alcoxicarbonilo de C_2-C_7 sustituidos con un halógeno o tri-alquil(C_1-C_6)sililo como 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo y 2-trimetilsililetoxicarbonilo; "grupos tetrahidropiranilo o

tetrahidrotiopiranilo" como tetrahidropiran-2-ilo, 3-bromotetrahidropiran-2-ilo, 4-metoxitetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrotiopiran-2-ilo y 4-metoxitetrahidrotiopiran-4-ilo; "grupos tetrahidrofuranilo o tetrahidrotiofuranilo" como tetrahidrofuran-2-ilo y tetrahidrotiofuran-2-ilo; "grupos sililo" tales como grupos como tri-alquil(C_1-C_6)sililo como trimetilsililo, trietilsililo, isopropildimetilsililo, t-butildimetilsililo, metildiisopropilsililo, metil-di-t-butilsililo y triisopropilsililo, y grupos alquil(C_1-C_6)diarilsililo y di-alquil(C_1-C_6)arilsililo como difenilmetilsililo, difenilbutilsililo, difenilisopropilsililo y fenildiisopropilsililo; "grupos alcoximetilo" tales como los grupos alcoxi(C_1-C_6)metilo como metoximetilo, 1,1-dimetil-1-metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, isopropoximetilo, butoximetilo y t-butoximetilo, grupos alcoxi(C_1-C_6)-alcoxi(C_1-C_6)-metilo como 2-metoxietoximetilo, y grupos alcoxi(C_1-C_6)metilo halogenados como 2,2,2-tricloroetoximetilo y bis(2-cloroetoxi)metilo; "grupos etilo sustituidos" tales como los grupos alcoxi(C_1-C_6)etilo como 1-etoxietilo y 1-(isopropoxi)etilo, y grupos etilo halogenados como 2,2,2-tricloroetilo; "grupos aralquilo" tales como los grupos alquilo de C_1-C_6 sustituidos con 1 a 3 grupos arilo como bencilo, α-naftilmetilo, β-naftilmetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, α-naftildifenilmetilo y 9-antrilmetilo, y grupos alquilo de C_1-C_6 sustituidos con 1 a 3 grupos arilo, en donde un anillo de arilo está sustituido con un alquilo de C_1-C_6, alcoxi de C_1-C_6, nitro, halógeno o ciano, como 4-metilbencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, 3,4,5-trimetilbencilo, 4-metoxibencilo, 4-metoxifenildifenilmetilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 4-clorobencilo, 4-bromobencilo y 4-cianobencilo; "grupos alqueniloxicarbonilo" como viniloxicarbonilo y aliloxicarbonilo; y

"grupos aralquiloxicarbonilo" en donde un anillo de arilo está sustituido opcionalmente con 1 o 2 grupos alcoxi de C_1-C_6 o nitro, como benciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo y 4-nitrobenciloxicarbonilo; de preferencia grupos alquilcarbonilo, grupos sililo o grupos aralquilo.

En las descripciones anteriores no hay limitaciones particulares sobre el "grupo protector" de un "grupo carboxilo opcionalmente protegido" en las definiciones de A^a, R^{1a}, R^{2a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a} y R^{11a}, siempre que sea un grupo protector de carboxilo usado en el campo de la química orgánica sintética, y los ejemplos incluyen el "grupo alquilo de C_1-C_6" anteriormente mencionado; el "grupo alquenilo de C_2-C_6" anteriormente mencionado; el "grupo alquinilo de C_2-C_6" anteriormente mencionado; el "grupo alquilo de C_1-C_6 halogenado" anteriormente mencionado; grupos hidroxialquilo de C_1-C_6 como hidroximetilo y 2-hidroxietilo; grupos alquilcarbonil(C_2-C_7)-alquilo(C_1-C_6) como acetilmetilo; los "grupos aralquilo" anteriormente mencionados, y los "grupos sililo" anteriormente mencionados; de preferencia grupos alquilo o aralquilo de C_1-C_6.

En las descripciones anteriores, no hay limitaciones particulares sobre el "grupo protector" del "grupo amino opcionalmente protegido" en las definiciones de A^a, R^{1a}, R^{2a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a} y R^{11a}, siempre que sea un grupo protector de amino usado en el campo de la química orgánica sintética, y ejemplos de los mismos incluyen grupos similares a los "grupos alquilcarbonilo", "grupos arilcarbonilo", "grupos alcoxicarbonilo", "grupos sililo",

"grupos aralquilo", "grupos alqueniloxicarbonilo" y "grupos aralquiloxicarbonilo" mencionados anteriormente como "grupos protectores de hidroxi", y "grupos metileno sustituidos que forman una base de Schiff", tales como N,N-dimetilaminometileno, bencilideno, 4-metoxibencilideno, 4-nitrobencilideno, salicilideno, 5-clorosalicilideno, difenilmetileno y (5-cloro-2-hidroxifenil)fenilmetileno; preferiblemente grupos alquilcarbonilo, grupos arilcarbonilo o grupos alcoxicarbonilo, de preferencia grupos alcoxicarbonilo.

Los pasos que requieren protección/desprotección se realizan de acuerdo con los métodos conocidos (por ejemplo, los métodos descritos en Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Sinthesis", 1999, A Wiley-Interscience Publication, etc.).

El compuesto de la presente invención o su sal farmacológicamente aceptable se pueden administrar de varias maneras. Ejemplos de las vías de administración incluyen administración oral usando tabletas, cápsulas, gránulos, emulsiones, píldoras, polvos, jarabes (soluciones), etcétera; y administración parenteral usando inyecciones (administración intravenosa, intramuscular, subcutánea o intraperitoneal), infusiones de goteo, supositorios (administración rectal), etcétera. Estas composiciones farmacéuticas se preparan de acuerdo con los métodos usuales, usando los auxiliares comunes en el campo de la farmacia, tales como excipientes, aglutinantes, desintegradores, lubricantes, agentes saborizantes, auxiliares de disolución, agentes de suspensión y agentes de recubrimiento, además del principio activo.

Para usarse como tableta, los ejemplos de los vehículos que se pueden usar incluyen excipientes como lactosa, sacarosa, cloruro de sodio, glucosa, urea, almidón, carbonato de calcio, caolin, celulosa cristalina y ácido silícico; aglutinantes como agua, etanol, propanol, jarabe simple, solución de glucosa, solución de almidón, solución de gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, fosfato de potasio y polivinilpirrolidona; desintegradores como almidón seco, alginato de sodio, polvo de agar, polvo de laminaran, carbonato ácido de sodio, carbonato de calcio, ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán, laurilsulfato de sodio, monoglicérido esteárico, almidón y lactosa; inhibidores de desintegración como sacarosa, estearina, manteca de cacao y aceite hidrogenado; incrementadores de absorción como sales de amonio cuaternario y laurilsulfato de sodio; humectantes como glicerina y almidón; adsorbentes como almidón, lactosa, caolín, bentonita y ácido silícico coloidal; lubricantes como talco purificado, estearato, polvo de ácido fluobórico y polietilenglicol, etcétera. Además, si se requiere, se pueden preparar tabletas recubiertas comunes, tales como por ejemplo tabletas grageadas, tabletas con recubrimiento de gelatina, tabletas con recubrimiento entérico, tabletas con recubrimiento de película, tabletas de doble capa y tabletas de multicapa.

Para usarse como píldora, los ejemplos de los vehículos que se pueden usar incluyen excipientes tales como glucosa, lactosa, manteca de cacao, aceite vegetal hidrogenado, caolin y talco; aglutinantes como goma arábiga pulverizada, tragacanto pulverizado, gelatina y etanol;

desintegradores como laminaran, agar, etcétera.

Para usarse como supositorio se puede usar una amplia gama de vehículos conocidos en este campo, por ejemplo polietilenglicol, manteca de cacao, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes superiores, gelatina, glicéridos semisintéticos, etcétera.

Para usarse como inyección se pueden preparar soluciones, emulsiones o suspensiones. Preferiblemente, estas soluciones, emulsiones y suspensiones se esterilizan y se hacen isotónicas con la sangre. Las soluciones para producir estas soluciones, emulsiones y suspensiones no están limitados particularmente, en tanto se puedan usar como diluentes para uso medicinal, por ejemplo agua, etanol, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polioxilado, ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán, etcétera. En este caso se puede agregar una cantidad suficiente de cloruro de sodio, glucosa o glicerina para hacer una solución isotónica, y también se pueden agregar los auxiliares de disolución usuales, amortiguadores, agentes balsámicos, etcétera.

Además, si es necesario se pueden agregar a las composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas agentes colorantes, conservadores, perfumes, agentes saborizantes, edulcorantes, etcétera. Además también se pueden agregar otros fármacos.

La cantidad de compuesto contenido como principio activo en las composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas no está limitada particularmente, pero usualmente es de 0.5% a 70% en peso del total de la

composición farmacéutica, de preferencia de 1% a 30% en peso.

La dosis varía dependiendo de los síntomas, la edad, etcétera del paciente (un animal de sangre caliente, en particular un humano). En caso de administración oral, la dosis diaria recomendada para un adulto es de 0.1 mg como límite inferior (preferiblemente 1 mg, de preferencia 10 mg), a 2000 mg como límite superior (preferiblemente 100 mg), que se dividen en 1 a 6 dosis dependiendo de los síntomas.

EJEMPLOS

Aunque lo siguiente provee una explicación más detallada de la presente invención por medio de ejemplos y ejemplos de prueba, el alcance de la presente invención no se limita a los mismos.

La elución de cromatografía en columna indicada en los ejemplos se hizo bajo observación por medio de cromatografía en capa delgada (TLC). Para las observaciones de TLC se usó una placa de TLC de gel de sílice $60F_{254}$ de Merck; el disolvente de elución usado en la cromatografía en columna se usó como disolvente de desarrollo, y para la detección se usó un detector de UV. Para la cromatografía en columna se usó gel de sílice SK-85 (malla 230 a 400) de Merck, o gel de sílice FL100B de Fuji Silysia Chemical. Además de la cromatografía en columna común se usó un sistema de cromatografía automático (Purif-α2) y una columna desechable (Purif-pack) de Moritex. Para purificación por TLC preparativa se usó una

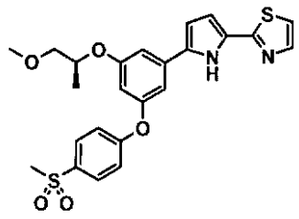
placa de gel de sílice $60F_{254}$ de Merck que tiene un grosor de 0.5 mm y mide 20 cm x 20 cm. Además, las abreviaturas usadas en los ejemplos tienen los significados que se indican: mg: miligramos, g: gramos, mL: mililitros, MHz: megaHertz, HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, WSCI·HCl: clorhidrato de 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida, HOBT·H_2O: 1-hidroxibenzotriazol monohidratado.

En los siguientes ejemplos se obtuvieron espectros de resonancia magnética nuclear (llamados ^{1}H-RMN) usando como estándar tetrametilsilano, y los valores de desplazamiento químico se indican con valores δ (ppm). En los patrones de división, un singulete se indica con una "s", un doblete con una "d", un triplete con una "t", un cuarteto con una "q", un patrón amplio con "br" y un multiplete con una "m".

Se efectuó espectrometría de masa, referida como (MS), con el método de bombardeo atómico rápido (FAB), el método de ionización electrónica (EI), o el método de ionización de electroaspersión (ESI).

EJEMPLO 1

2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol



(1a) 3-Bromo-5-metoxifenol

Se disolvió 1-bromo-3,5-dimetoxibenceno (18.74 g, 86.3 mmol), disponible comercialmente, en 1-metil-2-pirrolidona (100 mL), y se le agregó tiometóxido sodio (6.74 g, 96.2 mmol), seguido por agitación a 100°C durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó ácido clorhídrico 1N (200 mL) y se extrajo con éter dietílico (500 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 20%-25%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (15.03 g, rendimiento de 86%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 3.77 (3H, s), 4.82 (1H, s), 6.33 (1H, t, J = 2.4 Hz), 6.61 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.66 (1H, t, J = 2.0 Hz).

(1b) 1-Bromo-3-metoxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]benceno

El 3-bromo-5-metoxifenol (13.10 g, 64.5 mmol) sintetizado en el

ejemplo (1a) y 4-fluorofenilmetilsulfona (10.45 g, 60.0 mmol), disponible comercialmente, se disolvieron en N,N-dimetilformamida (100 mL), y a esto se le agregó carbonato de potasio (25.00 g, 181 mmol), seguido por agitación a 100°C durante 36 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el carbonato de potasio se removió por filtración en Celite; subsiguientemente se agregó a la solución ácido clorhídrico 0.1N (500 mL) y se extrajo dos veces con éter dietílico (400 mL) y acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el sólido resultante se lavó con éter dietílico para producir el compuesto deseado como un sólido pardo pálido (18.30 g, rendimiento de 79%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 3.07 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.56 (1H, t, J = 2.4 Hz), 6.81 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.92 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.12 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.92 (2H, d, J = 9.0 Hz).

(1c) 3-Bromo-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenol

El 1-bromo-3-metoxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]benceno (18.29 g, 51.2 mmol) sintetizado en el ejemplo (1b) se disolvió en diclorometano (400 mL) y se enfrió a -78°C; se le agregó tribromuro de boro (solución 1.0M en diclorometano, 100 mL, 100 mmol) usando un embudo de goteo durante 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas, seguido por aumento de la temperatura de forma natural y agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se le agregó una solución acuosa

saturada de carbonato ácido de sodio bajo enfriamiento en un baño de hielo para neutralizar la solución de reacción, y se extrajo dos veces con diclorometano (500 mL) y metanol (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (16.89 g, rendimiento de 96%).

^{1}H-RMN (DMSO-D_6, 400 MHz): δ 3.19 (3H, s), 6.49 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.77 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.84 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.94 (2H, d, 9.0 Hz), 10.27 (1H, s).

(1d) 3-[4-(Metilsulfonil)fenoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol

El 3-bromo-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenol (10.10 g, 29.4 mmol) sintetizado en el ejemplo (1c) se disolvió en N,N-dimetilformamida (100 mL) y se le agregó bis(pinacolato)diboro (11.09 g, 43.7 mmol), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (722 mg, 0.884 mmol) y acetato de potasio (14.92 g, 152 mmol), seguido por agitación a 90°C durante 5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (400 mL) y el material insoluble se removió por filtración en Celite. Se agregó agua (400 mL) al filtrado para separarlo y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, seguido por secado sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se

purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 30%-50%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (11.88 g, rendimiento de ~100%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.33 (12H, s), 3.06 (3H, s), 5.16 (1H, s), 6.69 (1H, t, J = 2.4 Hz), 7.06-7.12 (4H, m), 7.87 (2H, t, J = 9.0 Hz).

(1e) 2-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

El 3-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (13.20 g, 33.8 mmol) sintetizado en el ejemplo (1d) se disolvió en tetrahidrofurano (300 mL) y se le agregó (R)-(-)-1-metoxi-2-propanol (3.70 mL, 37.8 mmol) y trifenilfosfina (9.78 g, 37.3 mmol); subsiguientemente se enfrió a 0°C. Se le agregó a gotas azodicarboxilato de dietilo (solución en tolueno al 40%, 16.2 mL, 37.2 mmol) durante 10 minutos, bajo una atmósfera de nitrógeno, y se agitó a 0°C durante 30 minutos, seguido por aumento natural de la temperatura y agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se le agregó agua (300 mL) y acetato de etilo (300 mL) y la solución se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 20%-40%), para producir el compuesto deseado como un aceite incoloro (11.94 g, rendimiento de 76%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.31 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.33 (12H,

s), 3.05 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.48 (1H, dd, J = 4.3, 10.2 Hz), 3.57 (1H, dd, J = 5.9, 10.2 Hz), 4.58-4.62 (1H, m), 6.76 (1H, t, J = 2.4 Hz), 7.05-7.09 (3H, m), 7.24 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.87 (2H, d, J = 9.0 Hz).

(1f) 2-(1,3-Tiazol-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo

Se disolvió ácido 1-(t-butoxicarbonil)pirrol-2-borónico (10.06 g, 47.7 mmol), disponible comercialmente, en un disolvente mixto de 1,2-dimetoxietano (150 mL) y agua (25 mL), y se le agregó 2-bromotiazol (4.40 mL, 48.8 mmol), acetato de paladio (II) (535 mg, 2.38 mmol), trifenilfosfina (2.50 g, 9.53 mmol) y carbonato de potasio (19.50 g, 141 mmol), seguido por agitación a 90°C durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (300 mL) y acetato de etilo (400 mL), y la solución se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 0%-20%), para producir el compuesto deseado como un aceite amarillo pálido (6.71 g, rendimiento de 56%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.42 (9H, s), 6.26 (1H, t, J = 3.4 Hz), 6.58 (1H, dd, J = 1.6, 3.5 Hz), 7.37 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 1.6, 3.1 Hz), 7.85 (1H, d, J = 3.1 Hz).

(1g) 2-Bromo-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo

El 2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo (6.70 g,

26.8 mmol) sintetizado en el ejemplo (1f) se disolvió en tetrahidrofurano (100 mL) y se enfrió a 0°C. Con agitación y bajo una atmósfera de nitrógeno se dividió en 5 partes N-bromosuccinimida (4.79 g, 26.9 mmol) para agregarse cada 10 minutos, seguido por más agitación a 0°C durante 2 horas. Se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (300 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 0%-16%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (7.55 g, rendimiento de 86%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.47 (9H, s), 6.30 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.52 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.29 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.79 (1H, d, J = 3.1 Hz).

(1h) 2-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo

El 2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (6.44 g, 13.9 mmol) sintetizado en el ejemplo (1e), y el 2-bromo-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo (5.21 g, 15.8 mmol) sintetizado en el ejemplo (1g), se disolvieron en un disolvente mixto de 1,4-dioxano (200 mL) y agua (50 mL) y se les agregó complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (564 mg, 0.691 mmol) y carbonato de potasio (9.67 g, 70.0 mmol), seguido por agitación a 50°C durante 3 horas bajo una atmósfera de

nitrógeno. Después de que la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente se le agregó agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (400 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 30%-50%), para producir el compuesto deseado como un aceite amarillo pálido (7.12 g, rendimiento de 88%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.31 (9H, s), 1.32 (3H, d, J = 6.4 Hz), 3.05 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.49 (1H, dd, J = 3.9, 10.3 Hz), 3.58 (1H, dd, J = 5.9, 10.3 Hz), 4.53-4.57 (1H, m), 6.27 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.58 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.65 (1H, s), 6.72 (1H, s), 6.89 (1H, s), 7.15 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.81 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.8 Hz).

(1i) 2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol

El 2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo (7.16 g, 12.2 mmol) sintetizado en el ejemplo (1h) se disolvió en diclorometano (15 mL) y se enfrió a 0°C. Se le agregó a gotas ácido trifluoroacético (30 mL) con agitación y bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido por más agitación a 40°C durante 30 minutos. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida, seguido por dilución con acetato de etilo (300 mL); se le agregó una solución acuosa saturada de

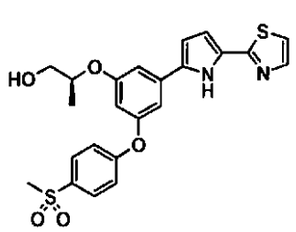
carbonato ácido de sodio (200 mL) y la solución se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 30%-50%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (5.21 g, rendimiento de 88%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.07 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 3.9, 10.2 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 5.9, 10.2 Hz), 4.55-4.60 (1H, m), 6.53-6.56 (2H, m), 6.73 (1H, dd, J = 2.4, 3.5 Hz), 6.85 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.02 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.17 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.67 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.6 Hz), 9.60 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 485.12291 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 2

(2S)-2-{3-[4-(Metilsulfonil)fenoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il)fenoxi]propan-1-ol



Bajo una atmósfera de nitrógeno, el 2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol (88.8 mg,

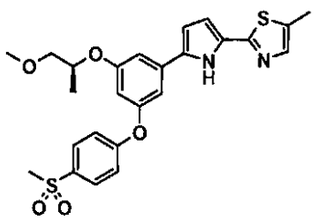
0.183 mmol) sintetizado en el ejemplo (1i) se disolvió en diclorometano (5 mL), y se le agregó una solución de tribromuro de boro/diclorometano (1.0M, 220 µL, 0.22 mmol) a -78°C. Subsiguientemente, la temperatura se regresó a la temperatura ambiente, seguido por agitación durante 30 minutos. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 0%-50%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (52.2 mg, rendimiento de 61%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.31 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.07 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.56 (1H, dd, J = 10.6, 6.3 Hz), 6.52-6.55 (2H, m), 6.74 (1H, dd, J = 3.7, 2.5 Hz), 6.87 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.01 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.14 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.68 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.91 (2H, dt, J = 9.5, 2.3 Hz), 9.73 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 471 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 3

2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-1,3-tiazol



(3a) 2-[1-(Triisopropilsilil)-1H-pirrol-2-il]-1,3-tiazol

El 2-(1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol (1.42 g, 9.45 mmol), conocido en la literatura (*European Journal of Organic Chemistry*, vol. 2000, No. 13, 2449-2458 (2000)), se disolvió en N,N-dimetilformamida (100 mL) y se enfrió a 0°C. Se le agregó hidruro de sodio (aceite al 60%, 570 mg, 14.3 mmol) y cloruro de triisopropilsililo (4.0 mL, 18.7 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó agua (100 mL) y éter dietílico (100 mL) y la solución se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano), para producir el compuesto deseado como un aceite amarillo pálido (2.33 g, rendimiento de 80%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.09 (18H, d, J = 7.4 Hz), 1.74 (3H, m), 6.30 (1H, t, J = 3.1 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 1.5, 3.1 Hz), 7.04 (1H, m), 7.13 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.64 (1H, d, J = 3.1 Hz).

(3b) 5-Metil-2-[1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol-2-il]-1,3-tiazol

El 2-[1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol-2-il]-1,3-tiazol (317 mg, 1.03 mmol) sintetizado en el ejemplo (3a) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y se enfrió a -78°C. Se le agregó a gotas n-butil-litio (solución en hexano 2.64M, 0.51 mL, 1.35 mmol), seguido por agitación durante 40 minutos; subsiguientemente se le agregó yodometano (0.13 mL, 2.09 mmol) y se agitó durante 3 horas aumentando gradualmente la temperatura de -78°C a temperatura ambiente. Se le agregó agua (10 mL) y se extrajo con éter dietílico (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano), para producir el compuesto deseado como un aceite incoloro (215 mg, rendimiento de 65%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.09 (18H, d, J = 7.8 Hz), 1.73 (3H, m), 2.44 (3H, s), 6.28 (1H, m), 6.68 (1H, m), 7.04 (1H, m), 7.01 (1H, m), 7.27 (1H, brs).

(3c) 5-Metil-2-(1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol

El 5-metil-2-[1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol-2-il]-1,3-tiazol (215 mg, 0.67 mmol) sintetizado en el ejemplo (3b) se disolvió en tetrahidrofurano (8 mL), y se le agregó fluoruro de tetrabutilamonio (solución en tetrahidrofurano 1M, 0.87 mL, 0.87 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó agua (10

mL) y se extrajo con éter dietílico (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 5%-30%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (100 mg, rendimiento de 91%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 2.46 (3H, s), 6.25 (1H, m), 6.61 (1H, m), 6.87 (1H, m), 7.30 (1H, brs), 9.68 (1H, brs).

(3d) 2-(5-Bromo-1H-pirrol-2-il)-5-metil-1,3-tiazol

El 5-metil-2-(1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol (100 mg, 0.61 mmol) sintetizado en el ejemplo (3c) se disolvió en tetrahidrofurano (7 mL) y se enfrió a 0°C. Se le agregó N-bromosuccinimida (108 g, 0.61 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó agua (10 mL) y la solución se separó con éter dietílico (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se usó como tal en la siguiente reacción.

(3e) 2-Bromo-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo

Un producto crudo purificado del 2-(5-bromo-1H-pirrol-2-il)-5-metil-1,3-tiazol sintetizado en el ejemplo (3d), se disolvió en diclorometano (8 mL), y se le agregó dicarbonato de di-t-butilo (165 mg, 1.35 mmol), trietilamina

(0.18 mL, 1.29 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (8.0 mg, 0.065 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1.5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó agua (10 mL) y se extrajo con diclorometano (10 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 0%-20%), para producir el compuesto deseado como un aceite incoloro (172 mg, rendimiento de 84%, 2 pasos).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.48 (9H, s), 2.47 (3H, s), 6.28 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.45 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.42 (1H, m).

(3f) 2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-1,3-tiazol

El 2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (220 mg, 0.492 mmol) sintetizado en el ejemplo (1e), y el 2-bromo-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo (598 mg, 1.49 mmol) sintetizado en el ejemplo (3e), se disolvieron en 1,4-dioxano (10 mL) y se les agregó complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (20.0 mg, 0.024 mmol) y una solución acuosa de carbonato de sodio (3M, 0.33 mL, 0.990 mmol), seguido por agitación a 50°C durante 20 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL).

La capa orgánica se lavó con salmuera saturada; subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida.

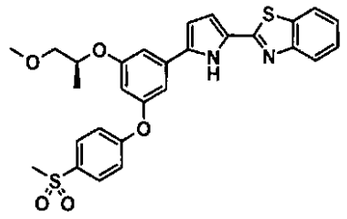
El residuo resultante se disolvió en diclorometano (10 mL) y se enfrió a 0°C. Se le agregó a gotas ácido trifluoroacético (10 mL) con agitación y bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida, seguido por dilución con acetato de etilo (30 mL); se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (20 mL) y la solución se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 10%-40%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (49.6 mg, rendimiento de 20%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.46 (3H, brs), 3.07 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 3.9, 10.2 Hz), 3.61 (1H, dd, J = 5.9, 10.2 Hz), 4.56 (1H, m), 6.50-6.54 (2H, m), 6.63 (1H, dd, J = 2.4, 3.9 Hz), 6.85 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.02 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.29 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.6 Hz), 9.89 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 521.11551 $(M+Na)^+$.

EJEMPLO 4

2-{5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-benzotiazol



(4a) 2-(1,3-Benzotiazol-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo

Se disolvió ácido 1-(t-butoxicarbonil)pirrol-2-borónico (417 mg, 1.98 mmol), disponible comercialmente, en 1,2-dimetoxietano (20 mL), y se le agregó 2-cloro-1,3-benzotiazol (0.25 mL, 2.02 mmol), acetato de paladio (II) (23.0 mg, 0.102 mmol), trifenilfosfina (105 mg, 0.400 mmol) y una solución acuosa de carbonato de potasio (3M, 1.3 mL, 0.433 mmol), seguido por agitación a 100°C durante 22 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (20 mL) y acetato de etilo (20 mL) y la solución se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 0%-20%), para producir el compuesto deseado como un aceite amarillo pálido (490 mg, rendimiento de 82%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.38 (9H, s), 6.30 (1H, t, J = 3.1

Hz), 6.72 (1H, dd, J = 2.0, 3.1 Hz), 7.39 (1H, ddd, J = 1.2, 7.0, 8.0 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 2.0, 3.1 Hz), 7.49 (1H, ddd, J = 1.2, 7.0, 8.0 Hz), 7.89 (1H, brd, J = 8.0 Hz), 8.05 (1H, dt, J = 1.2, 8.0 Hz).

(4b) 2-Bromo-5-(1,3-benzotiazol-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo

El 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo (490 mg, 1.63 mmol) sintetizado en el ejemplo (4a) se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL), y se enfrió a 0°C. Se le agregó N-bromosuccinimida (290 mg, 1.63 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó agua (20 mL) y se extrajo con éter dietílico (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 0%-16%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (548 mg, rendimiento de 89%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.52 (9H, s), 6.34 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.69 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.37 (1H, dt, J = 1.2, 8.0 Hz), 7.46 (1H, dt, J = 1.2, 8.0 Hz), 7.86 (1H, brd, J = 8.0 Hz), 7.93 (1H, brd, J = 8.0 Hz).

(4c) 2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-benzotiazol

El 2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (305 mg, 0.682 mmol) sintetizado

en el ejemplo (1e), y el 2-bromo-5-(1,3-benzotiazol-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo (260 mg, 0.686 mmol) sintetizado en el ejemplo (4b), se disolvieron en 1,2-dimetoxietano (20 mL) y se les agregó complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (28 mg, 0.034 mmol) y una solución acuosa de carbonato de potasio (3M, 0.44 mL, 1.32 mmol), seguido por agitación a 50°C durante 17 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada; subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida.

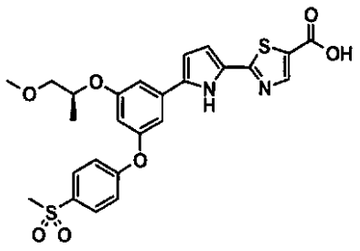
El residuo resultante se disolvió en diclorometano (10 mL) y se enfrió a 0°C. Se le agregó a gotas ácido trifluoroacético (10 mL) con agitación y bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida, seguido por dilución con acetato de etilo (30 mL); se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (20 mL) y la solución se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 10%-40%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo (174 mg, rendimiento de 48%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.07 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 3.9, 10.2 Hz), 3.61 (1H, dd, J = 6.3, 10.2 Hz), 4.58 (1H, m), 6.57 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.60 (1H, dd, J = 2.7, 3.9 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 2.4, 3.9 Hz), 6.92 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.08 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.32 (1H, dt, J = 1.2, 7.4 Hz), 7.44 (1H, brt, J = 7.4 Hz), 7.83 (1H, brd, J = 7.4 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.6 Hz), 10.10 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 535.13653 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 5

Acido 2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico



(5a) 2-[1-(t-Butoxicarbonil)-1H-pirrol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se disolvió ácido 1-(t-butoxicarbonil)pirrol-2-borónico (850 mg, 4.3 mmol) en 1,2-dimetoxietano (30 mL), y se le agregó 2-bromo-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (0.50 mL, 3.35 mmol), disponible comercialmente, acetato de paladio (II) (38.0 mg, 0.169 mmol), trifenilfosfina (176 mg, 0.671 mmol) y una solución acuosa de carbonato de potasio (3M, 2.20 mL, 6.60 mmol),

seguido por agitación a 100°C durante 14 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (30 mL) y acetato de etilo (40 mL) y la solución se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 0%-30%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo (800 mg, rendimiento de 74%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.39 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.50 (9H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 3.1,3.5 Hz), 6.79 (1H, dd, J = 2.0, 3.5 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 2.0, 3.1 Hz), 8.39 (1H, s).

(5b) 2-[5-Bromo-1-(t-butoxicarbonil)-1H-pirrol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

El 2-[1-(t-butoxicarbonil)-1H-pirrol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (800 mg, 2.48 mmol) sintetizado en el ejemplo (5a) se disolvió en tetrahidrofurano (30 mL) y se enfrió a 0°C. Se le agregó N-bromosuccinimida (442 mg, 2.48 mmol) con agitación y bajo una atmósfera de nitrógeno, y subsiguientemente se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el

residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 0%-30%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (598 mg, rendimiento de 60%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.39 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.50 (9H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.32 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.64 (1H, d, J = 3.8 Hz), 8.31 (1H, s).

(5c) 2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

El 2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (666 mg, 1.49 mmol) sintetizado en el ejemplo (1e), y el 2-[5-bromo-1-(t-butoxicarbonil)-1H-pirrol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (598 mg, 1.49 mmol) sintetizado en el ejemplo (5b), se disolvieron en un disolvente mixto de tolueno (14 mL) y etanol (6 mL) y se les agregó complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (61.0 mg, 0.075 mmol) y una solución acuosa de carbonato de sodio (2M, 1.50 mL, 3.00 mmol), seguido por agitación a 100°C durante 19 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada; subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida.

El residuo resultante se disolvió en diclorometano (10 mL) y se

enfrió a 0°C. Se le agregó a gotas ácido trifluoroacético (10 mL) con agitación y bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida, seguido por dilución con acetato de etilo (30 mL); se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (20 mL) y la solución se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 30%-50%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (505 mg, rendimiento de 61%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.39 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.07 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 4.3, 10.2 Hz), 3.61 (1H, dd, J = 6.3, 10.2 Hz), 4.37 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.59 (1H, m), 6.56 (1H, dd, J = 2.7, 3.9 Hz), 6.58 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 2.7, 3.9 Hz), 6.87 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.03 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.14 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.91 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.25 (1H, s), 9.64 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 557.14052 $(M+H)^+$.

(5d) Acido 2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico

El 2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (53.5 mg, 0.096 mmol) sintetizado en el ejemplo (5c) se disolvió en etanol (4 mL). Se le agregó una

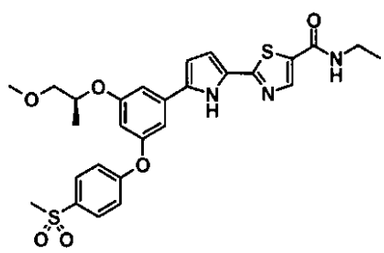
solución acuosa de hidróxido de sodio (5M, 2 mL) y se agitó a 70°C durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se le agregó ácido clorhídrico (2M, 5 mL) y acetato de etilo (10 mL), y la solución se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (52.5 mg, rendimiento de ~100%).

^{1}H-RMN (DMSO, 400 MHz): δ 1.25 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.19 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.44-3.52 (2H, m), 4.78 (1H, m), 6.56 (1H, brt, J = 2.0 Hz), 6.73 (1H, brd, J = 10.2 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.27 (1H, brt, J = 2.0 Hz), 7.41 (1H, brt, J = 2.0 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.6 Hz), 12.0 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 529.11053 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 6

N-Etil-2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida



El ácido 2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico (62.8 mg, 0.119 mmol)

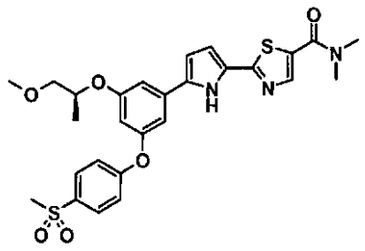
sintetizado en el ejemplo (5d) se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 mL), y se le agregó clorhidrato de etilamina (23.3 mg, 0.286 mmol), HATU (63.8 mg, 0.168 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (80 µL, 0.46 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 20 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 50%-80%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo (57.7 mg, rendimiento de 87%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.27 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.08 (3H, s), 3.43 (3H, s), 3.47-3.53 (3H, m), 3.60 (1H, dd, J = 6.3, 10.2 Hz), 4.56-4.60 (1H, m), 5.88 (1H, brs), 6.55-6.59 (2H, m), 6.80 (1H, dd, J = 2.3, 3.9 Hz), 6.86 (1H, t, J = 1.6 Hz), 7.02 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.14 (2H, d, J = 6.6 Hz), 7.92 (2H, d, J = 6.6 Hz), 7.98 (1H, s), 9.56 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 556.15812 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 7

2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-N,N-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida



El ácido 2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico (62.8 mg, 0.119 mmol) sintetizado en el ejemplo (5d) se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 mL), y se le agregó clorhidrato de dimetilamina (27.0 mg, 0.331 mmol), HATU (68.2 mg, 0.179 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (80 µL, 0.46 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 20 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó agua (20 mL), y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 60%-90%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo (59.8 mg, rendimiento de 90%).

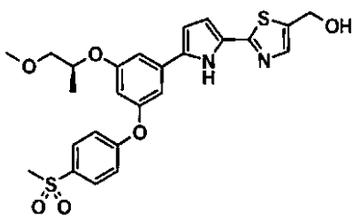
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.07 (3H, s), 3.32 (6H, brs), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 4.3, 10.2 Hz), 3.59 (1H, dd, J

= 6.3, 10.2 Hz), 4.55-4.60 (1H, m), 6.55-6.58 (2H, m), 6.79 (1H, dd, J = 2.4, 3.9 Hz), 6.86 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.02 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.14 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.89 (1H, s), 7.91 (2H, d, J = 9.0 Hz), 9.52 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 556.15717 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 8

[2-{5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol-5-il]metanol



Se suspendió hidruro de litio y aluminio (22 mg, 0.580 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL). El 2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (106 mg, 0.190 mmol) sintetizado en el ejemplo (5c) se disolvió en tetrahidrofurano (2 mL), seguido por su adición gota a gota a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a 0°C durante 30 minutos, se le agregó lenta y secuencialmente, gota a gota, agua (22 μL) y una solución acuosa de hidróxido de sodio (5M, 88 μL). después de filtración a través de Celite, el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 50%-100%), para producir el compuesto

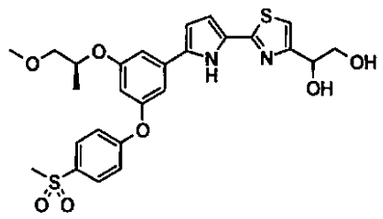
deseado como un sólido amarillo pálido (48 mg, rendimiento de 49%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.30 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.06 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 3.9, 10.5 Hz), 3.58 (1H, dd, J = 6.3, 10.5 Hz), 4.48 (1H, m), 4.82 (2H, brs), 6.51-6.54 (2H, m), 6.70 (1H, dd, J = 2.4, 3.9 Hz), 6.86 (1H, brt, J = 2.0 Hz), 7.00 (1H, brt, J = 2.0 Hz), 7.12 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.47 (1H, brs), 7.89 (2H, d, J = 9.0 Hz), 10.20 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 515.12920 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 9

1-[2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol-4-il]etano-1,2-diol



(9a) (2-Bromo-1,3-tiazol-4-il)(oxo)acetato de etilo

Se disolvió (2-formamido-1,3-tiazol-4-il)(oxo)acetato de etilo (5.09 g, 22.3 mmol), disponible comercialmente, en un disolvente mixto de etanol (50 mL) y 1,4-dioxano, y se le agregó ácido sulfúrico al 30% (12 mL), seguido por agitación a 60°C durante 1 hora. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (20 mL) y acetato de etilo (20 mL), y la solución se separó. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y se le agregó ácido sulfúrico al 30% (40 mL) y bromuro de

potasio (9.3 g, 78.2 mmol), seguido por enfriamiento a 0°C. Se disolvió en agua (40 mL) nitrito de sodio (20.0 g, 290 mmol), seguido por su adición gota a gota durante 1 hora y agitación a 0°C durante 1 hora. La solución se separó con acetato de etilo (200 mL), la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 0%-20%), para producir el compuesto deseado como un aceite amarillo (3.07 g, rendimiento de 52%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.43 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.45 (2H, q, J = 7.0 Hz) 8.55 (1H, s).

(9b) 1-(2-Bromo-1,3-tiazol-4-il)etano-1,2-diol

El (2-bromo-1,3-tiazol-4-il)(oxo)acetato de etilo (3.07 g, 11.6 mmol) sintetizado en el ejemplo (9a) se disolvió en metanol (100 mL), y se enfrió a 0°C. Se le agregó borohidruro de sodio (1.32 g, 34.9 mmol) en pequeñas porciones y se agitó a 0°C durante 1.5 horas, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas más. Se le agregó ácido clorhídrico diluido (1M, 100 mL) y la solución se separó con acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 20%-80%), para producir el compuesto deseado como un aceite amarillo (1.10

g, rendimiento de 42%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 3.87 (1H, dd, J = 5.9, 11.3 Hz), 3.97 (1H, dd, J = 3.5, 11.3 Hz), 4.89 (1H, dd, J = 3.5,5.3 Hz) 7.27 (1H, s).

(9c) 2-[4-(1,2-Dihidroxietil)-1,3-tiazol-2-il]-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo

El 1-(2-bromo-1,3-tiazol-4-il)etano-1,2-diol (1.10 g, 4.91 mmol) sintetizado en el ejemplo (9b) y ácido 1-(t-butoxicarbonil)pirrol-2-borónico (1.55 g, 7.35 mmol), disponible comercialmente, se disolvieron en 1,2-dimetoxietano (40 mL) y se les agregó acetato de paladio (II) (55.0 mg, 0.245 mmol), trifenilfosfina (260 mg, 0.991 mmol) y una solución acuosa de carbonato de potasio (3M, 4.9 mL, 14.7 mmol), seguido por agitación a 100°C durante 14 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (30 mL) y acetato de etilo (40 mL), y la solución se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 50%-100%), para producir el compuesto deseado como un aceite pardo (868 mg, rendimiento de 59%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.46 (9H, s), 3.95 (2H, m), 4.89 (1H, m), 6.25 (1H, t, J = 3.5 Hz), 6.60 (1H, dd, J = 2.0, 3.5 Hz), 7.31 (1H, brs), 7.40 (1H, dd, J = 2.0, 3.5 Hz).

(9d) 2-Bromo-5-[4-(1,2-dihidroxietil)-1,3-tiazol-2-il]-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo

El 2-[4-(1,2-dihidroxietil)-1,3-tiazol-2-il]-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo (868 mg, 2.80 mmol) sintetizado en el ejemplo (9c) se disolvió en tetrahidrofurano (30 mL) y se enfrió a 0°C. Se le agregó N-bromosuccinimida (498 mg, 2.80 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó agua (20 mL) y se extrajo con éter dietílico (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 0%-30%), para producir el compuesto deseado como un aceite amarillo pálido (527 mg, rendimiento de 48%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.53 (9H, s), 3.92 (2H, m), 4.87 (1H, m), 6.31 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.54 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.23 (1H, brs).

(9e) 1-[2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol-4-il]etano-1,2-diol

El 2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (600 mg, 1.35 mmol) sintetizado en el ejemplo (1e), y el 2-bromo-5-[4-(1,2-dihidroxietil)-1,3-tiazol-2-il]-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo (525 mg, 1.35 mmol) sintetizado en el ejemplo (9d), se disolvieron en un disolvente mixto de tolueno (30 mL) y etanol (10 mL) y se les agregó complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-

diclorometano (55 mg, 0.067 mmol) y una solución acuosa de carbonato de potasio (3M, 0.90 mL, 2.70 mmol), seguido por agitación a 100°C durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (40 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada; subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida.

El residuo resultante se disolvió en diclorometano (10 mL) y se enfrió a 0°C. Se le agregó a gotas ácido trifluoroacético (10 mL) con agitación y bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida, seguido por dilución con acetato de etilo (30 mL); se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (20 mL) y la solución se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 50%-100%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (331 mg, rendimiento de 45%).

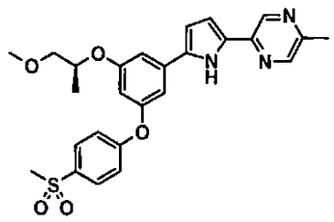
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.05 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 3.9, 10.2 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 6.3, 10.2 Hz), 3.85-3.98 (2H, m), 4.58 (1H, m), 4.90 (1H, brs), 6.48-6.54 (2H, m), 6.67 (1H, brs), 6.89 (1H, brs), 7.07 (1H, brs), 7.12 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.88 (2H, d, J

= 8.6 Hz), 10.39 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 545.14151 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 10

2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metilpirazina



(10a) 2-(5-Metilpirazin-2-il]-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo

Se disolvió 2-bromo-5-metilpirazina (260 mg, 1.50 mmol), disponible comercialmente, y ácido 1-(t-butoxicarbonil)pirrol-2-borónico (380 mg, 1.80 mmol), disponible comercialmente, en 1,2-dimetoxietano (20 mL), y se le agregó acetato de paladio (II) (17.0 mg, 0.076 mmol), trifenilfosfina (79.0 mg, 0.301 mmol) y una solución acuosa de carbonato de potasio (1.5M, 2.0 mL, 3.00 mmol), seguido por agitación a 100°C durante 19 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (20 mL) y acetato de etilo (20 mL), y la solución se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución:

acetato de etilo/hexano = 5%-30%), para producir el compuesto deseado como un aceite amarillo (373 mg, rendimiento de 96%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.41 (9H, s), 2.59 (3H, s), 6.28 (1H, m), 6.48 (1H, m), 7.41 (1H, m), 8.45 (1H, brs), 8.56 (1H, brs).

(10b) 2-Bromo-5-(5-metilpirazin-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo

El 2-(5-metilpirazin-2-il]-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo (373 mg, 1.44 mmol) sintetizado en el ejemplo (10a) se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL) y se enfrió a 0°C. Se le agregó N-bromosuccinimida (256 mg, 1.44 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó agua (20 mL) y se extrajo con éter dietílico (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 0%-30%), para producir el compuesto deseado como un aceite amarillo pálido (425 mg, rendimiento de 87%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.50 (9H, s), 2.57 (3H, s), 6.33 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.54 (1H, d, J = 3.5 Hz), 8.35 (1H, brs), 8.62 (1H, brd, J = 1.6 Hz).

(10c) 2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metilpirazina

El 2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-

fenil}-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (250 mg, 0.559 mmol) sintetizado en el ejemplo (1e), y el 2-bromo-5-(5-metilpirazin-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo (200 mg, 0.591 mmol) sintetizado en el ejemplo (10b), se disolvieron en un disolvente mixto de tolueno (20 mL) y etanol (8 mL) y se les agregó complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (23 mg, 0.028 mmol) y una solución acuosa de carbonato de potasio (3M, 0.40 mL, 1.20 mmol), seguido por agitación a 100°C durante 7 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada; subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida.

El residuo resultante se disolvió en diclorometano (10 mL) y se enfrió a 0°C. Se le agregó a gotas ácido trifluoroacético (10 mL) con agitación y bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida, seguido por dilución con acetato de etilo (30 mL); se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (20 mL) y la solución se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 10%-60%), para producir el compuesto deseado

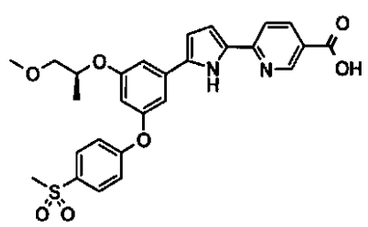
como un sólido amarillo (124 mg, rendimiento de 45%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.55 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.52 (1H, dd, J = 3.9, 10.2 Hz), 3.61 (1H, dd, J = 5.9, 10.2 Hz), 4.58 (1H, m), 6.55 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.59 (1H, dd, J = 2.8, 3.9 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 2.4, 3.9 Hz), 6.88 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.04 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.14 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.91 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.28 (1H, brs), 8.76 (1H, d, J = 1.6 Hz), 9.62 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 494.17511 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 11

Acido 6-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il) nicotínico



(11a) 6-[1-(t-Butoxicarbonil)-1H-pirrol-2-il]nicotinato de metilo

Se disolvió 6-bromonicotinato de metilo (650 mg, 3.01 mmol), disponible comercialmente, y ácido 1-(t-butoxicarbonil)pirrol-2-borónico (960 mg, 4.34 mmol), disponible comercialmente, en 1,2-dimetoxietano (30 mL) y se les agregó acetato de paladio (II) (34.0 mg, 0.151 mmol), trifenilfosfina (158 mg, 0.602 mol) y una solución acuosa de carbonato de potasio (2M, 4.5 mL, 9.00 mmol), seguido por agitación a 100°C durante 15 horas bajo una

atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (20 mL) y acetato de etilo (30 mL), y la solución se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 0%-20%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo (835 mg, rendimiento de 92%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.39 (9H, s), 3.95 (3H, s), 6.26 (1H, t, J = 3.5 Hz), 6.53 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.47 (1H, dd, J = 0.8, 8.2 Hz), 8.27 (1H, dd, J = 2.4, 8.2 Hz), 9.19 (1H, dd, J = 0.8, 2.4 Hz).

(11b) 6-[5-Bromo-1-(t-butitoxicarbonil)-1H-pirrol-2-il]nicotinato de metilo

El 6-[1-(t-butitoxicarbonil)-1H-pirrol-2-il]nicotinato de metilo (835 mg, 2.76 mmol) sintetizado en el ejemplo (11a) se disolvió en tetrahidrofurano (30 mL) y se enfrió a 0°C. Se le agregó N-bromosuccinimida (492 mg, 2.76 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó agua (30 mL) y se extrajo con éter dietílico (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 0%-30%), para producir el compuesto deseado

como un aceite amarillo pálido (712 mg, rendimiento de 68%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.54 (9H, s), 3.94 (3H, s), 6.30 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.62 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.51 (1H, brd, J = 8.6 Hz), 8.23 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 9.07 (1H, m).

(11c) 6-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)nicotinato de etilo

El 2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (398 mg, 0.890 mmol) sintetizado en el ejemplo (1e), y el 6-[5-bromo-1-(t-butitoxicarbonil)-1H-pirrol-2-il]nicotinato de metilo (403 mg, 0.493 mmol) sintetizado en el ejemplo (11b), se disolvieron en un disolvente mixto de tolueno (20 mL) y etanol (8 mL) y se les agregó complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (40 mg, 0.049 mmol) y una solución acuosa de carbonato de potasio (3M, 0.60 mL, 1.80 mmol), seguido por agitación a 100°C durante 20 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada; subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida.

El residuo resultante se disolvió en diclorometano (10 mL) y se enfrió a 0°C. Se le agregó a gotas ácido trifluoroacético (10 mL) con agitación y bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, el disolvente se removió por destilación bajo

presión reducida, seguido por dilución con acetato de etilo (30 mL); se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (20 mL), y la solución se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 10%-60%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo (173 mg, rendimiento de 35%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.42 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.07 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.52 (1H, dd, J = 3.9, 10.2 Hz), 3.61 (1H, dd, J = 6.3, 10.2 Hz), 4.41 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.58 (1H, m), 6.55 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.60 (1H, dd, J = 2.0, 3.9 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 2.0, 3.9 Hz), 7.06 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.14 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 0.8, 8.6 Hz), 7.90 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.21 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 9.06 (1H, dd, J = 0.8, 2.0 Hz), 9.94 (1H, brs), m).

MS (ESI) m/z: 551.18403 $(M+H)^+$.

(11d) Acido 6-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)nicotínico

El 6-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-il)nicotinato de etilo (42.0 mg, 0.076 mmol) sintetizado en el ejemplo (11c) se disolvió en etanol (4 mL). Se le agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio (5M, 2 mL) y se agitó a 70°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente , se le agregó ácido clorhídrico (2M, 5 mL) y

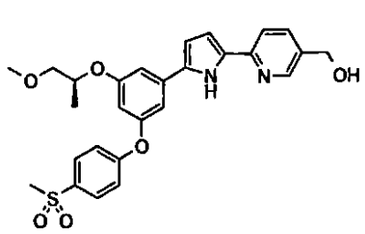
acetato de etilo (10 mL), y la solución se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (39.6 mg, rendimiento de 99%).

^{1}H-RMN (DMSO, 400 MHz): δ 1.26 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.20 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.45-3.55 (2H, m), 4.83 (1H, m), 6.58 (1H, brs), 6.80 (1H, brs), 7.01 (1H, brs), 7.22 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.31 (1H, brs), 7.45 (1H, brs), 7.88 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.93 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.18 (1H, J = 8.6 Hz), 9.00 (1H, s), 11.92 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 523.15247 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 12

[6-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)piridin-3-il]metanol



Se suspendió hidruro de litio y aluminio (12 mg, 0.316 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL). El 6-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)nicotinato de etilo (56.0 mg, 0.102 mmol) sintetizado en el ejemplo (11c) se disolvió en tetrahidrofurano (2 mL),

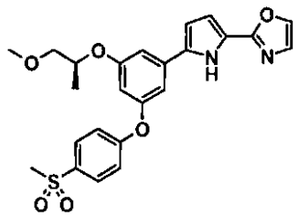
seguido por su adición gota a gota a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a 0°C durante 30 minutos, se le agregó lenta y secuencialmente agua (12 µL) y una solución acuosa de hidróxido de sodio (5M, 48 µL), gota a gota. Después de filtración a través de Celite, el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 50%-100%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (33 mg, rendimiento de 64%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.06 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 3.9, 10.2 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 5.9, 10.2 Hz), 4.57 (1H, m), 4.69 (2H, brs), 6.52 (1H, brt, J = 2.0 Hz), 6.57 (1H, m), 6.74 (1H, m), 6.90 (1H, brt, J = 2.0 Hz), 7.06 (1H, brt, J = 2.0 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.55 (1H, brd, J = 8.2 Hz), 7.69 (1H, brd, J = 8.2 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.41 (1H, brs), 10.00 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 509.17476 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 13

2-{5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-oxazol



(13a) 1-Bromo-3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]benceno

El 3-bromo-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenol (4.86 g, 14.2 mmol) sintetizado en el ejemplo (1c) se disolvió en tolueno (100 mL), y se le agregó (R)-(-)-1-metoxi-2-propanol (1.77 mL, 18.1 mmol) y trifenilfosfina (4.10 g, 15.6 mmol), seguido por enfriamiento a 0°C. Bajo una atmósfera de nitrógeno, se le agregó a gotas azodicarboxilato de dietilo (solución en tolueno al 40%, 7.75 mL, 17.1 mmol) durante 10 minutos, y se agitó a 0°C durante 30 minutos, seguido por aumento natural de la temperatura y agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se le agregó agua (100 mL) y acetato de etilo (100 mL), y la solución se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 20%-40%), para producir el compuesto deseado como un aceite amarillo pálido (5.06 g, rendimiento de 86%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.28 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.05 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.46 (1H, dd, J = 3.9, 10.2 Hz), 3.54 (1H, dd, J = 6.3, 10.2 Hz), 4.49 (1H, m), 6.56 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.77 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.93 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.10 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.89 (2H, d, J = 9.0 Hz).

(13b) 2-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo

El 1-bromo-3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]benceno (2.38 g, 5.73 mmol) sintetizado en el ejemplo (13a), y ácido 1-(t-butoxicarbonil)pirrol-2-borónico (1.45 g, 6.87 mmol), se disolvieron en un disolvente mixto de 1,2-dimetoxietano (50 mL) y agua (6 mL) y se les agregó acetato de paladio (II) (40 mg, 0.178 mmol), trifenilfosfina (180 mg, 0.686 mmol) y carbonato de potasio (2.38 g, 17.2 mmol), seguido por agitación a 90°C durante 18 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (30 mL) y acetato de etilo (50 mL), y la solución se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 20%-40%), para producir el compuesto deseado como un aceite pardo (2.71 g, rendimiento de 94%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.44 (9H, s), 3.05 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.49 (1H, dd, J = 4.3, 10.2 Hz), 3.58 (1H, dd, J =

6.3, 10.2 Hz), 4.53 (1H, m), 6.19-6.23 (2H, m), 6.61 (1H, t, J = 2.4 Hz), 6.63 (1H, dd, J = 1.6, 2.0 Hz), 6.79 (1H, dd, J = 1.6, 2.4 Hz), 7.15 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 2.0, 3.2 Hz), 7.88 (2H, d, J = 9.0 Hz).

(13c) 2-Bromo-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo

El 2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo (2.70 g, 5.38 mmol) sintetizado en el ejemplo (13b) se disolvió en tetrahidrofurano (50 mL), y se enfrió a 0°C. Después de agregar N-bromosuccinimida (960 mg, 5.38 mmol) con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno, se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se le agregó agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 20%-40%), para producir el compuesto deseado como un aceite pardo (2.93 g, rendimiento de 94%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.31 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.42 (9H, s), 3.05 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.48 (1H, dd, J = 4.3, 10.2 Hz), 3.57 (1H, dd, J = 6.3, 10.2 Hz), 4.53 (1H, m), 6.21 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.30 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.57 (1H, t, J = 2.4 Hz), 6.61 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.75 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.12 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.89 (2H, d, J = 9. Hz).

(13d) 2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-oxazol

El 2-bromo-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo (102.9 mg, 0.177 mmol) sintetizado en el ejemplo (13c) se disolvió en tolueno (5 mL), y se le agregó 2-(tri-n-butilestanil)oxazol (133.7 mg, 0.373 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (20.5 mg, 0.0177 mmol), seguido por calentamiento a reflujo durante 18 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 35%-55%), para producir 2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-5-(1,3-oxazol-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo.

Este se disolvió en diclorometano (1 mL) y se le agregó ácido trifluoroacético (2 mL), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas; subsiguientemente el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (20 mL), se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, seguido por lavado adicional con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente

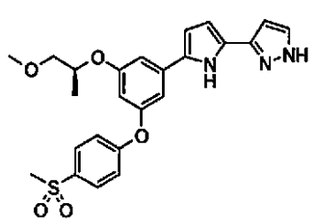
de elución: acetato de etilo/hexano = 65%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (15.6 mg, rendimiento de 19%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm 1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.07 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 4.3, 10.2 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 6.3, 10.2 Hz), 4.56-4.60 (1H, m), 6.55-6.57 (2H, m), 6.84-6.86 (2H, m), 7.02 (1H, t, J = 1.7 Hz), 7.13 (1H, s), 7.15 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.61 (1H, s), 7.91 (2H, d, J = 9.0 Hz), 9.52 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 469.14163 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 14

3-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1H-pirazol



El 2-bromo-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo (375 mg, 0.446 mmol) sintetizado en el ejemplo (13c) y ácido 1H-pirazol-3-ilborónico (120 mg, 1.00 mmol), disponible comercialmente, se disolvió en un disolvente mixto de 1,2-dimetoxietano (20 mL) y agua (5 mL), se le agregó complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (28 mg, 0.034 mmol) y una solución acuosa de carbonato de potasio (3M, 0.65 mL, 1.95

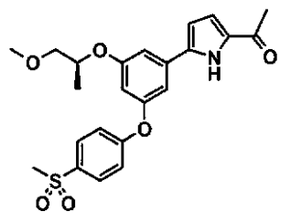
mmol), y se agitó a 100°C durante 7 días bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 20%-80%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (106 mg, rendimiento de 35%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.07 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 3.9, 10.2 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 6.3, 10.2 Hz), 4.57 (1H, m), 6.549-6.55 (4H, m), 6.83 (1H, brs), 7.00 (1H, brs), 7.14 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.90 (2H, d, J = 9.0 Hz), 9.30 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 468.15954 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 15

1-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)etanona



(15a) 1-(5-Bromo-1H-pirrol-2-il)etanona

Se disolvió 2-acetilpirrol (2.00 g, 18.3 mmol) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (100 mL) y metanol (50 mL), y se le agregó N-bromosuccinimida (3.26 g, 18.3 mmol) con agitación a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar 1 hora, el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida. Se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (200 mL), y se extrajo con acetato de etilo (300 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 10%-20%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (770 mg, rendimiento de 22%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): 2.40 (3H, s), 6.24 (1H, dd, J = 2.4, 4.0 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 2.9, 4.0 Hz), 9.37 (1H, brs).

(15b) 2-Acetil-5-bromo-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo

La 1-(5-bromo-1H-pirrol-2-il)etanona (770 mg, 4.1 mmol) sintetizada en el ejemplo (15a) se disolvió en diclorometano (30 mL), y se le agregó trietilamina (0.57 mL, 4.1 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (500 mg, 4.1 mmol). Se disolvió dicarbonato de di-t-butilo (930 mg, 4.3 mmol) en diclorometano (10 mL) y la solución se le agregó, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se diluyó con diclorometano (200 mL), se lavó con ácido clorhídrico 1N, solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 0%-20%), para producir el producto deseado como un sólido blanco (538 mg, rendimiento de 46%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.64 (9H, s), 2.40 (3H, s), 6.24 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.82 (1H, d, J = 3.9 Hz).

(15c) 1-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)etanona

El 2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (146 mg, 0.33 mmol) sintetizado en el ejemplo (1e), y el 2-acetil-5-bromo-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo (141 mg, 0.49 mmol) sintetizado en el ejemplo (15b), se disolvieron en un disolvente mixto de tolueno (3 mL) y etanol (1.3 mL) y se les agregó complejo

de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (13 mg, 0.016 mmol) y una solución acuosa de carbonato de potasio (2M, 0.41 mL, 0.83 mmol), y se agitó a 100°C durante 1.5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (60 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada; subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida.

El residuo resultante se disolvió en diclorometano (2 mL) y se le agregó ácido trifluoroacético (1 mL, 13.0 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida, se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (30 mL), y se extrajo con acetato de etilo (70 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 10%-50%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (95 mg, rendimiento de 66%).

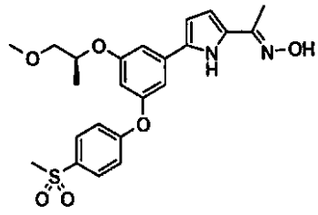
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz,), 2.44 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 4.0, 10.2 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 6.2, 10.2 Hz), 4.56-4.59 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J = 2.9, 3.5 Hz), 6.62 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.86 (1H, t, J = 1.6 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 2.5, 3.9 Hz), 7.02 (1H, s),

7.14 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.8 Hz), 9.64 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 444.14808 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 16

Oxima de (1E)-1-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)etanona



La 1-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-il)etanona (117 mg, 0.26 mmol) sintetizada en el ejemplo (15c) se disolvió en metanol (6 mL), y se le agregó clorhidrato de hidroxilamina (37 mg, 0.53 mmol) y acetato de sodio (26 mg, 0.32 mmol), seguido por calentamiento a reflujo durante 6 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se diluyó con diclorometano (60 mL), se lavó con agua y salmuera saturada, y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 30%-50%), para producir el producto deseado como un sólido blanco (50 mg, rendimiento de 41%).

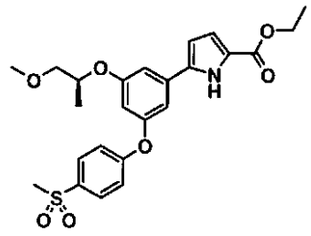
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.32 (3H, d, J = 6.2 Hz), 2.19 (3H,

s), 3.06 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 4.1,10.2 Hz), 3.58 (1H, dd, J = 6.1, 10.2 Hz), 4.52-4.57 (1H, m), 6.47 (2H, d, J = 2.7 Hz), 6.53 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.79 (1H, t, J = 1.5 Hz), 6.89 (1H, brs), 6.95 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.8 Hz), 9.03 (1H, brs)

MS (ESI) m/z: 459.15898 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 17

5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo



(17a) 5-Bromo-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Se disolvió 1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (5.10 g, 30.7 mmol), disponible comercialmente, en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (120 mL) y metanol (60 mL), y se enfrió a 0°C. Se le agregó N-bromosuccinimida (6.52 g, 30.7 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó agua (150 mL) y acetato de etilo (200 mL) y la solución se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente

de elución: acetato de etilo/hexano = 5%-30%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (3.20 g, rendimiento de 40%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.36 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.32 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.21 (1H, dd, J = 2.7, 3.9 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 2.7, 3.9 Hz), 9.21 (1H, brs).

(17b) 5-Bromo-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de 1-t-butilo-2-etilo

El 5-bromo-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (3.20 g, 14.7 mmol) sintetizado en el ejemplo (17a) se disolvió en diclorometano (100 mL), se le agregó dicarbonato de di-t-butilo (3.85 g, 17.6 mmol), trietilamina (4.10 mL, 19.4 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (180 mg, 1.47 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó agua (100 mL) y se extrajo con diclorometano (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 0%-20%), para producir el compuesto deseado como un aceite incoloro (4.37 g, rendimiento de 94%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.34 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.63 (9H, s), 4.30 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.23 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.83 (1H, d, J = 3.9 Hz).

(17c) 5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de 1-t-butilo-2-etilo

El 2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-

fenil}-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (8.73 g, 18.9 mmol) sintetizado en el ejemplo (1e), y el 5-bromo-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de 1-t-butilo-2-etilo (8.37 g, 26.3 mmol) sintetizado en el ejemplo (17b), se disolvieron en un disolvente mixto de tolueno (180 mL) y etanol (77 mL), y se le agregó complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (770 mg, 0.94 mmol) y una solución acuosa de carbonato de potasio (2M, 23.7 mL, 47.2 mmol), y se agitó a 100°C durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (400 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 10%-50%), para producir el compuesto deseado como un aceite amarillo pálido (9.44 g, rendimiento de 84%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.31 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.46 (9H, s), 3.05 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.48 (1H, dd, J = 4.3, 10.2 Hz), 3.57 (1H, dd, J = 5.9, 10.2 Hz), 4.32 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.53 (1H, m), 6.22 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.65 (1H, m), 6.73 (1H, m), 6.88 (1H, m), 6.89 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.12 (1H, d, J = . 9.0 Hz), 7.89 (2H, d, J = 9.0 Hz).

(17d) 5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

El 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-

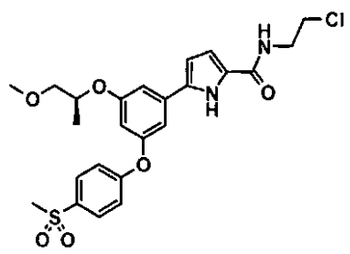
fenil}-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de 1-t-butilo-2-etilo (9.44 g, 16.5 mmol) sintetizado en el ejemplo (17c) se disolvió en diclorometano (90 mL) y se enfrió a 0°C. Se le agregó a gotas ácido trifluoroacético (45 mL) con agitación y bajo una atmósfera de nitrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida, seguido por dilución con acetato de etilo (300 mL); se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (200 mL) y la solución se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 10%-50%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (6.34 g, rendimiento de 81%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.37 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.07 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 3.9, 10.2 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 6.3, 10.2 Hz), 4.34 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.58 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J = 2.5, 4.0 Hz), 6.58 (1H, m), 6.86 (1H, m), 6.93 (1H, dd, J = 2.5, 4.0 Hz), 7.01 (1H, m), 7.13 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.8 Hz), 9.41 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 474.16048 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 18

N-(2-Cloroetil)-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida



(18a) Acido 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico

El 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (4.36 g, 9.2 mmol) sintetizado en el ejemplo (17d) se disolvió en etanol (100 mL), y se le agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 4N (23 mL, 92 mmol), seguido por calentamiento a reflujo durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó ácido clorhídrico 2N (45 mL) para neutralizarla, y el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida. La solución se acidificó con ácido clorhídrico 1N y se extrajo con acetato de etilo (300 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida para producir el producto deseado como un sólido blanco (4.06 g, rendimiento de 99%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz,), 3.07 (3H,

s), 3.46 (3H, s), 3.55 (1H, dd, J = 4.2, 10.4 Hz), 3.66 (1H, dd, J = 6.3, 10.5 Hz), 4.70-4.75 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J = 2.6, 3.9 Hz), 6.59 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.91 (1H, t, J = 1.6 Hz,), 7.04 (1H, dd, J = 2.3, 3.9 Hz), 7.25 (1H, m), 7.14 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.8 Hz), 10.13 (1H, brs).

(18b) N-(2-Cloroetil)-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida

El ácido 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico (150 mg, 0.34 mmol) sintetizado en el ejemplo (18a), clorhidrato de 2-cloroetilamina (78 mg, 0.68 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (41 mg, 0.34 mmol), se disolvieron en diclorometano (15 mL) y se les agregó WSCI·HCl (71 mg, 0.37 mmol) a temperatura ambiente, y se agitó durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se diluyó con diclorometano (150 mL), se lavó con ácido clorhídrico 1N, solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 30%-60%), para producir el producto deseado como un sólido blanco (105 mg, rendimiento de 62%).

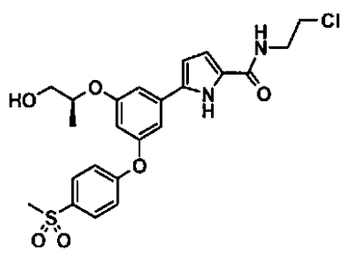
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.07 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 4.0, 10.3 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 6.1,10.4 Hz), 3.70 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.77 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.55-4.59 (1H, m), 6.26-6.29 (1H, brm), 6.50 (1H, dd, J = 2.9, 3.9 Hz), 6.58 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.63 (1H, dd,

J = 2.5, 3.8 Hz), 6.83 (1H, t, J = 1.7 Hz), 6.99 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.8 Hz), 9.52 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 507.13566 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 19

N-(2-Cloroetil)-5-{3-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida



La N-(2-cloroetil)-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida (88 mg, 0.17 mmol) sintetizada en el ejemplo (18b) se disolvió en diclorometano (5 mL) y se enfrió a -78°C, y se le agregó una solución de tribromuro de boro en diclorometano 1.0 mol/L (0.19 mL, 0.19 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La temperatura se aumentó naturalmente y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos; subsiguientemente se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio para neutralizar la solución de reacción y se extrajo con diclorometano (60 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo

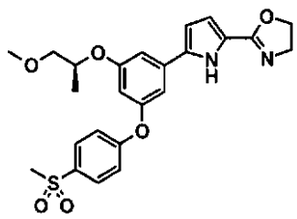
resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 50%-80%), para producir el producto deseado como un sólido blanco (55 mg, rendimiento de 64%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.31 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.1 (1H, brm), 3.08 (3H, s), 3.70 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.76-3.80 (4H, m), 4.52-4.56 (1H, m), 6.27-6.30 (1H, brm), 6.50 (1H, dd, J = 2.9, 3.8 Hz), 6.57 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.64 (1H, dd, J = 2.3, 3.9 Hz), 6.85 (1H, t, J = 1.7 Hz), 6.98 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.8 Hz), 9.56 (1H, brs).

MS (FAB) m/z: 493 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 20

2-{5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-oxazol



La N-(2-cloroetil)-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida (177 mg, 0.349 mmol) sintetizada en el ejemplo (18b) se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL) y se enfrió a 0°C. Se le agregó hidruro de sodio (40 mg, 0.917 mmol) y la temperatura se elevó a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 19 horas. Después de que la solución de reacción se enfrió a 0°C, se le

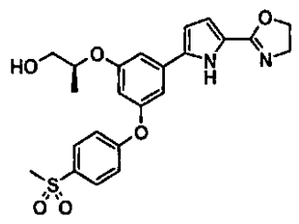
agregó agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 50%-100%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (118 mg, rendimiento de 72%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.07 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 3.9, 10.2 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 6.3, 10.2 Hz), 3.98 (2H, t, J = 9.4 Hz), 4.40 (2H, t, J = 9.4 Hz), 4.56 (1H, m), 6.50 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.56 (1H, brt, J = 2.0 Hz), 6.75 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.83 (1H, brt, J = 2.0 Hz), 7.00 (1H, brt, J = 2.0 Hz), 7.13 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.90 (2H, d, J = 9.0 Hz).

MS (ESI) m/z: 471.16050 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 21

(2S)-2-{3-[5-(4,5-Dihidro-1,3-oxazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenoxi}propan-1-ol



El 2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-

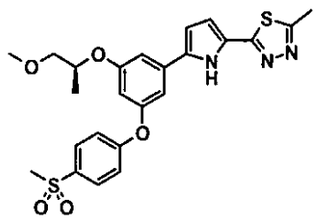
fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-oxazol (3.17 g, 6.74 mmol) sintetizado en el ejemplo 20 se disolvió en diclorometano (100 mL) y se enfrió a -78°C; se le agregó una solución de tribromuro de boro en diclorometano 1.0 mol/l (7.07 mL, 7.07 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La temperatura se elevó naturalmente, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos; subsiguientemente se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio para neutralizar la solución de reacción, y se extrajo con diclorometano (200 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se lavó con acetato de etilo (100 mL) y etanol (50 mL), para producir el producto deseado como un sólido blanco (1.96 g, rendimiento de 64%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.06 (3H, s), 3.79 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.00 (2H, t, J = 9.3 Hz), 4.42 (2H, t, J = 9.4 Hz), 4.58-4.63 (1H, m), 6.40 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.47 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.75 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.79 (1H, t, J = 1.7 Hz), 6.94 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.8 Hz).

MS (ESI) m/z: 457.14357 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 22

2-{5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-1,3,4-tiadiazol



(22a) N'-Acetil-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carbohidrazida

El ácido 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico (114.5 mg, 0.257 mmol) sintetizado en el ejemplo (18a) se disolvió en N,N-dimetilformamida (4 mL), y se le agregó acetohidrazida (39.4 mg, 0.531 mmol), HATU (150.1 mg, 0.395 mol) y N,N-diisopropiletilamina (70 µL, 0.40 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 10%-100%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (73.0 mg, rendimiento de 57%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.99 (3H,

s), 3.06 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.49 (1H, dd, J = 3.9, 10.2 Hz), 3.57 (1H, dd, J = 6.3, 10.2 Hz), 4.58-4.63 (1H, m), 6.46 (1H, dd, J = 2.7, 3.9 Hz), 6.53 (1H, s), 6.78 (1H, dd, J = 2.4, 3.9 Hz), 6.86 (1H, s), 7.10 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.13 (1H, s), 7.88 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.63 (1H, brs), 9.08 (1H, brs), 10.20 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 524.14725 $(M+Na)^+$.

(22b) 2-{5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-1,3,4-tiadiazol

La N'-acetil-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carbohidrazida (58.1 mg, 0.116 mmol) sintetizada en el ejemplo (22a) se disolvió en tolueno (4 mL), se le agregó 2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfoetano (63.5 mg, 0.157 mmol) y piridina (20 μL, 0.25 mmol), y se agitó a 90°C durante 5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (20 mL) a la solución de reacción, y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 40%-80%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (50.6 mg, rendimiento de 87%).

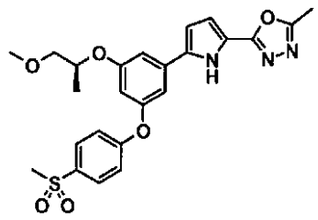
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.34 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.77 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 4.4, 10.3 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 6.4, 10.3 Hz), 4.57-4.61 (1H, m), 6.55 (1H, t, J = 3.4 Hz), 6.58 (1H, t, J = 1.9

Hz), 6.67 (1H, dd, J = 2.4, 3.9 Hz), 6.87 (1H, t, J = 1.7 Hz), 7.03 (1H, s), 7.14 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.8 Hz), 9.74 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 500.12981 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 23)

2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol



La N'-acetil-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carbohidrazida (86.5 mg, 0.172 mmol) sintetizada en el ejemplo (22a) se disolvió en acetonitrilo (5 mL), y se le agregó hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio (60.7 mg, 0.258 mmol) y trietilamina (36 µL, 0.26 mmol), y se agitó a 80°C durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (20 mL) a la solución de reacción, y se extrajo con acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 50%-75%), para producir el compuesto deseado como un

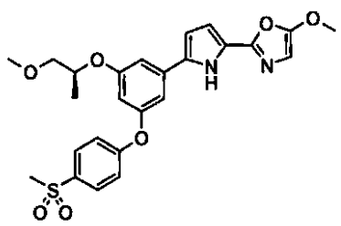
sólido blanco (49.1 mg, rendimiento de 59%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.58 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 3.9, 10.2 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 6.3, 10.2 Hz), 4.55-4.61 (1H, m), 6.57-6.60 (2H, m), 6.85-6.87 (2H, m), 7.02 (1H, s), 7.14 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.6 Hz), 9.65 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 484.15505 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 24

5-Metoxi-2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-oxazol



(24a) N-[(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)carbonil]glicinato de metilo

El ácido 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico (275 mg, 0.617 mmol) sintetizado en el ejemplo (18a) se disolvió en diclorometano (10 mL), y se le agregó clorhidrato del éster metílico de glicina (120 mg, 0.956 mmol), WSCI·HCl (180 mg, 0.939 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (150 mg, 1.23 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó ácido clorhídrico 1N (10 mL) y la solución se separó con diclorometano

(15 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 20%-60%), para producir el producto deseado como un sólido blanco (270 mg, rendimiento de 85%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.31 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.07 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 3.9, 10.2 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 6.3, 10.2 Hz), 3.78 (3H, s), 4.56 (1H, m), 6.48 (1H, brt, J = 3.9 Hz), 6.54-6.58 (2H, m), 6.69 (1H, dd, J = 2.4, 3.9 Hz), 6.89 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.02 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.9 Hz), 10.11 (1H, brs).

(24b) 5-Metoxi-2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-oxazol

El N-[(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-il)carbonil]glicinato de metilo (270 mg, 0.523 mmol) sintetizado en el ejemplo (24a) se disolvió en acetonitrilo (10 mL), y se le agregó trifenilfosfina (410 mg, 1.56 mmol), trietilamina (0.22 mL, 1.58 mmol) y tetracloruro de carbono (0.33 mL, 3.42 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 15 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó agua (10 mL) y la solución se separó con acetato de etilo (15 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en

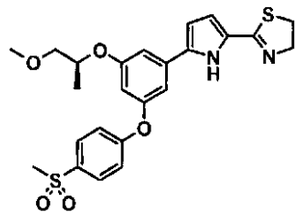
columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 10%-40%), para producir el producto deseado como un sólido anaranjado (162 mg, rendimiento de 62%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.07 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 3.9, 10.2 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 6.3, 10.2 Hz), 3.92 (3H, s), 4.55 (1H, m), 6.08 (1H, s), 6.51-6.55 (2H, m), 6.70 (1H, dd, J = 2.4, 3.9 Hz), 6.83 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.99 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.12 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.90 (2H, d, J = 9.0 Hz), 9.77 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 499.15601 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 25

2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol



(25a) 2-(Tritiltio)etanoamina

Se disolvió ácido clorhídrico 2-aminoetanotiol (5.16 g, 45.4 mmol) en diclorometano (80 mL), y se le agregó ácido trifluoroacético (7.0 mL, 90.8 mmol) y cloruro de trifenilmetilo (13.29 g, 47.7 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (150 mL) y se extrajo con diclorometano (500 mL). La

capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y al residuo resultante se le agregó metanol (100 mL); el subproducto depositado se removió por filtración. Se le agregó ácido clorhídrico 1N (300 mL) para hacer ácida la solución, y el depósito se filtró. Después de que el subproducto se lavó con diclorometano (50 mL) para removerlo, la solución se hizo alcalina con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N, y se extrajo con diclorometano (600 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida para producir el producto deseado como un sólido blanco (8.77 g, rendimiento de 60%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 2.33 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.59 (2H, t, J = 6.6 Hz), 7.19-7.23 (3H, m), 7.26-7.30 (6H, m), 7.41-7.44 (6H, m).

(25b) 5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-N-[2-(tritiltio)etil]-1H-pirrol-2-carboxamida

Al ácido 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico (940 mg, 2.1 mmol) sintetizado en el ejemplo (18a), se le agregó la 2-(tritiltio)etanoamina (1.01 g, 3.17 mmol) sintetizada en el ejemplo (25a) y 4-dimetilaminopiridina (13 mg, 0.1 mmol), seguido por disolución en diclorometano (50 mL); subsiguientemente se le agregó WSCI·HCl (445 mg, 2.3 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. La

solución de reacción se diluyó con diclorometano (150 mL), se lavó con ácido clorhídrico 1N, solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 10%-55%), para producir el producto deseado como un sólido blanco (1.08 g, rendimiento de 69%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.50 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.07 (3H, s), 3.27 (2H, dt, J = 5.9, 6.2 Hz), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 4.0, 10.4 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 5.9, 10.4 Hz), 4.55-4.59 (1H, m), 5.99 (1H, brm), 6.48 (1H, dd, J = 2.8, 3.9 Hz), 6.53 (1H, dd, J = 2.5, 3.9 Hz), 6.57 (1H, t, J = 2.3 Hz), 6.81 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.98 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.19-7.30 (9H, m), 7.42 (6H, dd, J = 1.6, 7.3 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.9 Hz), 9.41 (1H, brs).

(25c) 2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol

Se disolvió óxido de trifenilfosfina (2.41 g, 8.7 mmol) en diclorometano (20 mL) y se le agregó lentamente, gota a gota, anhídrido trifluorometanosulfónico (0.73 mL, 4.3 mmol), a 0°C. Después de agitar 10 minutos se le agregó una solución de 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-N-[2-(tritiltio)etil]-1H-pirrol-2-carboxamida, sintetizada en el ejemplo (25b), en diclorometano (15 mL). Después de que la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, el disolvente

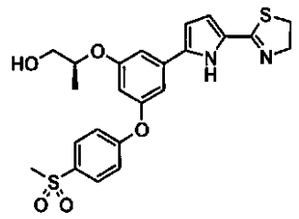
se removió por destilación bajo presión reducida, se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo con acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 50%-80%), para producir el producto deseado como un sólido blanco (636 mg, rendimiento de 90%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.07 (3H, s), 3.39 (2H, t, J = 8.4 Hz), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 3.9, 10.3 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 5.9, 10.3 Hz), 4.33 (2H, t, J = 8.7 Hz), 4.55-4.59 (1H, m), 6.50 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.56 (1H, t, J = 2.5 Hz), 6.64 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.83 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.00 (1H, t, J = 2.4 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.8 Hz).

MS (ESI) m/z: 487.13595 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 26

(2S)-2-{3-[5-(4,5-Dihidro-1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenoxi}propan-1-ol



El 2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol (88 mg, 0.18 mmol) sintetizado en el ejemplo (25c), se disolvió en diclorometano (5 mL) y se enfrió a -78°C; se le agregó una solución de tribromuro de boro en diclorometano 1.0 mol/l (0.22 mL, 0.22 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que la temperatura se elevó naturalmente y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, subsiguientemente se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio para neutralizar la solución de reacción, seguido por extracción con diclorometano (60 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 40%-100%), para producir el producto deseado como un sólido amarillo pálido (46 mg, rendimiento de 54%).

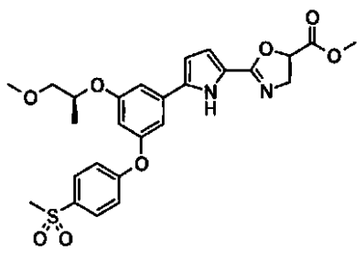
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.29 (3H, d, J = 6.4 Hz), 3.27 (3H,

s), 3.40 (2H, t, J = 8.1 Hz), 3.76-3.78 (2H, m), 4.33 (2H, t, J = 8.2 Hz), 4.55-4.59 (1H, m), 6.47 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.49 (1H, d, J = 3.7 Hz), 6.65 (1H, d, J = 3.7 Hz), 6.82 (1H, s), 6.96 (1H, s), 7.11 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.7 Hz).

MS (ESI) m/z: 473.12049 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 27

2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-carboxilato de metilo



(27a) 2-Hidroxi-3-{[(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino}propanoato de metilo

El ácido 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico (420 mg, 0.943 mmol) sintetizado en el ejemplo (18a) se disolvió en diclorometano (10 mL), y se le agregó clorhidrato del éster metílico de DL-isoserina (300 mg, 1.93 mmol), WSCI·HCl (270 mg, 1.41 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (230 mg, 1.88 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1.5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó ácido clorhídrico 1N (10 mL) y la solución se separó

con diclorometano (15 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 50%-80%), para producir el producto deseado como un sólido blanco (400 mg, rendimiento de 78%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.07 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 3.9, 10.2 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 6.3, 10.2 Hz), 3.72-3.85 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.38 (1H, brt, J = 4.7 Hz), 4.58 (1H, m), 6.43 (1H, brs), 6.47 (1H, m), 6.56 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.63 (1H, dd, J = 2.4, 3.9 Hz), 6.86 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.01 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.12 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.90 (2H, d, J = 9.0 Hz), 9.85 (1H, brs).

(27b) 2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-carboxilato de metilo

El 2-hidroxi-3-{[(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino}propanoato de metilo (686 mg, 1.26 mmol) sintetizado en el ejemplo (27a) se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL), y se le agregó anhídrido metanosulfónico (330 mg, 1.89 mmol) y trietilamina (0.53 mL, 3.80 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 19 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (10 mL), y la solución se separó con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de

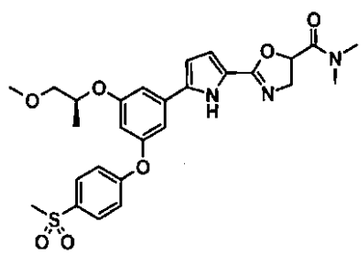
magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 30%-70%), para producir el producto deseado como un sólido blanco (586 mg, rendimiento de 88%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.07 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 3.9, 10.2 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 6.3, 10.2 Hz), 4.10 (1H, dd, J = 7.0, 14.5 Hz), 4.30 (1H, dd, J = 10.6, 14.5 Hz), 4.56 (1H, m), 5.07 (1H, dd, J = 7.0, 10.6 Hz), 6.52 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.57 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.83 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.86 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.00 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.14 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.90 (2H, d, J = 9.0 Hz), 9.66 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 529.16412 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 28

2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-N,N-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-carboxamida



(28a) Acido 2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-carboxílico

El 2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-carboxilato de metilo (60.5 mg, 0.114 mmol) sintetizado en el ejemplo (27b) se disolvió en etanol (4 mL). Se le agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio (5M, 2 mL) y se agitó a 70°C durante 2.5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se le agregó ácido clorhídrico (2M, 5 mL) y acetato de etilo (10 mL) y la solución se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (69.3 mg, rendimiento de ~100%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.07 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.55-3.63 (2H, m), 4.28-4.44 (2H, m), 4.78 (1H, m), 5.49 (1H, brs), 6.60-6.68 (2H, m), 7.10 (1H, brs), 7.14 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.26 (1H, m),

7.39 (1H, brd, J = 8.3 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.3 Hz), 13.10 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 515.14638 $(M+H)^+$.

(28b) 2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-N,N-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-carboxamida

El ácido 2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-carboxílico (154 mg, 0.299 mmol) sintetizado en el ejemplo (28a) se disolvió en diclorometano (10 mL), y se le agregó clorhidrato de dimetilamina (75.0 mg, 0.920 mmol), WSCI·HCl (115 mg, 0.600 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (110 mg, 0.900 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 días bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó agua (10 mL) y la solución se separó con diclorometano (15 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 70%-100%), para producir el producto deseado como un sólido blanco (107 mg, rendimiento de 66%).

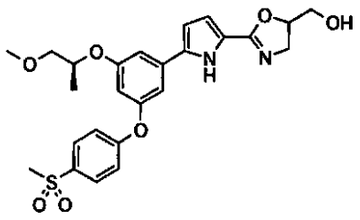
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.02 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 3.9, 10.2 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 5.9, 10.2 Hz), 4.19 (1H, ddd, J = 1.2, 10.2, 14.1 Hz), 4.33 (1H, brdd, J = 7.8, 14.1 Hz), 4.57 (1H, m), 5.27 (1H, dd, J = 7.8, 10.2 Hz), 6.50 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.56 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.78 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.83 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.01 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.90 (2H, d, J =

8.9 Hz), 9.80 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 542.19865 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 29

[2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il]metanol



Se suspendió hidruro de litio y aluminio (17.0 mg, 0.448 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL). El 2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-carboxilato de metilo (77.0 mg, 0.146 mmol) sintetizado en el ejemplo (27b) se disolvió en tetrahidrofurano (2 mL), seguido por su adición a gotas a 0°C y bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a 0°C durante 30 minutos, se le agregó secuencialmente agua (17 µL) y una solución acuosa de hidróxido de sodio (5M, 68 µL) lentamente, gota a gota. Después de filtración a través de Celite, el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 50%-100%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (54.1 mg, rendimiento de 74%).

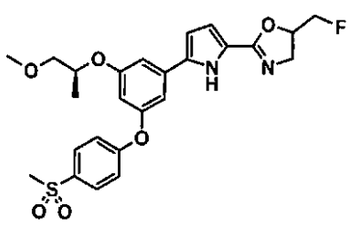
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.29-1.33 (3H, m), 3.06 (3H, s),

3.41 (3H, s), 3.49 (1H, m), 3.58 (1H, m), 3.63-3.76 (2H, m), 3.83 (1H, m), 3.97 (1H, m), 4.59 (1H, m), 4.76 (1H, m), 6.46 (1H, m), 6.54 (1H, brs), 6.72 (1H, m), 6.69 (1H, brs), 7.05 (1H, m), 7.13 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.8 Hz).

MS (ESI) m/z: 501.17097 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 30

5-(Fluorometil)-2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-oxazol



El [2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il]metanol (100 mg, 0.20 mmol) sintetizado en el ejemplo 29 se disolvió en diclorometano (5 mL), y se le agregó trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (81 µL, 0.44 mmol) a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 6 horas, se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo con diclorometano (60 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de

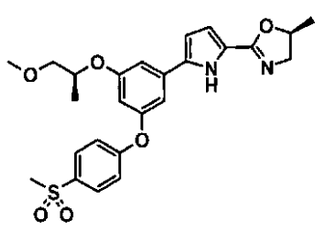
etilo/hexano = 80%-100%), para producir el producto deseado como un sólido blanco (61 mg, rendimiento de 61%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.07 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 4.1,10.3 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 6.3, 10.3 Hz), 3.82 (1H, dd, J = 7.4, 14.5 Hz), 4.10 (1H, ddd, J = 1.4, 10.1, 14.6 Hz), 4.49 (1H, ddd, J = 5.5, 10.5, 37.9 Hz), 4.54-4.58 (1H, m), 4.62 (1H, ddd, J = 3.0, 10.6, 33.3 Hz), 4.85-4.96 (1H, m), 6.51 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.57 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.80 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.81 (1H, t, J = 1.9 Hz), 6.98 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.9 Hz)

MS (ESI) m/z: 503.16398 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 31

(5S)-2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol



(31a) N-[(2R)-2-Hidroxipropil]-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida

El ácido 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico (204 mg, 0.458 mmol) sintetizado en el ejemplo (18a) se disolvió en diclorometano (10 mL), y se le agregó (R)-(-)-1-

amino-2-propanol (72.0µ mL, 0.914 mmol), WSCI·HCl (130 mg, 0.678 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (115 mg, 0.941 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 18 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó ácido clorhídrico 1N (10 mL) y la solución se separó con diclorometano (15 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 60%-100%), para producir el producto deseado como un sólido blanco (191 mg, rendimiento de 83%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.21 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.31 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.07 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 3.9, 10.2 Hz), 3.57 (1H, m), 3.59 (1H, dd, J = 6.3, 10.2 Hz), 3.98 (1H, m), 4.56 (1H, m), 6.47 (1H, dd, J = 2.7, 3.9 Hz), 6.50 (1H, brs), 6.55 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.64 (1H, dd, J = 2.4, 3.9 Hz), 6.87 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.00 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.12 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.89 (2H, d, J = 9.0 Hz), 10.09 (1H, brs).

(31b) (5S)-2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol

La N-[(2R)-2-hidroxipropil]-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida (191 mg, 0.380 mmol) sintetizada en el ejemplo (31a) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL), y se le agregó ácido metanosulfónico anhidro (100 mg, 0.574 mmol) y trietilamina (0.16 mL, 1.15 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante

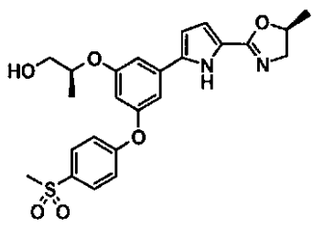
18 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (10 mL) y la solución se separó con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 30%-70%), para producir el producto deseado como un sólido blanco (136 mg, rendimiento de 74%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.42 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.07 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 4.3, 10.2 Hz), 3.52 (1H, dd, J = 7.4, 14.1 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 6.3, 10.2 Hz), 4.06 (1H, dd, J = 9.4, 14.1 Hz), 4.57 (1H, m), 4.82 (1H, m), 6.50 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.55 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.75 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.83 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.00 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.13 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.90 (2H, d, J = 9.0 Hz).

MS (ESI) m/z: 485.17394 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 32

(2S)-2-{3-{5-[(5S)-5-Metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenoxi)propan-1-ol



El (5S)-2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol (280 mg, 0.58 mmol) sintetizado en el ejemplo(31b) se disolvió en diclorometano (10 mL) y se enfrió a -78°C; se le agregó una solución de tribromuro de boro en diclorometano 1.0 mol/l (0.61 mL, 0.61 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que la temperatura se elevó naturalmente y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio para neutralizar la solución de reacción, seguido por extracción con diclorometano (60 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo), para producir el producto deseado como un sólido blanco (222 mg, rendimiento de 82%).

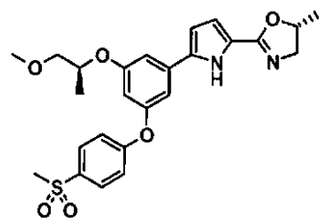
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.28 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.43 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.07 (3H, s), 3.55 (1H, dd, J = 7.3, 13.9 Hz), 3.79 (2H, d, J = 5.4

Hz), 4.09 (1H, dd, J = 9.2, 14.0 Hz), 4.60-4.64 (1H, m), 4.81-4.87 (1H, m), 6.36 (1H, t, J = 2.3 Hz), 6.46 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.75 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.91 (1H, t, J = 1.9 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.9 Hz).

MS (ESI) m/z: 471.15892 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 33

(5R)-2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol



(33a) N-[(2S)-2-Hidroxipropil]-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida

El ácido 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico (305 mg, 0.685 mmol) sintetizado en el ejemplo (18a) se disolvió en diclorometano (10 mL), y se le agregó (S)-(+)-1-amino-2-propanol (110µ mL, 1.40 mmol), WSCI·HCl (200 mg, 1.04 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (170 mg, 1.39 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó ácido clorhídrico 1N (10 mL) y la solución se separó con diclorometano (15 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por

destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 60%-100%), para producir el producto deseado como un sólido blanco (285 mg, rendimiento de 83%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.24 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.07 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 3.9, 10.2 Hz), 3.56-3.65 (2H, m), 4.01 (1H, m), 4.58 (1H, m), 6.35 (1H, brt, J = 5.5 Hz), 6.49 (1H, dd, J = 2.7, 3.9 Hz), 6.57 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.62 (1H, dd, J = 2.4, 3.9 Hz), 6.84 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.00 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.6 Hz), 9.66 (1H, brs).

(33b) (5R)-2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol

La N-[(2S)-2-hidroxipropil]-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida (285 mg, 0.567 mmol) sintetizada en el ejemplo (33a) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL), y se le agregó ácido metanosulfónico anhidro (130 mg, 0.746 mmol) y trietilamina (0.24 mL, 1.72 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 21 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (10 mL) y la solución se separó con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución:

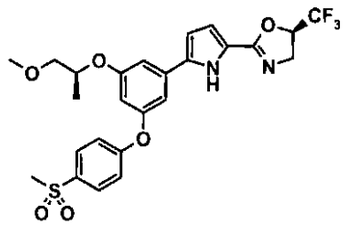
acetato de etilo/hexano = 30%-70%), para producir el producto deseado como un sólido blanco (155 mg, rendimiento de 56%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.31 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.41 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.06 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 3.9, 10.2 Hz), 3.51 (1H, dd, J = 8.2, 14.1 Hz), 3.58 (1H, dd, J = 5.9, 10.2 Hz), 4.04 (1H, dd, J = 9.4, 14.1 Hz), 4.56 (1H, m), 4.80 (1H, m), 6.50 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.55 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.74 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.84 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.00 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.12 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.89 (2H, d, J = 9.0 Hz).

MS (ESI) m/z: 485.17398 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 34

(5R)-2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol



(34a) 5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-N-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-1H-pirrol-2-carboxamida

El ácido 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico (408 mg, 0.94 mmol) sintetizado en el ejemplo (18a), (2S)-3-amino-1,1,1-trifluoro-2-propanol (177 mg, 1.37 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (224 mg, 1.87 mmol), se disolvieron en diclorometano

(20 mL) y se les agregó WSCI·HCl (193 mg, 1.01 mmol) a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se diluyó con diclorometano (200 mL), se lavó con ácido clorhídrico 1N, solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 50%-70%), para producir el producto deseado como una sustancia amorfa blanca (339 mg, rendimiento de 67%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.31 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.08 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.52 (1H, dd, J = 3.9, 10.3 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 6.2, 10.2 Hz), 3.58-3.65 (1H, m), 3.85 (1H, ddd, J = 2.7, 6.6, 14.9 Hz), 4.08-4.15 (1H, brm), 4.53-4.60 (1H, m), 4.74 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.37 (1H, t, J = 6.1 Hz), 6.50 (1H, dd, J = 3.0, 4.0 Hz), 6.58 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 2.7, 4.0 Hz), 6.84 (1H, t, J = 1.7 Hz), 6.99 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.9 Hz), 9.82 (1H, brs).

(34b) (5R)-2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol

La 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-N-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-1H-pirrol-2-carboxamida (339 mg, 0.61 mmol) sintetizada en el ejemplo (34a) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL), y se le agregó trietilamina (0.51 mL, 3.66 mmol) y ácido metanosulfónico

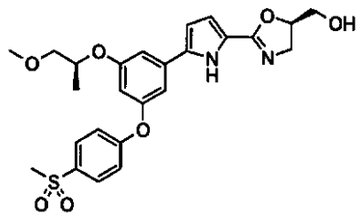
anhidro (296 mg, 1.71 mmol) a 0°C, seguido por calentamiento a 120°C durante 30 horas. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo con acetato de etilo (60 mL). Después de lavar con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 30%-50%), para producir el producto deseado como un sólido blanco (328 mg, rendimiento de 84%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.08 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 3.9, 10.4 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 6.3, 10.1 Hz), 4.15 (1H, dd, J = 6.5, 15.4 Hz), 4.22 (1H, dd, 10.0, 15.4 Hz), 4.55-4.59 (1H, m), 4.88-4.92 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J = 2.4,4.0 Hz), 6.58 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.82 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 2.3, 3.9 Hz), 6.98 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.8 Hz), 9.25 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 539.14603 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 35

[(5R)-2-{5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il]metanol



(35a) N-[(2S)-2,3-Dihidroxipropil]-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida

El ácido 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico (338 mg, 0.759 mmol) sintetizado en el ejemplo (18a) se disolvió en diclorometano (10 mL), y se le agregó (S)-(-)-3-amino-1,2-propanodiol (105 mg, 1.15 mmol), WSCI·HCl (220 mg, 1.15 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (185 mg, 1.51 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 días bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó ácido clorhídrico 1N (10 mL) y la solución se separó con diclorometano (15 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 70%-100%), para producir el producto deseado como un sólido blanco (265 mg, rendimiento de 68%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.07 (3H,

s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 3.9, 10.2 Hz), 3.553-3.64 (4H, m), 3.85 (1H, m), 4.57 (1H, m), 6.38 (1H, m), 6.50 (1H, dd, J = 2.7, 3.9 Hz), 6.58 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.64 (1H, dd, J = 2.4, 3.9 Hz), 6.84 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.00 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.13 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.91 (2H, d, J = 9.0 Hz), 9.59 (1H, brs).

(35b) N-{(2S)-2-Hidroxi-3-[(triisopropilsilil)oxi]propil}-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida

La N-[(2S)-2,3-dihidroxipropil]-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida (265 mg, 0.514 mmol) sintetizada en el ejemplo (35a) se disolvió en diclorometano (10 mL), y se le agregó cloruro de triisopropilsililo (0.12 mL, 0.691 mmol), trietilamina (0.21 mL, 1.51 mol) y 4-dimetilaminopiridina (6.0 mg, 0.049 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 24 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó agua (10 mL) y la solución se separó con diclorometano (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 20%-50%), para producir el producto deseado como un sólido blanco (177 mg, rendimiento de 51%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.04-1.13 (21H, m), 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.07 (3H, s), 3.21 (1H, d, J = 4.3 Hz), 3.38 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 3.9, 10.2 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 6.3, 10.2 Hz), 3.67 (1H, dd, J = 6.3, 9.8 Hz), 3.73 (1H, m), 3.76 (1H, dd, J = 5.0, 9.8 Hz), 3.86 (1H, m), 4.58

(1H, m), 6.43 (1H, brt, J = 5.9 Hz), 6.48 (1H, dd, J = 2.8, 3.9 Hz), 6.56 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.61 (1H, dd, J = 2.4, 3.9 Hz), 6.85 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.00 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.6 Hz), 9.80 (1H, brs).

(35c) (5S)-2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-{[(triisopropilsilil)oxi]metil}-4,5-dihidro-1,3-oxazol

La N-{(2S)-2-hidroxi-3-[(triisopropilsilil)oxi]propil}-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida (177 mg, 0.262 mmol) sintetizada en el ejemplo (35b) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL), y se le agregó ácido metanosulfónico anhidro (70.0 mg, 0.402 mmol) y trietilamina (0.22 mL, 1.58 mmol), seguido por agitación a 70°C durante 3 días bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (10 mL) y la solución se separó con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 30%-60%), para producir el producto deseado como un aceite amarillo (180 mg, rendimiento de ~100%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.02-1.10 (21H, m), 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.07 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 4.3, 10.2 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 6.3, 10.2 Hz), 3.82-3.90 (3H, m), 4.00 (1H, dd, J = 9.8, 14.1 Hz), 4.58 (1H, m), 4.75 (1H, m), 6.49 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.55 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.73 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.83 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.00 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.13 (2H,

d, J = 9.0 Hz), 7.90 (2H, d, J = 9.0 Hz), 9.59 (1H, brs).

(35d) [(5R)-2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il]metanol

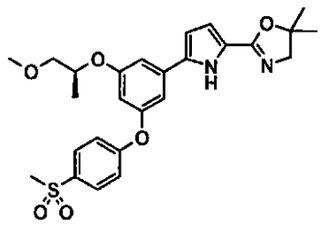
El (5S)-2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-{[(triisopropilsilil)oxi]metil}-4,5-dihidro-1,3-oxazol (180 mg, 0.262 mmol) sintetizado en el ejemplo (35c) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL), y se le agregó fluoruro de tetrabutilamonio (solución en tetrahidrofurano 1M, 0.53 mL, 0.53 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 60%-100%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (103 mg, rendimiento de 79%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.27 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.07 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.49 (1H, dd, J = 3.9, 10.2 Hz), 3.58 (1H, dd, J = 6.3, 10.2 Hz), 3.67 (1H, dd, J = 5.1, 12.5 Hz), 3.74 (1H, dd, J = 7.4, 14.5 Hz), 3.84 (1H, dd, J = 3.1, 12.5 Hz), 4.00 (1H, dd, J = 9.8, 14.5 Hz), 4.54 (1H, m), 4.78 (1H, m), 6.46 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.55 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.71 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.85 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.98 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.90 (2H, d, J = 9.0 Hz), 9.59 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 501.16898 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 36

2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5,5-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol



(36a) N-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida

El ácido 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico (300 mg, 0.673 mmol) sintetizado en el ejemplo (18a) se disolvió en diclorometano (10 mL), y se le agregó 1-amino-2-metil-2-propanol (150 mg, 1.68 mmol), WSCI·HCl (185 mg, 0.965 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (165 mg, 1.35 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 17 horas, bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó ácido clorhídrico 1N (10 mL) y la solución se separó con diclorometano (15 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de

etilo/hexano = 60%-100%), para producir el producto deseado como un sólido blanco (307 mg, rendimiento de 88%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.26 (6H, s), 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.07 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.41 (2H, m), 3.51 (1H, dd, J = 3.9, 10.2 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 6.3, 10.2 Hz), 4.58 (1H, m), 4.46 (1H, brs), 6.48 (1H, dd, J = 2.7, 3.9 Hz), 6.56 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 2.4, 3.9 Hz), 6.86 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.00 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.12 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.90 (2H, d, J = 9.0 Hz), 9.86 (1H, brs).

(36b) 2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5,5-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol

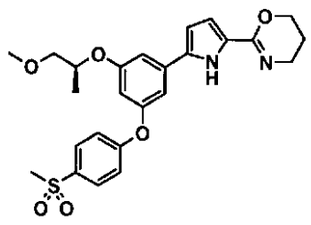
La N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida (307 mg, 0.594 mmol) sintetizada en el ejemplo (36a) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL), y se le agregó ácido metanosulfónico anhidro (160 mg, 0.918 mmol) y trietilamina (0.25 mL, 1.79 mol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 4 días bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (10 mL) y la solución se separó con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 30%-70%), para producir el producto deseado como un sólido blanco (187 mg, rendimiento de 63%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.47 (6H, s), 3.07 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 3.9, 10.2 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 6.3, 10.2 Hz), 3.69 (1H, s), 4.57 (1H, m), 6.50 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.55 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.74 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.83 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.00 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.13 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.90 (2H, d, J = 9.0 Hz).

MS (ESI) m/z: 499.18990 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 37

2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina



(37a) N-(3-Hidroxipropil)-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida

El ácido 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico (250 mg, 0.561 mmol) sintetizado en el ejemplo (18a) se disolvió en diclorometano (10 mL), y se le agregó 3-amino-1-propanol (90.0 µL, 1.18 mmol), WSCI·HCl (165 mg, 0.861 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (140 mg, 1.15 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó ácido clorhídrico 1N (10 mL) y la solución se separó con diclorometano (15

mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 60%-100%), para producir el producto deseado como un sólido blanco (216 mg, rendimiento de 77%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.78 (2H, m), 3.07 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 3.9, 10.2 Hz), 3.56-3.62 (3H, m), 3.71 (2H, m), 4.58 (1H, m), 6.32 (1H, brs), 6.49 (1H, dd, J = 2.7, 3.9 Hz), 6.56-6.60 (2H, m), 6.84 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.99 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.13 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.91 (2H, d, J = 9.0 Hz), 9.63 (1H, brs).

(37b) 2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina

La N-(3-hidroxipropil)-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida (216 mg, 0.430 mmol) sintetizada en el ejemplo (37a) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL), y se le agregó ácido metanosulfónico anhidro (115 mg, 0.660 mmol) y trietilamina (0.18 mL, 1.29 mol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 4 días, y a 80°C durante 17 horas, bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (10 mL), y la solución se separó con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión

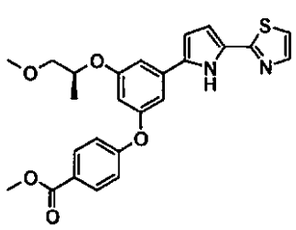
reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 50%-90%), para producir el producto deseado como un sólido pardusco pálido (150 mg, rendimiento de 72%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.98 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.48-3.54 (3H, m), 3.59 (1H, dd, J = 6.3, 10.2 Hz), 4.32 (2H, brt, J = 5.5 Hz), 4.56 (1H, m), 6.46 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.53 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.62 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.82 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.99 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.12 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.89 (2H, d, J = 9.0 Hz).

MS (ESI) m/z: 485.17572 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 38

4-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}benzoato de metilo



(38a) 1-Bromo-3-metoxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]benceno

El 3-bromo-5-metoxifenol (7.60 g, 37.4 mmol) sintetizado en el ejemplo (1a) se disolvió en tolueno (100 mL), y se le agregó R-(-)1-metoxi-2-propanol (4.40 mL, 44.9 mmol) y trifenilfosfina (13.8 g, 52.6 mmol), seguido por la adición, gota a gota, de azodicarboxilato de dietilo (solución en tolueno

2.2 mol/l, 24 mL, 52.8 mmol) a 0°C, y agitación a temperatura ambiente durante 1.5 horas, bajo una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida, se le agregó éter dietílico (100 mL) y el depósito se filtró para removerlo. El licor madre se destiló bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 10%-20%), para producir el compuesto deseado como un líquido incoloro (9.22 g, rendimiento de 89%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.30 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.40 (3H, s), 3.47 (1H, dd, J = 10.6, 4.3 Hz), 3.55 (1H, dd, J = 10.4, 6.1 Hz), 3.76 (3H, s), 4.46-4.52 (1H, m), 6.42 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 2.3, 1.6 Hz), 6.69 (1H, t, J = 2.0 Hz).

MS (EI) m/z: 274 $(M)^+$.

(38b) 3-Bromo-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenol

El 1-bromo-3-metoxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]benceno (9.21 g, 33.5 mmol) sintetizado en el ejemplo (38a) se disolvió en 1-metil-2-pirrolidona (100 mL), y se le agregó tiometóxido de sodio (2.75 g, 37.3 mmol), seguido por agitación a 130°C durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó ácido clorhídrico 2N (500 mL) y se extrajo con éter dietílico (300 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en

columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 20%-25%), para producir el compuesto deseado como un líquido incoloro (8.30 g, rendimiento de 95%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.41 (3H, s), 3.46 (1H, dd, J = 10.2, 4.3 Hz), 3.55 (1H, dd, J = 10.6, 5.9 Hz), 4.45-4.51 (1H, m), 4.96 (1H, br s), 6.36 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.59 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.68 (1H, t, J = 2.0 Hz).

MS (EI) m/z: 260 $(M)^+$.

(38c) 3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol

El 3-bromo-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenol (8.30 g, 31.8 mmol) sintetizado en el ejemplo (38b) se disolvió en N,N-dimetilformamida (100 mL), y se le agregó bis(pinacolato)diboro (10.50 g, 41.3 mmol), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (810 mg, 0.992 mmol) y acetato de potasio (15.50 g, 158 mmol), seguido por agitación a 90°C durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (500 mL) y se extrajo con éter dietílico (300 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 20%-30%), para producir el compuesto deseado como un aceite pardusco (8.75 g, rendimiento

de 89%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.26 (3H, d, J = 4.1 Hz), 1.33 (12H, s), 3.41 (1H, s), 3.47 (1H, dd, J = 10.2, 4.7 Hz), 3.57 (1H, dd, J = 10.6, 5.9 Hz), 4.52-4.58 (1H, m), 4.80 (1H, brs), 6.55 (1H, t, J = 2.4 Hz), 6.83 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.95 (1H, d, J = 2.4 Hz).

MS (FAB) m/z: 309 $(M+H)^+$.

(38d) 2-{3-Hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo

El 3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (3.30 g, 10.7 mmol) sintetizado en el ejemplo (38c), y el 2-bromo-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo (4.10 g, 12.5 mmol) sintetizado en el ejemplo (1g), se disolvieron en un disolvente mixto de 1,4-dioxano (100 mL) y agua (25 mL) y se les agregó complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (400 mg, 0.490 mmol) y carbonato de potasio (7.20 g, 52.1 mmol), seguido por agitación a 50°C durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (400 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 25%-40%), para producir el compuesto deseado como un aceite amarillo pálido (3.72 g,

rendimiento de 81%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.24-1.29 (12H, m), 3.40 (3H, s), 3.47 (1H, dd, J = 4.4, 10.3 Hz), 3.57 (1H, dd, J = 5.9, 10.3 Hz), 4.48-4.54 (1H, m), 5.74 (1H, brs), 6.19 (1H, brs), 6.39-6.44 (2H, brs), 6.55 (1H, brs), 6.60 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.31 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.81 (1H, d, J = 3.4 Hz).

(38e) 2-{3-[4-(Metoxicarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo

El 2-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo (117 mg, 0.272 mmol) sintetizado en el ejemplo (38d) se disolvió en diclorometano (20 mL), y se le agregó ácido 4-metoxicarbonilfenil-borónico (100 mg, 0.556 mmol), acetato de cobre (II) (80 mg, 0.440 mmol), trietilamina (0.20 mL, 1.435 mmol) y tamices moleculares de 4A (100 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 días bajo una atmósfera de nitrógeno. El depósito de esta solución de reacción se filtró por Celite. Este licor madre se destiló bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 15%-25%), para producir el compuesto deseado como un aceite amarillo (70 mg, rendimiento de 46%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.31 (12H, m), 3.40 (3H, s), 3.48 (1H, dd, J = 10.2, 4.3 Hz), 3.57 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 3.90 (3H, s), 4.48-4.58 (1H, m), 6.25 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.58 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.63 (1H, t, J = 2.4 Hz), 6.70 (1H, dd, J = 2.4, 1.2 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 2.4, 1.6 Hz), 7.04 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.33 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.80 (1H, d, J = 3.5 Hz), 8.00 (2H, d, J

= 9.0 Hz).

(38f) 4-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi} benzoato de metilo

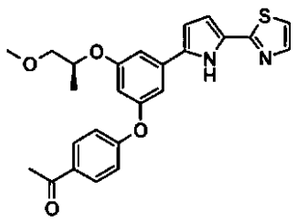
El 2-{3-[4-(metoxicarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo (70 mg, 0.124 mmol) sintetizado en el ejemplo (38e), se disolvió en diclorometano (1.0 mL). Se le agregó a gotas ácido trifluoroacético (2.0 mL) con agitación y bajo una atmósfera de nitrógeno; se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida, seguido por dilución con acetato de etilo (30 mL); se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (20 mL) y la solución se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 30%-50%), para producir el compuesto deseado como un líquido amarillo pálido (65 mg, rendimiento de ~100%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.42 (3H, s), 3.52 (1H, dd, J = 3.9, 10.2 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 5.9, 10.2 Hz), 3.91 (3H, s), 4.60-4.70 (1H, m), 6.56-6.59 (2H, m), 6.86 (1H, brs), 6.93 (1H, brs), 7.05 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.15 (1H, brs), 7.70 (1H, brs), 8.02 (2H, d, J = 9.0 Hz).

MS (ESI) m/z: 465.19025 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 39

1-(4-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}fenil)etanona



(39a) 2-{3-(4-Acetilfenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo

El 2-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo (92 mg, 0.214 mmol) sintetizado en el ejemplo (38d) se disolvió en diclorometano (10 mL), y se le agregó ácido 4-acetilfenilborónico (70 mg, 0.427 mmol), acetato de cobre (II) (60 mg, 0.330 mmol), trietilamina (0.15 mL, 1.08 mmol) y tamices moleculares de 4A (90 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 día bajo una atmósfera de nitrógeno. El depósito de esta solución de reacción se filtró por Celite. Este licor madre se destiló bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 15%-25%), para producir el compuesto deseado como un aceite amarillo (73 mg, rendimiento de 62%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.32 (12H, m), 2.57 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.48 (1H, dd, J = 10.2, 4.3 Hz), 3.57 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 4.53-4.54 (1H, m), 6.26 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.59 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.63 (1H, t, J =

2.3 Hz), 6.71 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 2.2, 1.4 Hz), 7.06 (2H, dt, J = 9.4, 2.4 Hz), 7.30 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.80 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.94 (2H, dt, J = 9.4, 2.4 Hz).

(39b) 1-(4-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}fenil)etanona

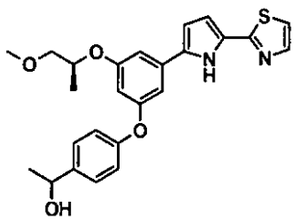
El 2-{3-(4-acetilfenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo (73 mg, 0.133 mmol) sintetizado en el ejemplo (39a) se disolvió en diclorometano (1.0 mL). Se le agregó a gotas ácido trifluoroacético (2.0 mL) con agitación y bajo una atmósfera de nitrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 30%-40%), para producir el compuesto deseado como un líquido amarillo pálido (56 mg, rendimiento de 94%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.59 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.52 (1H, dd, J = 10.3, 3.9 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 10.3, 5.9 Hz), 4.61-4.68 (1H, m), 6.54-6.59 (2H, m), 6.82 (1H, d, J = 2.9 Hz), 6.91 (1H, s), 7.06-7.11 (3H, br m), 7.18-7.20 (1H, br m), 7.68-7.70 (1H, br m), 7.96 (2H, d, J = 8.8 Hz), 10.51 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 449.15388 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 40

1-(4-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}fenil)etanol



La 1-(4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}fenil)etanona (30 mg, 0.067 mmol) sintetizada en el ejemplo (39b) se disolvió en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (3.0 mL) y metanol (1.0 mL), y se le agregó borohidruro de sodio (10 mg, 0.264 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta solución de reacción, se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 40%-60%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (27.5 mg, rendimiento de 91%).

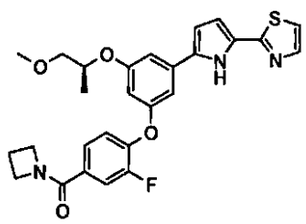
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.53 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.42 (3H, s), 3.49 (1H, dd, J = 9.4, 5.1 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 4.52-4.59 (1H, m), 4.92 (1H, q, J = 6.3 Hz), 6.47-6.52 (2H, m),

6.72 (1H, t, J = 2.7 Hz), 6.92 (1H, s), 7.04 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.16 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.37 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.67 (1H, d, J = 3.1 Hz), 9.72 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 451.16915 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 41

2-{5-{3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il-1,3-tiazol



(41a) 1-(3,4-Difluorobenzoil)azetidina

Se disolvió ácido 3,4-difluorobenzoico (3.00 g, 19.0 mmol), disponible comercialmente, en diclorometano (50 mL), y se le agregó N,N-dimetilformamida (0.10 mL), seguido por la adición a gotas de cloruro de oxalilo (1.98 mL, 22.8 mmol) y agitación a temperatura ambiente durante la noche, bajo una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se disolvió en diclorometano (100 mL) y se le agregó clorhidrato de azetidina (2.27 g, 24.2 mmol) y trietilamina (6.60 mL, 47.4 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 4.5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó ácido clorhídrico 0.5N (100 mL) y se extrajo con diclorometano (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se

secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 40%-50%), para producir el compuesto deseado como un líquido incoloro (600 mg, rendimiento de 16%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 2.37 (2H, m), 4.23 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.32 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.20 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.50 (1H, m).

(41b) 2-(5-{3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il-1,3-tiazol

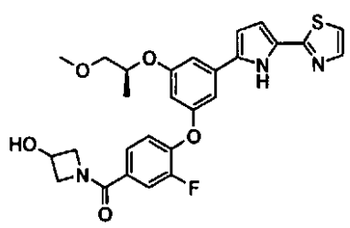
El 2-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo (70 mg, 0.163 mmol) sintetizado en el ejemplo (38d), y la 1-(3,4-difluorobenzoil)azetidina (68 mg, 0.345 mmol) sintetizada en el ejemplo (41a), se disolvieron en sulfóxido de dimetilo (3.0 mL) y se les agregó hidruro de sodio (60%, 25 mg, 0.63 mmol), seguido por agitación a 100°C durante 5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó ácido clorhídrico 2N (30 mL) y se extrajo con éter dietílico (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 60%-80%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo (54 mg, rendimiento de 65%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.38 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 3.9, 10.2 Hz), 3.58 (1H, dd, J = 6.3, 10.2 Hz), 4.20-4.26 (2H, brs), 4.33-4.40 (2H, brs), 4,57 (1H, m), 6.49-6.52 (2H, m), 6.71 (1H, dd, J = 2.4, 3.9 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 1.6, 2.4 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 1.6, 2.4 Hz), 7.07 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.16 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.40 (1H, ddd, J = 1.2, 2.4, 8.6 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 2.0, 11.0 Hz), 7.68 (1H, d, J = 3.2 Hz), 9.62 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 508.17094 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 42

1-(3-Fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}benzoil)azetidin-3-ol



(42a) 1-(3,4-Difluorobenzoil)-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-azetidina

Se disolvió ácido 3,4-difluorobenzoico (1.00 g, 6.33 mmol), disponible comercialmente, en metanol (10 mL), y se le agregó clorhidrato de 3-hidroxiazetidina (830 mg, 7.58 mmol), cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio n-hidratado (2.10 g, 7.59 mmol) y N-metilmorfolina (0.85 mL, 2.83 mmol), seguido por agitación a temperatura

ambiente durante 2.5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. El material insoluble se removió por filtración en Celite y el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 50%-70%).

El compuesto resultante se disolvió en diclorometano (20 mL) y se le agregó 3,4-dihidro-2H-pirano (1.00 mL, 11.1 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (250 mg, 0.99 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó trietilamina (0.5 mL), el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 35%-50%), para producir el compuesto deseado como un líquido incoloro (2.24 g, rendimiento de ~100%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.48-1.65 (4H, br m), 1.68-1.89 (2H, br m), 3.46-3.55 (2H, br m), 3.83-3.88 (2H, br m), 4.02-4.47 (2H, br m), 4.55-4.66 (2H, br m), 7.18-7.21 (1H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.47-7.52 (1H, m).

(42b) 2-(5-{3-(2-Fluoro-4-{[3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)azetidin-1-il]carbonil}fenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol

El 2-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo (150 mg, 0.348 mmol) sintetizado en el ejemplo (38d), y la 1-(3,4-difluorobenzoil)-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)azetidina (220 mg, 0.740 mmol) sintetizada en el ejemplo (42a), se

disolvieron en sulfóxido de dimetilo (5.0 mL) y se les agregó hidruro de sodio (60%, 70 mg, 1.75 mmol), seguido por agitación a 100°C durante 1.5 horas, bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó salmuera saturada (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL). Subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 65%-85%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (158 mg, rendimiento de 75%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.48-1.90 (6H, m), 3.41 (3H, s), 3.46-3.55 (2H, m), 3.50 (1H, dd, J = 10.2, 4.3 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 10.4, 6.1 Hz), 3.80-3.89 (2H, m), 4.40-4.64 (4H, m), 6.51-6.52 (2H, m), 6.72 (1H, dd, J = 3.5, 2.7 Hz), 6.82 (1H, br s), 6.94 (1H, br s), 7.06 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.17 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.34-7.44 (1H, m), 7.52 (1H, dd, J = 10.0, 5.0 Hz), 7.68 (1H, d, J = 3.1 Hz), 9.52 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 608.22267 $(M+H)^+$.

(42c) 1-(3-Fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}benzoil)azetidin-3-ol

El 2-(5-{3-(2-fluoro-4-{[3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)azetidin-1-il]carbonil}fenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol (110 mg, 0.181 mmol) sintetizado en el ejemplo (42b) se disolvió en metanol (10 mL), y se le agregó ácido 10-alcanforsulfónico (20 mg, 0.086 mmol),

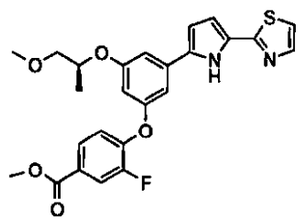
seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó trietilamina (0.1 mL) y el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 90%-100%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo (62 mg, rendimiento de 65%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.28 (1H, br s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 10.4, 4.1 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 4.08 (1H, br s), 4.23 (1H, br s), 4.45-4.58 (2H, m), 4.52-4.60 (1H, m), 4.71-4.80 (2H, m), 6.50-6.53 (2H, m), 6.73 (1H, dd, J = 3.5, 2.7 Hz), 6.83 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.95-6.97 (1H, m), 7.06 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.17 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.37-7.40 (1H, m), 7.50-7.53 (1H, m), 7.68 (1H, d, J = 3.1 Hz), 9.61 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 524.16841 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 43

3-Fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}benzoato de metilo



El 2-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-5-(1,3-tiazol-2-

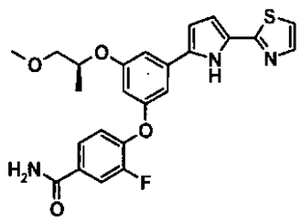
il)-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo (485 mg, 1.127 mmol) sintetizado en el ejemplo (38d), y 3,4-difluorobenzoato de metilo (540 mg, 3.137 mmol), disponible comercialmente, se disolvieron en sulfóxido de dimetilo (10 mL) y se les agregó hidruro de sodio (60%, 180 mg, 4.50 mmol), seguido por agitación a 100°C durante 2.5 horas, bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (50 mL) y se extrajo con éter dietílico (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 10%-30%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (97 mg, rendimiento de 18%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.31 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.39 (3H, s), 3.48 (1H, dd, J = 10.2, 3.9 Hz), 3.57 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 3.91 (3H, s), 4.51-4.59 (1H, m), 6.49-6.52 (2H, m), 6.71 (1H, dd, J = 3.9, 2.3 Hz), 6.82-6.85 (1H, br m), 6.98 (1H, br s), 7.05 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.15 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.66 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.78 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 11.1, 2.2 Hz), 9.78-9.87 (1H, m).

MS (ESI) m/z: 483.13782 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 44

3-Fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}benzamida



(44a) Acido 3-fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}benzoico

El 3-fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}benzoato de metilo (611 mg, 1.42 mmol) sintetizado en el ejemplo 43 se disolvió en metanol (18 mL), y se le agregó agua (3 mL) e hidróxido de litio monohidratado (298 mg, 7.10 mmol), seguido por agitación a 60°C durante 4 horas, bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó agua (50 mL) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (40 mL), seguido por secado sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 30%-75%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (519 mg, rendimiento de 88%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.38 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.45 (3H, s), 3.55 (1H, dd, J = 10.2, 4.3 Hz), 3.64 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 4.60-4.67 (1H, m), 6.63 (1H, dd, J = 3.9, 2.7 Hz), 6.74 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.84 (1H, dd, J

= 3.9, 2.3 Hz), 6.99 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.16-7.14 (2H, m), 7.41 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.55 (1H, dt, J = 8.6, 1.0 Hz), 7.61 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 10.6, 2.0 Hz), 11.85 (1H, s).

(44b) 3-Fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}benzamida

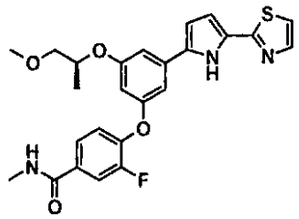
El ácido 3-fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}benzoico (40.0 mg, 0.163 mmol) sintetizado en el ejemplo (44a) se disolvió en diclorometano (5 mL), y se le agregó una solución acuosa de amoniaco al 28% (0.50 mL), WSCI·HCl (19.6 mg, 0.102 mmol) y HOBt·H_2O (13.1 mg, 0.086 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 7 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 0%-75%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (11.3 mg, rendimiento de 28%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 10.3, 5.4 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 10.3, 5.9 Hz), 4.54-4.61 (1H, m), 6.51-6.54 (2H, m), 6.73 (1H, dd, J = 3.4, 2.4 Hz), 6.84 (1H, s), 6.97 (1H, s), 7.09 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.18 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.67-7.73 (2H, m), 9.60 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 468.13800 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 45

3-Fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-N-metilbenzamida



El ácido 3-fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}benzoico (40.0 mg, 0.163 mmol) sintetizado en el ejemplo (44a) se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL), y se le agregó clorhidrato de metilamina (17.3 mg, 0.256 mmol), HATU (64.5 mg, 0.170 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (89 μL, 0.51 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó salmuera saturada (15 mL) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (15 mL), seguido por secado sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 0%-55%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (41 mg, rendimiento de ~100%).

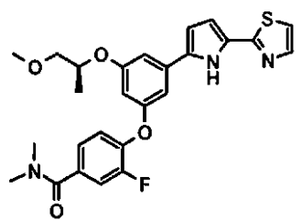
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.03 (3H, d, J = 4.7 Hz), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 10.2, 3.9 Hz), 3.58 (1H, dd, J =

10.2, 6.3 Hz), 4.52-4.60 (1H, m), 6.49-6.53 (2H, m), 6.72 (1H, dd, J = 3.9, 2.3 Hz), 6.79 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.94 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.08 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.17 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 10.9, 2.0 Hz), 7.68 (1H, d, J = 3.9 Hz), 9.48 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 482.15436 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 46

3-Fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-N,N-dimetilbenzamida



El ácido 3-fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}benzoico (40.0 mg, 0.163 mmol) sintetizado en el ejemplo (44a) se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL), y se le agregó clorhidrato de dimetilamina (20.1 mg, 0.246 mmol), HATU (64.5 mg, 0.170 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (89 µL, 0.51 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó salmuera saturada (15 mL) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (15 mL), seguido por secado sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente

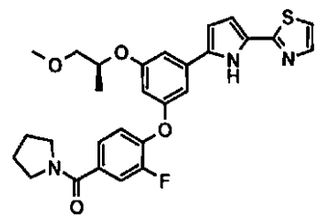
de elución: acetato de etilo/hexano = 0%-75%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (45 mg, rendimiento de 99%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.02-3.14 (6H, br m), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 10.2, 3.9 Hz), 3.58 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 4.52-4.61 (1H, m), 6.49-6.54 (2H, m), 6.73 (1H, dd, J = 3.7, 1.9 Hz), 6.85 (1H, t, J = 1.6 Hz), 6.95 (1H, t, J = 1.6 Hz), 7.08 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.16-7.20 (2H, m), 7.29 (1H, dd, J = 10.8, 1.8 Hz), 7.68 (1H, d, J = 3.1 Hz), 9.65 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 496.17025 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 47

2-(5-{3-[2-Fluoro-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol



El ácido 3-fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}benzoico (40.0 mg, 0.085 mmol) sintetizado en el ejemplo (44a) se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL), y se le agregó pirrolidina (21 μL, 0.26 mmol), HATU (64.9 mg, 0.171 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (89 μL, 0.51 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 20 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó

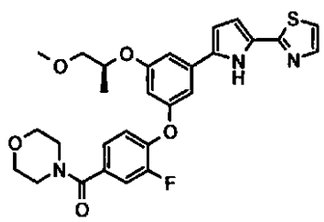
salmuera saturada (15 mL) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (15 mL), seguido por secado sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 0%-75%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (32 mg, rendimiento de 72%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.84-1.98 (4H, m), 3.38 (3H, s), 3.41-3.49 (3H, m), 3.55 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 3.61 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.48-4.56 (1H, m), 6.46-6.49 (2H, m), 6.68 (1H, dd, J = 3.9, 2.7 Hz), 6.78 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.89 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.04 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.13 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.25-7.29 (1H, m), 7.38 (1H, dd, J = 10.9, 2.0 Hz), 7.64 (1H, d, J = 3.5 Hz), 9.51 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 522.18695 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 48

4-(3-Fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}benzoil)morfolina



El ácido 3-fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}benzoico (49.0 mg, 0.105 mmol) sintetizado en el

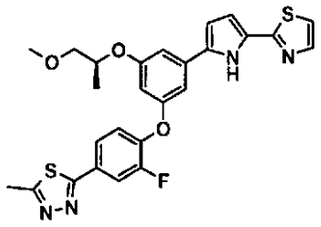
ejemplo (44a) se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL), y se le agregó morfolina (22 µL, 0.26 mmol), HATU (64.5 mg, 0.170 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (89 µL, 0.51 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó salmuera saturada (15 mL) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (15 mL), seguido por secado sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 0%-75%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (39 mg, rendimiento de 70%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 10.2, 4.3 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 3.72 (8H, br s), 4.52-4.61 (1H, m), 6.49-6.54 (2H, m), 6.72 (1H, dd, J = 3.7, 2.5 Hz), 6.82 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.93 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.09 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.16-7.19 (2H, m), 7.30 (1H, dd, J = 10.6, 2.0 Hz), 7.69 (1H, d, J = 3.1 Hz), 9.45 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 538.18048 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 49

2-{3-Fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}fenil)-5-metil-1,3,4-tiadiazol



(49a) N'-Acetil-3-fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}benzohidrazida

El ácido 3-fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}benzoico (84 mg, 0.179 mmol) sintetizado en el ejemplo (44a) se disolvió en diclorometano (5.0 mL), y se le agregó acetohidrazida (40 mg, 0.540 mmol), HATU (200 mg, 0.526 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.15 mL, 0.861 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche, bajo una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (110 mg, rendimiento de ~100%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.44 (3/2H, d, J = 6.3 Hz), 1.49 (3/2H, d, J = 6.3 Hz), 2.05 (3H, s), 3.46 (3H, s), 3.55 (1H, dd, J = 10.8, 4.1 Hz), 3.65 (1H, dd, J = 10.0, 6.1 Hz), 4.58-4.69 (1H, m), 6.69 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.73 (1H, s), 6.77 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.12 (1H, br s), 7.16 (1H, br s), 7.29 (1H,

br s), 7.34 (1H, br s), 7.37 (1H, br s), 7.45 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.62 (1H, br s), 11.51 (1H, br s), 11.79 (1H, br s), 12.56 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 547.14358 $(M+Na)^+$.

(49b) 2-(3-Fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}fenil)-5-metil-1,3,4-tiadiazol

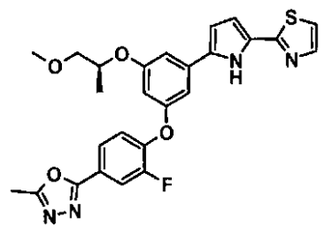
La N'-acetil-3-fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}benzohidrazida (40 mg, 0.076 mmol) sintetizada en el ejemplo (49a) se disolvió un disolvente mixto de tolueno (4.0 mL) y acetonitrilo (2.0 mL), y se le agregó 2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfoetano (45 mg, 0.111 mmol) y piridina (0.03 mL, 0.372 mmol), seguido por agitación a 100°C durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 60%-80%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo (28 mg, rendimiento de 70%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.83 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 10.3, 4.4 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 10.3, 5.9 Hz), 4.57-4.63 (1H, m), 6.54-6.54 (2H, m), 6.77 (1H, s), 6.87 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.14-7.17 (2H, m), 7.64 (1H, dd, J = 8.3, 1.0 Hz), 7.68 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 11.2, 2.0 Hz), 10.01 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 523.12785 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 50

2-{3-Fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}fenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol



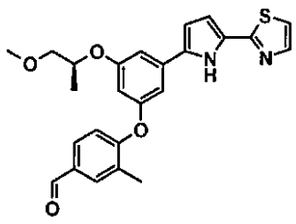
La N'-acetil-3-fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}benzohidrazida (45 mg, 0.086 mmol) sintetizada en el ejemplo (49a) se disolvió en acetonitrilo (3.0 mL), y se le agregó hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio (50 mg, 0.210 mmol) y trietilamina (0.05 mL, 0.359 mmol), seguido por agitación a 100°C durante 1 día bajo una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 80%-100%), para producir el compuesto deseado como un líquido incoloro (26 mg, rendimiento de 60%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.63 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 10.2, 4.3 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 4.54-4.62 (1H, m), 6.50-6.55 (2H, m), 6.72 (1H, dd, J = 3.5, 2.0 Hz), 6.86 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.12-7.19 (2H, m), 7.67 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.78 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 10.8, 1.4 Hz), 9.94 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 507.14909 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 51

4-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-3-metilbenzaldehído



El 2-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo (150 mg, 0.348 mmol) sintetizado en el ejemplo (38d), y 4-fluoro-3-metilbenzaldehído (0.14 mL, 1.148 mmol), disponible comercialmente, se disolvieron en sulfóxido de dimetilo (5.0 mL) y se les agregó hidruro de sodio (60%, 40 mg, 1.00 mmol), seguido por agitación a 100°C durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 mL), y se extrajo con éter dietílico (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 25%-30%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo (84 mg, rendimiento de 54%).

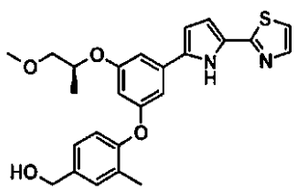
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.39 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 10.2, 3.9 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 10.4, 6.1 Hz),

4.55-4.64 (1H, m), 6.50 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.53 (1H, dd, J = 3.7, 2.9 Hz), 6.74 (1H, t, J = 2.5 Hz), 6.83 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.00-7.02 (1H, m), 7.17 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.65 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.68 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.81 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.90 (1H, br s), 9.92 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 449.15343 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 52

(4-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-3-metilfenil)metanol



El 4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-3-metilbenzaldehído (32 mg, 0.071 mmol) sintetizado en el ejemplo 51 se disolvió en metanol (3.0 mL), y se le agregó borohidruro de sodio (5 mg, 0.132 mmol), seguido por agitación a 0°C durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se llevó a temperatura ambiente, se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente

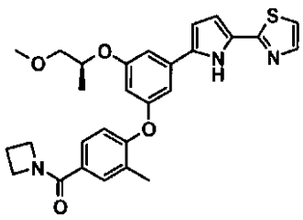
de elución: acetato de etilo/hexano = 50%-75%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (26 mg, rendimiento de 81%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.26 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.49 (1H, dd, J = 10.2, 4.3 Hz), 3.58 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 4.51-4.60 (1H, m), 4.67 (2H, br s), 6.40 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.49 (1H, dd, J = 3.5, 2.7 Hz), 6.70-6.72 (2H, m), 6.86 (1H, dd, J = 3.5, 1.6 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.15 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.28 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.66 (1H, d, J = 3.5 Hz), 9.72 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 451.16757 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 53

2-(5-{3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-metilfenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol



(53a) Acido 4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-3-metilbenzoico

El 4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-3-metilbenzaldehído (50 mg, 0.11 mmol) sintetizado en el ejemplo 51 se disolvió en un disolvente mixto de t-butanol (5.0 mL) y agua (2.0 mL), y se le agregó 2-metil-2-buteno (0.15 mL, 1.42 mmol) y fosfato diácido de sodio

dihidratado (80 mg, 0.51 mmol), seguido por la adición lenta de clorito de sodio (25 mg, 0.28 mmol) a 0°C y agitación a 0°C durante 2 horas, bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó una solución acuosa de sulfito ácido de sodio (5 mL) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se le agregó una solución acuosa de sulfito ácido de sodio (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo (58 mg, rendimiento de ~100%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.33 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.52 (1H, dd, J = 10.6, 4.3 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 4.62-4.71 (1H, m), 6.54-6.57 (2H, m), 6.85-6.87 (2H, m), 7.08-7.16 (2H, m), 7.15 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.64 (1H, s), 7.64 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.87 (1H, s).

(53b) 2-(5-{3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-metilfenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol

El ácido 4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-3-metilbenzoico (58 mg, 0.125 mmol) sintetizado en el ejemplo (53a) y clorhidrato de azetidina (29 mg, 0.310 mmol) se disolvieron en diclorometano (10.0 mL) y se les agregó HATU (95 mg, 0.250 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.15 mL, 0.861 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente

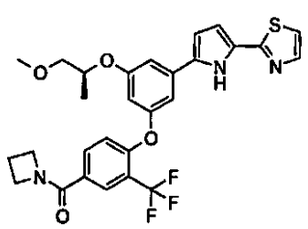
de elución: acetato de etilo/hexano = 75%-90%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo (58 mg, rendimiento de 92%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.30 (3H, s), 2.31-2.39 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.49 (1H, dd, J = 10.4, 4.1 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 4.22-4.25 (2H, br m), 4.33-4.36 (2H, br m), 4.52-4.60 (1H, m), 6.43 (1H, t, J = 2.3 Hz), 6.50 (1H, dd, J = 3.7, 2.9 Hz), 6.72 (1H, dd, J = 3.9, 2.3 Hz), 6.76 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.90 (1H, s), 6.92-6.93 (1H, m), 7.16 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.59 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.67 (1H, d, J = 3.1 Hz), 9.73 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 504.19979 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 54

2-(5-{3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol



(54a) 1-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)benzoil]azetidina

Se disolvió ácido 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzoico (230 mg, 1.10 mmol), disponible comercialmente, en diclorometano (50 mL), y se le agregó clorhidrato de azetidina (120 mg, 1.28 mmol), HATU (550 mg, 1.45 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.50 mL, 2.87 mmol), seguido por agitación a

temperatura ambiente durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó ácido clorhídrico 0.5N (100 mL) y se extrajo con diclorometano (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 60%-80%), para producir el compuesto deseado como un líquido incoloro (211 mg, rendimiento de 78%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 2.35-2.43 (2H, m), 4.25 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.33 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.83-7.87 (1H, m), 7.93 (1H, dd, J = 6.6, 2.0 Hz).

(54b) 2-(5-{3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol

El 2-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo (119 mg, 0.276 mmol) sintetizado en el ejemplo (38d), y la 1-[4-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil]azetidina (145 mg, 0.587 mmol) sintetizada en el ejemplo (54a), se disolvieron en sulfóxido de dimetilo (8.0 mL) y se les agregó hidruro de sodio (60%, 39 mg, 0.97 mmol), seguido por agitación a 100°C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente

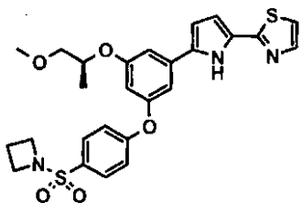
se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 45%-60%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo (105 mg, rendimiento de 68%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.34-2.42 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 10.2, 4.3 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 4.25 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.36 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.56-4.60 (1H, m), 6.54-6.55 (2H, m), 6.73 (1H, dd, J = 3.7, 2.5 Hz), 6.87 (1H, t, J = 1.6 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.03 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.17 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.68 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 8.00 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.73 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 558.16727 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 55

2-(5-{3-[4-(Azetidin-1-ilsulfonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol



(55a) 1-[(4-Fluorofenil)sulfonil]azetidina

Se suspendió en agua (8 mL) cloruro de 4-fluorofenilsulfonilo (225 mg, 1.15 mmol), disponible comercialmente, y se le agregó clorhidrato de

azetidina (90.0 mg, 0.96 mmol) y carbonato de potasio (293 mg, 2.12 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción se le agregó agua (15 mL), seguido por extracción dos veces con éter dietílico (15 mL) y lavado con salmuera saturada (15 mL), seguido por secado sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida, seguido por secado al vacío, para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (170 mg, rendimiento de 82%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 2.10-2.17 (2H, m), 3.82 (4H, t, J = 7.8 Hz), 7.28-7.30 (2H, m), 7.88-7.92 (2H, m).

(55b) 2-(5-{3-[4-(Azetidin-1-ilsulfonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol

El 2-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo (60.0 mg, 0.139 mmol) sintetizado en el ejemplo (38d), y la 1-[(4-fluorofenil)sulfonil]azetidina (60.0 mg, 0.279 mmol) sintetizada en el ejemplo (55a), se disolvieron en N-metilpirrolidona (5.0 mL) y se les agregó hidruro de sodio (60%, 24 mg, 0.60 mmol), seguido por agitación a 100°C durante 6 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 0%-35%), para producir el

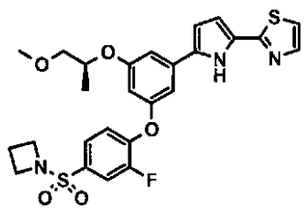
compuesto deseado como un sólido blanco (42 mg, rendimiento de 57%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.37 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.12-2.18 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.54 (1H, dd, J = 10.3, 4.4 Hz), 3.64 (1H, dd, J = 10.0, 6.1 Hz), 3.83 (4H, t, J = 7.6 Hz), 4.59-4.65 (1H, m), 6.57 (1H, t, J = 3.4 Hz), 6.60 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.76 (1H, t, J = 3.7 Hz), 6.92 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.18 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.8 Hz), 9.76 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 526.14773 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 56

2-(5-{3-[4-(Azetidin-1-ilsulfonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol



(56a) 1-[(3,4-Difluorofenil)sulfonil]azetidina

Se disolvió en diclorometano (5 mL) cloruro de 3,4-difluorofenilsulfonilo (117 µL, 0.87 mmol), disponible comercialmente, y se le agregó clorhidrato de azetidina (68 mg, 0.73 mmol) y trietilamina (203 µL, 1.45 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se le agregó agua (15 mL) y se extrajo dos veces con diclorometano (15 mL). Se lavó con salmuera saturada (15 mL), seguido por

secado sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 10%-50%), para producir el compuesto deseado como un aceite incoloro (132 mg, rendimiento de 78%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 2.10-2.18 (2H, m), 3.82 (4H, t, J = 7.6 Hz), 7.35-7.41 (1H, m), 7.66-7.62 (1H, m), 7.72-7.68 (1H, m).

(56b) 2-{5-{3-[4-(Azetidin-1-ilsulfonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol

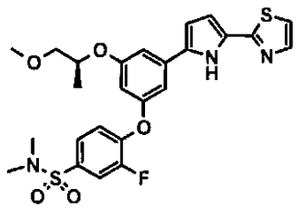
El 2-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo (65.0 mg, 0.151 mmol) sintetizado en el ejemplo (38d), y la 1-[(3,4-difluorofenil)sulfonil]azetidina (42.3 mg, 0.181 mmol) sintetizada en el ejemplo (56a), se disolvieron en N-metilpirrolidona (5.0 mL) y se les agregó hidruro de sodio (55%, 20 mg, 0.45 mmol), seguido por agitación a 100°C durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 0%-35%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (35.6 mg, rendimiento de 43%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.11-2.20 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 10.4, 4.1 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 10.4, 6.1 Hz), 3.84 (4H, t, J = 7.6 Hz), 4.55-4.63 (1H, m), 6.53-6.56 (2H, m), 6.73 (1H, dd, J = 3.9, 2.3 Hz), 6.89 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.03 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.14 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.18 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.67-7.71 (2H, m), 9.79 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 544.13720 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 57

3-Fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-N,N-dimetilbencenosulfonamida



(57a) 3,4-Difluoro-N,N-dimetilbencenosulfonamida

Se disolvió cloruro de 3,4-difluorofenilsulfonilo (117 µL, 0.87 mmol) en diclorometano (5 mL), y se le agregó clorhidrato de dimetilamina (59 mg, 0.73 mmol) y trietilamina (203 µL, 1.45 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se le agregó agua (15 mL), seguido por extracción dos veces con diclorometano (15 mL) y lavado con salmuera saturada (15 mL), seguido por secado sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida, seguido

por secado al vacío, para producir el compuesto deseado como un aceite incoloro (41.0 mg, rendimiento de 26%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 2.74 (6H, s), 7.32-7.38 (1H, m), 7.59-7.55 (1H, m), 7.61-7.66 (1H, m).

(57b) 3-Fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-N,N-dimetilbencenosulfonamida

El 2-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo (65.0 mg, 0.151 mmol) sintetizado en el ejemplo (38d), y la 3,4-difluoro-N,N-dimetilbencenosulfonamida (40.1 mg, 0.181 mmol) sintetizada en el ejemplo (57a), se disolvieron en N-metilpirrolidona (5.0 mL) y se les agregó hidruro de sodio (55%, 20 mg, 0.45 mmol), seguido por agitación a 100°C durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 0%-35%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (31.0 mg, rendimiento de 39%).

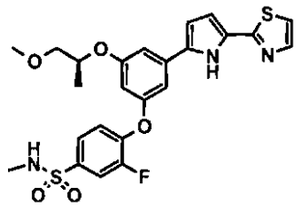
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.76 (6H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 10.4, 4.1 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 10.4, 6.1 Hz), 4.55-4.62 (1H, m), 6.53-6.55 (2H, m), 6.73 (1H, dd, J = 3.7, 2.5 Hz), 6.87 (1H,

t, J = 1.8 Hz), 7.02 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.12 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.18 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.52-7.49 (1H, m), 7.63 (1H, dd, J = 9.8, 2.0 Hz), 7.68 (1H, d, J = 3.1 Hz), 9.79 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 532.13886 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 58

3-Fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-N-metilbencenosulfonamida



(58a) 3,4-Difluoro-N-metilbencenosulfonamida

Se disolvió cloruro de 3,4-difluorofenilsulfonilo (117 µL, 0.87 mmol), disponible comercialmente, en diclorometano (5 mL), y se le agregó clorhidrato de metilamina (49 mg, 0.73 mmol) y trietilamina (203 µL, 1.45 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se le agregó agua (15 mL), se extrajo dos veces con diclorometano (15 mL) y se lavó con salmuera saturada (15 mL), seguido por secado sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida, seguido por secado al vacío, para producir el compuesto deseado como un aceite incoloro (44.7 mg, rendimiento de 30%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 2.70 (3H, d, J = 5.5 Hz), 4.43 (1H,

br s), 7.36-7.30 (1H, m), 7.64-7.68 (1H, m), 7.69-7.74 (1H, m).

(58b) 3-Fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-N-metilbencenosulfonamida

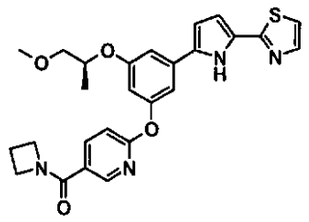
El 2-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo (60.0 mg, 0.139 mmol) sintetizado en el ejemplo (38d), y la 3,4-difluoro-N-metilbencenosulfonamida (47.4 mg, 0.229 mmol) sintetizada en el ejemplo (58a), se disolvieron en N,N-dimetilformamida (5.0 mL) y se les agregó carbonato de potasio (77.0 mg, 0.557 mmol), seguido por agitación a 100°C durante 19 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 0%-25%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (21.1 mg, rendimiento de 30%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.33 (4H, d, J = 5.9 Hz), 2.69 (3H, d, J = 5.4 Hz), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 10.3, 4.4 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 10.3, 5.9 Hz), 4.55-4.61 (1H, m), 5.22 (1H, s), 6.55 (2H, dt, J = 8.3, 2.7 Hz), 6.74 (1H, t, J = 2.9 Hz), 6.89 (1H, s), 7.01 (1H, t, J = 1.7 Hz), 7.12 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.16-7.18 (1H, m), 7.56-7.61 (2H, m), 7.69 (1H, d, J = 9.8 Hz), 9.96 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 518.12006 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 59

5-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}piridina



(59a) 5-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-cloropiridina

Se disolvió ácido 6-cloronicotínico (160 mg, 1.01 mmol), disponible comercialmente, en diclorometano (5 mL), y se le agregó clorhidrato de azetidina (130 mg, 1.39 mmol), HATU (420 mg, 1.10 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.50 mL, 2.87 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 40%-50%), para producir el compuesto deseado como un líquido incoloro (210 mg, rendimiento de ~100%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 2.40 (2H, m), 4.25 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.35 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 0.8, 8.6 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 2.4, 8.2 Hz), 8.62 (1H, dd, J = 0.8, 2.4 Hz).

(59b) 5-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}piridina

El 2-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-5-(1,3-tiazol-2-

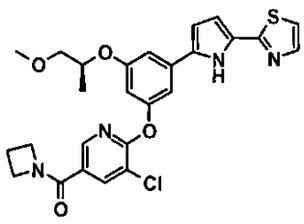
il)-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo (84 mg, 0.195 mmol) sintetizado en el ejemplo (38d), y la 5-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-cloropiridina (110 mg, 0.559 mmol) sintetizada en el ejemplo (59a), se disolvieron en sulfóxido de dimetilo (3.0 mL) y se les agregó hidruro de sodio (60%, 30 mg, 0.75 mmol), seguido por agitación a 100°C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó ácido clorhídrico 2N (30 mL), y se extrajo con acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 75%-90%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo (56 mg, rendimiento de 59%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.38 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 4.3, 10.2 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 5.9, 10.2 Hz), 4.24 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.36 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4,57 (1H, m), 6.54 (1H, dd, J = 2.7, 3.9 Hz), 6.64 (1H, t, J = 2.3 Hz), 6.73 (1H, dd, J = 2.4, 3.9 Hz), 6.97 (2H, m), 7.07 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.16 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.67 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.07 (1H, dd, J = 2.7, 8.6 Hz), 8.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.85 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 491.17450 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 60

5-(Azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloro-2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}piridina



(60a) 5-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2,3-dicloropiridina

Se disolvió ácido 5,6-dicloronicotínico (200 mg, 1.04 mmol), disponible comercialmente, en diclorometano (5.0 mL), y se le agregó clorhidrato de azetidina (125 mg, 1.34 mmol), HATU (440 mg, 1.16 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.45 mL, 2.58 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó ácido clorhídrico 0.5N (30 mL) y se extrajo con diclorometano (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 60%-80%), para producir el compuesto deseado como un líquido incoloro (162 mg, rendimiento de 67%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 2.38-2.46 (2H, m), 4.25 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.37 (2H, t, J = 7.6 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.3 Hz).

(60b) 5-(Azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloro-2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}piridina

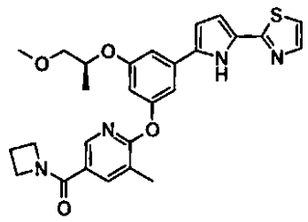
El 2-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo (70 mg, 0.163 mmol) sintetizado en el ejemplo (38d), y la 5-(azetidin-1-ilcarbonil)-2,3-dicloropiridina (75 mg, 0.325 mmol) sintetizada en el ejemplo (60a), se disolvieron en sulfóxido de dimetilo (5.0 mL) y se les agregó hidruro de sodio (60%, 30 mg, 0.75 mmol), y se agitó a 100°C durante 3.5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 85%-100%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo (58 mg, rendimiento de 68%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.35 (3H, d, J = 5.9 Hz), 2.34-2.42 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 10.6, 4.7 Hz), 3.61 (1H, dd, J = 10.4, 5.7 Hz), 4.21-4.27 (2H, m), 4.34-4.37 (2H, m), 4.56-4.59 (1H, m), 6.54 (1H, t, J = 2.9 Hz), 6.66 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.72 (1H, t, J = 2.9 Hz), 6.96 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.16 (1H, dd, J = 3.3, 0.6 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 3.3, 0.6 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 2.0, 0.8 Hz), 8.26 (1H, dd, J = 1.8, 1.0 Hz), 9.57 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 525.13929 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 61

5-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-3-metilpiridina



(61a) 5-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-cloro-3-metilpiridina

Se disolvió ácido 6-cloro-5-metilnicotínico (200 mg, 1.29 mmol) en diclorometano (7.0 mL), y se le agregó clorhidrato de azetidina (160 mg, 1.71 mmol), HATU (1000 mg, 2.63 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.69 mL, 3.96 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó ácido clorhídrico 0.5N (30 mL) y se extrajo con diclorometano (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 60%-75%), para producir el compuesto deseado como un líquido incoloro (160 mg, rendimiento de 64%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 2.32 (3H, s), 2.36-2.42 (2H, m), 4.24 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.35 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 9.3, 1.0 Hz), 8.26 (1H, d, J = 1.0 Hz).

(61b) 5-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-3-metilpiridina

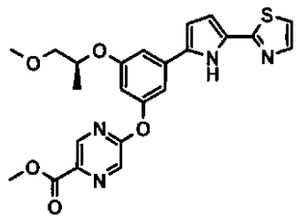
El 2-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo (59 mg, 0.137 mmol) sintetizado en el ejemplo (38d), y la 5-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-cloro-3-metilpiridina (45 mg, 0.232 mmol) sintetizada en el ejemplo (61a), se disolvieron en sulfóxido de dimetilo (3.0 mL) y se les agregó hidruro de sodio (60%, 25 mg, 0.63 mmol), seguido por agitación a 80°C durante 4.5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 60%-80%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo (50 mg, rendimiento de 72%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.35 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.32-2.38 (2H, m), 2.40 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 10.2, 4.3 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 4.23 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.34 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.56-4.58 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J = 3.9, 2.7 Hz), 6.63 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.72 (1H, dd, J = 3.9, 2.3 Hz), 6.92 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 3.9, 1.6 Hz), 7.16 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.67 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 2.3, 0.8 Hz), 8.22 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.46 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 505.19091 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 62

5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}pirazin-2-carboxilato de metilo



(62a) 5-Hidroxipirazin-2-carboxilato de metilo

Se disolvió ácido 5-hidroxipirazin-2-carboxílico (1.00 g, 7.14 mmol) en metanol (5 mL), y se le agregó una solución de ácido clorhídrico 4N /dioxano (25 mL), seguido por agitación a 60°C durante 1.5 horas y calentamiento a reflujo a 80°C durante 2.5 horas. La solución de reacción se llevó de vuelta a temperatura ambiente y el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida; al residuo resultante se le agregó acetato de etilo (20 mL) para suspenderlo. El precipitado resultante se filtró y se lavó con acetato de etilo, seguido por secado al vacío, para producir el compuesto deseado como un sólido anaranjado-pardo (673 mg, rendimiento de 61%).

^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz): δ 3.31 (1H, s), 3.85 (3H, s), 8.00 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.13 (1H, d, J = 1.2 Hz).

(62b) 5-Cloropirazin-2-carboxilato de metilo

El 5-hidroxipirazin-2-carboxilato de metilo (673 mg, 4.37 mmol)

sintetizado en el ejemplo (62a) se disolvió en oxicloruro de fósforo (6.1 mL) y se le agregaron unas gotas de N,N-dimetilformamida, seguido por calentamiento a reflujo durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se vació en agua de hielo y se extrajo tres veces con cloroformo (30 mL). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada (100 mL de cada una), y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida para producir el compuesto deseado como un sólido gris (611 mg, rendimiento de 81%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 4.05 (3H, s), 8.71 (1H, d, J = 1.6 Hz), 9.10 (1H, d, J = 1.2 Hz).

(62c) 5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}pirazin-2-carboxilato de metilo

El 2-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de metilo (200 mg, 0.464 mmol) sintetizado en el ejemplo (38d), y el 5-cloropirazin-2-carboxilato de metilo (120 mg, 0.695 mmol) sintetizado en el ejemplo (62b), se disolvieron en N,N-dimetilformamida (10 mL) y se les agregó carbonato de potasio (257 mg, 1.86 mmol), seguido por agitación a 80°C durante 7 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (40 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el

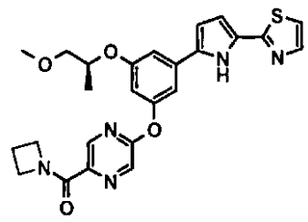
residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 0%-50%). El sólido amarillo resultante se disolvió en diclorometano (2 mL) y se le agregó ácido trifluoroacético (4 mL), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1.5 horas. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (40 mL) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (40 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 0%-50%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo (164 mg, rendimiento de 93%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.35 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.42 (3H, s), 3.52 (1H, dd, J = 10.2, 4.3 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 4.02 (3H, s), 4.56-4.63 (1H, m), 6.55 (1H, dd, J = 3.9, 2.7 Hz), 6.67 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 3.9, 2.3 Hz), 6.98 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.10 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.18 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.68 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.51 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.87 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.74 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 467 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 63

2-(Azetidin-1-ilcarbonil)-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}pirazina



(63a) Acido 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}pirazin-2-carboxílico

El 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}pirazin-2-carboxilato de metilo (423 mg, 0.907 mmol) sintetizado en el ejemplo (62c) se disolvió en metanol (10 mL), y se le agregó agua (2 mL) e hidróxido de litio monohidratado (76.2 mg, 1.82 mmol), seguido por agitación a 50°C durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó agua (30 mL) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (30 mL), seguido por secado sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: diclorometano/metanol = 0%-10%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (269 mg, rendimiento de 66%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.38 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.44 (3H, s), 3.54 (1H, dd, J = 10.2, 4.3 Hz), 3.63 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 4.60-4.65 (1H, m), 6.62 (1H, dd, J = 3.9, 2.3 Hz), 6.71 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.82 (1H, dd, J

= 3.9, 2.3 Hz), 7.16-7.18 (2H, m), 7.37 (1H, s), 7.67 (1H, d, J = 3.5 Hz), 8.54 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.81 (1H, s), 11.30 (1H, br s).

(63b) 2-(Azetidin-1-ilcarbonil)-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}pirazina

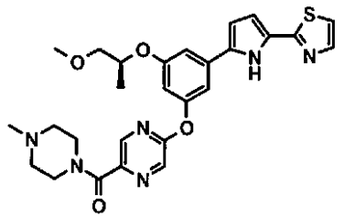
El ácido 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}pirazin-2-carboxílico (28.0 mg, 0.062 mmol) sintetizado en el ejemplo (63a) se disolvió en tetrahidrofurano (3 mL), y se le agregó clorhidrato de azetidina (17.4 mg, 0.186 mmol), HATU (35.3 mg, 0.093 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (65 µL, 0.37 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 28 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (15 mL), seguido por secado sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa (disolvente de desarrollo: metanol/diclorometano = 15%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (29.1 mg, rendimiento de 96%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.35 (3H, d, J = 5.9 Hz), 2.35-2.41 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 10.3, 3.9 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 10.3, 5.9 Hz), 4.26 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4.54-4.60 (1H, m), 4.69 (2H, t, J = 7.8 Hz), 6.54 (1H, t, J = 3.2 Hz), 6.65 (1H, s), 6.73 (1H, t, J = 2.9 Hz), 6.95 (1H, s), 7.06 (1H, t, J = 1.7 Hz), 7.17 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.67 (1H, d, J = 3.4 Hz), 8.31 (1H, s), 8.88 (1H, s), 9.69 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 492.16821 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 64

2-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirazina



El ácido 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}pirazin-2-carboxílico (40.4 mg, 0.089 mmol) sintetizado en el ejemplo (63a) se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL), y se le agregó 1-metilpiperazina (30 µL, 0.27 mmol), HATU (67.9 mg, 0.18 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (93 µL, 0.54 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 12 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (15 mL), seguido por secado sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/diclorometano = 0%-5%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (47 mg, rendimiento de 98%).

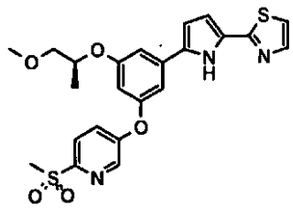
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.35 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.37 (3H, s), 2.50 (2H, br s), 2.56 (2H, br s), 3.42 (3H, s), 3.52 (1H, dd, J = 10.2, 4.3 Hz), 3.61 (1H, dd, J = 10.4, 6.1 Hz), 3.75 (2H, br s), 3.85 (2H, br s), 4.54-4.62 (1H, m), 6.54 (1H, t, J = 3.3 Hz), 6.65 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.73 (1H, dd, J = 3.9, 2.3

Hz), 6.95 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.06 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.17 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.68 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.35 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.56 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.59 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 535.21022 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 65

5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-2-(metilsulfonil)piridina



(65a) 5-Bromo-2-(metiltio)piridina

Se disolvió 2,5-dibromo-piridina (6.01 g, 25.4 mmol), disponible comercialmente, en N,N-dimetilformamida (50 mL), y se le agregó tiometóxido de sodio (2.20 g, 31.4 mmol), seguido por agitación a 0°C durante 3.5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se llevó de vuelta a temperatura ambiente, se le agregó agua (250 mL) y se extrajo con éter dietílico (250 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 3%-5%), para producir el compuesto deseado como

un sólido blanco (4.90 g, rendimiento de 94%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 2.54 (3H, s), 7.08 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 8.49 (1H, d, J = 2.0 Hz).

(65b) 5-Fluoro-2-(metilsulfonil)piridina

La 5-bromo-2-(metiltio)piridina (4.90 g, 24.0 mmol) sintetizada en el ejemplo (65a) se disolvió en tetrahidrofurano (100 mL), y se le agregó a gotas n-butil-litio (solución en hexano 1.57 mol/L, 17.0 mL, 26.7 mmol) a -78°C, seguido por agitación a -78°C durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. Se disolvió N-fluorobencenosulfonimida (11.0 g, 34.9 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL), seguido por su adición, gota a gota, a la solución de reacción a -78°C, y se agitó a -78°C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se llevó de vuelta a temperatura ambiente y se agitó durante 1.5 horas. Se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 mL) y se extrajo con éter dietílico (300 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión ligeramente reducida.

El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno (150 mL), y se le agregó lentamente ácido m-cloroperbenzoico (65%, 16.5 g, 62.1 mmol) a 0°C, seguido por agitación a 0°C durante 1.5 horas, bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de remover el material sólido blanco por filtración en Celite, se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de

sodio (100 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (400 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 3%-5%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco amarillento (1.95 g, rendimiento de 46%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 3.24 (3H, s), 7.67 (1H, ddd, J = 9.9, 6.9, 1.9 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 8.6, 4.3 Hz), 8.59 (1H, d, J = 2.7 Hz).

(65c) 5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-2-(metilsulfonil)piridina

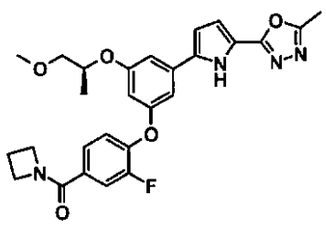
El 2-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo (70.0 mg, 0.16 mmol) sintetizado en el ejemplo (38d), y la 5-fluoro-2-(metilsulfonil)piridina (35.0 mg, 0.20 mmol) sintetizada en el ejemplo (65b), se disolvieron en N,N-dimetilformamida (5 mL) y la mezcla se agitó a 90°C durante 3 días bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó agua (15 mL), seguido por extracción con acetato de etilo (30 mL) y lavado con salmuera saturada (30 mL), seguido por secado sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 0%-40%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (28 mg, rendimiento de 35%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.24 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 10.4, 4.1 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 10.2, 6.3 Hz), 4.58 (1H, dd, J = 10.4, 6.1 Hz), 6.54-6.56 (2H, m), 6.73 (1H, dd, J = 3.7, 2.5 Hz), 6.86 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.04 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.18 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 7.68 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.05 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.49 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.62 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 486.11507 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 66

2-(5-{3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol



(66a) 2,5-Dibromo-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo

Se disolvió 1-pirrolcarboxilato de t-butilo (46.68 g, 279 mmol), disponible comercialmente, en tetrahidrofurano (500 mL), y se enfrió a -78°C. A esto se le agregó N-bromosuccinimida (100.48 g, 565 mmol) en pequeñas porciones durante 1 hora. La temperatura de la solución de reacción se elevó naturalmente y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución de reacción se enfrió a 0°C, seguido por la adición de sulfito de sodio (36.43 g) y agitación durante 30 minutos; subsiguientemente se le

agregó hexano (200 mL) para producir un precipitado que se removió por filtración en Celite. El disolvente del filtrado se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 1%-5%), para producir el compuesto deseado como un aceite incoloro (52.69 g, rendimiento de 58%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.65 (9H, s), 6.25 (2H, s).

MS (EI) m/z: 323 (M^+).

(66b) 5-Bromo-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de 2-bencilo-1-t-butilo

El 2,5-dibromo-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo (10.98 g, 33.8 mmol) sintetizado en el ejemplo (66a) se disolvió en éter dietílico (135 mL), y se enfrió a -78°C. Se le agregó lentamente, gota a gota, n-butil-litio (solución en hexano 2.77M, 12.8 mL, 35.5 mmol), y se agitó durante 1 hora. A la solución de reacción se le agregó lentamente, gota a gota, cloroformiato de bencilo (6.25 mL, 44.0 mmol), y se agitó durante 30 minutos. Con la temperatura de la solución de reacción elevándose gradualmente a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 mL) y éter dietílico (300 mL) y la solución se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 5%-45%), para producir el compuesto

deseado como un aceite pardo rojizo (8.80 g, rendimiento de 68%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.56 (9H, s), 5.26 (2H, s), 6.21 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.85 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.28-7.39 (5H, m).

MS (FAB) m/z: 380 $(M+H)^+$.

(66c) 5-{3-Hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de 2-bencilo-1-t-butilo

El 5-bromo-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de 2-bencilo-1-t-butilo (8.75 g, 23.0 mmol) sintetizado en el ejemplo (66b), y el 3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (7.11 g, 23.1 mmol) sintetizado en el ejemplo (38c), se disolvieron en un disolvente mixto de 1,4-dioxano (92 mL) y agua (23 mL), y se les agregó complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (570 mg, 0.698 mmol) y carbonato de potasio (7.95 g, 57.5 mmol), seguido por agitación a 55°C durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 15%-35%), para producir el compuesto deseado como un aceite pardo (8.32 g, rendimiento de 75%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.41 (9H, s), 3.40 (3H, s), 3.47 (1H, dd, J = 10.3, 4.4 Hz), 3.57 (1H, dd, J = 10.3, 5.9 Hz),

4.48-4.54 (1H, m), 5.20 (1H, s), 5.30 (2H, s), 6.17 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.44 (1H, s), 6.48 (1H, s), 6.57 (1H, s), 6.94 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.42-7.31 (5H, m).

MS (FAB) m/z: 481 (M^+).

(66d) 5-{3-(2-Fluoro-4-formilfenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxilato de bencilo

El 5-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de 2-bencilo-1-t-butilo (8.30 g, 17.2 mmol) sintetizado en el ejemplo (66c) se disolvió en N,N-dimetilformamida (86 mL), y se le agregó 3,4-difluorobenzaldehído (2.85 mL, 25.9 mmol) y carbonato de potasio (11.96 g, 86.5 mmol), seguido por agitación a 90°C durante 24 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (100 mL) y se extrajo con éter dietílico (300 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.

El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida para producir un residuo, que se disolvió en diclorometano (20 mL) y se le agregó ácido trifluoroacético (10 mL), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida para producir un residuo, que se disolvió en acetato de etilo (200 mL) y se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (200 mL). Después de lavar con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida para producir un residuo, que se purificó por cromatografía

en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 15%-35%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (6.34 g, rendimiento de 73%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.40 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 10.2, 3.9 Hz), 3.58 (1H, dd, J = 10.4, 6.1 Hz), 4.53-4.60 (1H, m), 5.32 (2H, s), 6.50 (1H, t, J = 3.3 Hz), 6.59 (1H, s), 6.83 (1H, s), 6.96-6.98 (2H, m), 7.12 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.32-7.44(5H, m), 7.62 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 10.4, 1.8 Hz), 9.29 (1H, s), 9.92 (1H, d, J = 2.0 Hz).

MS (FAB) m/z: 503 (M^+).

(66e) Acido 4-(3-{5-[(benciloxi)carbonil]-1H-pirrol-2-il}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenoxi)-3-fluorobenzoico

El 5-{3-(2-fluoro-4-formilfenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxilato de bencilo (6.33 g, 12.6 mmol) sintetizado en el ejemplo (66d) se suspendió en un disolvente mixto de t-butanol (120 mL) y agua (40 mL), y se le agregó fosfato diácido de sodio dihidratado (8.86 g, 56.8 mmol) y 2-metil-2-buteno (12.05 mL, 113 mmol). Bajo enfriamiento con hielo se le agregó lentamente clorito de sodio (80%, 2.93 g, 25.9 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se le agregó salmuera saturada (200 mL), seguido por extracción con diclorometano (200 mL), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro para producir el compuesto deseado como un aceite amarillo pálido (7.17 g, rendimiento de ~100%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.36 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.43 (3H, s), 3.53 (1H, dd, J = 10.2, 3.9 Hz), 3.62 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 4.58-4.65

(1H, m), 5.34 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J = 3.9, 2.7 Hz), 6.69 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.02-7.06 (3H, m), 7.11 (1H, s), 7.34-7.44(5H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 10.9, 2.0 Hz), 10.68 (1H, br s).

MS (FAB) m/z: 519 (M^+).

(66f) 5-{3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxilato de bencilo

El ácido 4-(3-{5-[(benciloxi)carbonil]-1H-pirrol-2-il}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenoxi)-3-fluorobenzoico (7.14 g, 13.7 mmol) sintetizado en el ejemplo (66e) se disolvió en diclorometano (120 mL). Bajo enfriamiento con hielo, se le agregó clorhidrato de azetidina (1.772 g, 18.9 mmol), WSCI·HCl (3.62 g, 18.9 mmol), trietilamina (2.65 mL, 19.1 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (464 mg, 3.80 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó ácido clorhídrico 0.5N (300 mL) y se extrajo con diclorometano (300 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 60%-85%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (4.12 g, rendimiento de 59%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.31 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.34-2.41 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.49 (1H, dd, J = 10.4,4.1 Hz), 3.57 (1H, dd, J = 10.4, 6.1 Hz), 4.21-4.27 (2H, br m), 4.33-4.39 (2H, br m), 4.51-4.57 (1H, m), 5.33

(2H, s), 6.48 (1H, dd, J = 3.9, 2.7 Hz), 6.53 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.78 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.89 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 3.9, 2.3 Hz), 7.06 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.34-7.44 (6H, m), 7.52 (1H, dd, J = 10.9, 2.0 Hz), 9.19 (1H, br s).

MS (FAB) m/z: 558 (M^+).

(66g) Acido 5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico

El 5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxilato de bencilo (4.25 g, 7.61 mmol) sintetizado en el ejemplo (66f) se disolvió en etanol (150 mL), y se le agregó un catalizador de paladio al 10% en carbón (804 mg), seguido por agitación durante 2 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador de paladio en carbón se removió por filtración en Celite y el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida, para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (3.45 g, rendimiento de 97%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.31 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.32-2.40 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.52 (1H, dd, J = 10.0, 4.1 Hz), 3.64 (1H, dd, J = 10.0, 6.3 Hz), 4.20-4.26 (2H, br m), 4.31-4.38 (2H, br m), 4.66-4.72 (1H, m), 6.48-6.50 (2H, m), 6.86 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.05 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.16 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.50 (1H, d, J = 11.3 Hz), 10.17 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 469.17889 $(M+H)^+$.

(66h) N'-Acetil-5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carbohidrazida

El ácido 5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-

metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico (126 mg, 0.27 mmol) sintetizado en el ejemplo (66g) y acetohidrazida (40 mg, 0.54 mmol) se disolvieron en diclorometano (5 mL), y se les agregó HATU (153 mg, 0.40 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (70 µL, 0.40 mmol) a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se diluyó con diclorometano (60 mL), se lavó con ácido clorhídrico 1N, solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/diclorometano = 5%), para producir el producto deseado como un sólido blanco (87 mg, rendimiento de 62%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.26 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.91 (3H, s), 2.30-3.38 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.46 (1H, dd, J = 3.8, 10.1 Hz) 3.58 (1H, dd, J = 6.2, 10.1 Hz), 4.18-4.24 (2H, brm), 4.30-4.36 (2H, brm), 4.55-4.59 (1H, m), 6.43 (1H, dd, J = 2.7, 4.0 Hz), 6.46 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 2.4,4.1 Hz), 6.87 (1H, s), 7.01 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.07 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 2.0, 10.9 Hz), 9.10 (1H, brs), 9.36 (1H, brs), 10.62 (1H, brs).

(66i) 2-(5-{3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol

La N'-acetil-5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carbohidrazida (86 mg, 0.16 mmol)

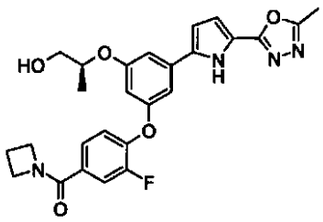
sintetizada en el ejemplo (66h), se disolvió en diclorometano (5 mL) y se le agregó trietilamina (0.1 mL, 0.72 mmol) y cloruro de ácido p-toluenosulfónico (69 mg, 0.36 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se diluyó con diclorometano (60 mL), se lavó con ácido clorhídrico 1N, solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 50%-100%), para producir el producto deseado como un sólido blanco (57 mg, rendimiento de 69%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.34-3.42 (2H, m), 2.58 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 3.9, 10.4 Hz) 3.59 (1H, dd, J = 6.1, 10.3 Hz), 4.22-4.27 (2H, brm), 4.35-4.40 (2H, brm), 4.54-4.59 (1H, m), 6.54 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.55 (1H, dd, J = 2.2, 2.7 Hz), 6.80 (1H, t, J = 1.7 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 1.9, 2.4 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 1.2, 1.6 Hz), 7.08 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 2.0, 11.1 Hz), 9.49 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 507.20129 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 67

(2S)-2-{3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}propan-1-ol



El 2-(5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (379.2 mg, 0.748 mmol) sintetizado en el ejemplo (66i) se disolvió en diclorometano (15 mL), y se le agregó una solución de tribromuro de boro/diclorometano (1M, 750 µL, 0.75 mmol) a -78°C, bajo una atmósfera de nitrógeno, seguido por agitación a 0°C durante 3 horas. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/diclorometano = 2%-8%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (76.9 mg, rendimiento de 21%).

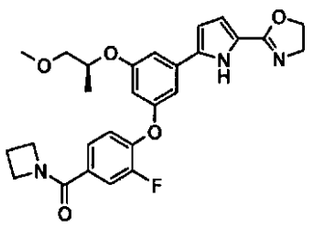
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.34-2.42 (2H, m), 2.58 (3H, s), 2.80 (1H, t, J = 6.1 Hz), 3.76-3.79 (2H, m), 4.22-4.26 (2H, br m), 4.35-4.39 (2H, br m), 4.52-4.59 (1H, m), 6.45 (1H, t, J = 2.2 Hz),

6.53 (1H, dd, J = 3.9, 2.7 Hz), 6.79 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 3.9, 2.3 Hz), 6.91 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.05 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.38-7.41 (1H, m), 7.51 (1H, dd, J = 10.9, 2.0 Hz), 9.92 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 493.18999 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 68

2-(5-{3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-oxazol



(68a) 5-{3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-N-(2-cloroetil)-1H-pirrol-2-carboxamida

El ácido 5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico (66 mg, 0.15 mmol) sintetizado en el ejemplo (66g), clorhidrato de 2-cloroetilamina (34 mg, 0.30 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (18 mg, 0.15 mmol), se disolvieron en diclorometano (10 mL), y se les agregó WSCI·HCl (31 mg, 0.16 mmol) a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se diluyó con diclorometano (60 mL), se lavó con ácido clorhídrico 1N, solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, y subsiguientemente se secó

sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 30%-60%), para producir el producto deseado como un sólido blanco (56 mg, rendimiento de 79%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.35-3.49 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 4.1,10.7 Hz) 3.58 (1H, dd, J = 6.1,10.3 Hz), 3.71 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.77 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.22-4.27 (2H, brm), 4.35-4.40 (2H, brm), 4.53-4.57 (1H, m), 6.24-6.28 (1H, m), 6.47 (1H, t, J = 3.0 Hz), 6.52 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.62 (1H, dd, J = 2.5, 4.1 Hz), 6.78 (1H, t, J = 1.6 Hz), 6.90 (1H, t, J = 1.6 Hz), 7.06 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 2.0, 11.0 Hz), 9.43 (1H, brs).

(68b) 2-(5-{3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-oxazol

La 5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-N-(2-cloroetil)-1H-pirrol-2-carboxamida (85 mg, 0.16 mmol) sintetizada en el ejemplo (68a) se disolvió en tetrahidrofurano (3 mL), y se le agregó hidruro de sodio (37 mg, 0.82 mmol) a 0°C, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo con acetato de etilo (50 mL). Después de lavar con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por

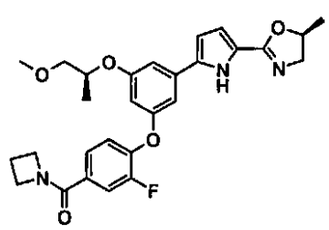
cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo 100%-metanol/cloroformo = 2%), para producir el producto deseado como un sólido amarillo pálido (33 mg, rendimiento de 41%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.34-3.41 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.49 (1H, dd, J = 3.9, 10.5 Hz) 3.58 (1H, dd, J = 5.9, 10.2 Hz), 4.00 (2H, t, J = 9.3 Hz), 4.22-4.26 (2H, brm), 4.35-4.39 (2H, brm), 4.40 (2H, t, J = 9.3 Hz), 4.53-4.57 (1H, m), 6.48 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.51 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.75 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.78 (1H, t, J = 1.6 Hz), 6.91 (1H, s), 7.06 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 2.0, 11.0 Hz).

MS (ESI) m/z: 494.20834 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 69

(5S)-2-{5-{3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol



(69a) 5-{3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-N-[(2R)-2-hidroxipropil]-1H-pirrol-2-carboxamida

El ácido 5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico (580 mg, 1.24 mmol) sintetizado en el ejemplo (66g) se disolvió en diclorometano (15 mL), y se le

agregó (R)-(-)-1-amino-2-propanol (196 µL, 2.48 mol), WSCI·HCl (366 mg, 1.91 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (228 mg, 1.87 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 18 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó ácido clorhídrico 0.25 N (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/diclorometano = 3%-9%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (486 mg, rendimiento de 75%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.22 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.30 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.33-2.41 (2H, m), 2.77 (1H, d, J = 3.9 Hz), 3.22-3.29 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 10.2, 3.9 Hz), 3.55-3.62 (2H, m), 3.94-4.01 (1H, br m), 4.20-4.26 (2H, br m), 4.33-4.39 (2H, br m), 4.51-4.59 (1H, m), 6.43-6.46 (2H, m), 6.51 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.62 (1H, dd, J = 3.9, 2.3 Hz), 6.80 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.91 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.04 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 11.3,2.0 Hz), 9.80 (1H, br s).

MS (FAB) m/z: 526 $(M+H)^+$.

(69b) (5S)-2-(5-{3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol

La 5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-N-[(2R)-2-hidroxipropil]-1H-pirrol-2-carboxamida (464 mg, 0.883 mmol) sintetizada en el ejemplo (69a) se disolvió en tetrahidrofurano (17

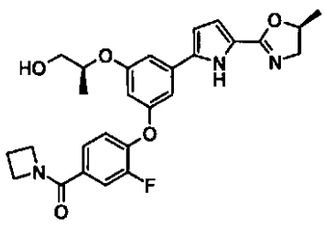
mL), y se le agregó ácido metanosulfónico anhidro (558 mg, 3.20 mmol) y trietilamina (860 µL, 6.20 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 días bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/diclorometano = 3%-9%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (228 mg, rendimiento de 51%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.31 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.43 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.34-2.41 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 10.2, 3.9 Hz), 3.52-3.59 (2H, m), 4.08 (1H, dd, J = 13.9, 9.2 Hz), 4.22-4.26 (2H, br m), 4.35-4.38 (2H, br m), 4.53-4.60 (1H, m), 4.80-4.89 (1H, m), 6.48 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.51 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.77 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.79 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.93 (1H, s), 7.05 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.37-7.40 (1H, m), 7.51 (1H, dd, J = 10.9, 2.0 Hz).

MS (ESI) m/z: 508.22382 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 70

(2S)-2-{3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)propan-1-ol



El (5S)-2-(5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol (337.8 mg, 0.666 mmol) sintetizado en el ejemplo (69b) se disolvió en diclorometano (10 mL), y se le agregó una solución de tribromuro de boro/diclorometano (1M, 1 mL, 1 mmol) a -78°C y bajo una atmósfera de nitrógeno, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/diclorometano = 2%-8%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (93.7 mg, rendimiento de 29%).

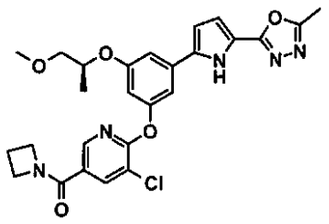
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.26 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.43 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.33-2.41 (2H, m), 3.55 (1H, dd, J = 13.7, 7.4 Hz), 3.73-3.81 (2H, m), 4.08 (1H, dd, J = 13.7, 9.4 Hz), 4.22-4.26 (2H, br m), 4.33-4.37 (2H,

br m), 4.56-4.64 (1H, m), 4.81-4.90 (1H, m), 6.30 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.44 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.74-6.76 (2H, m), 6.86 (1H, s), 7.00 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.34-7.37 (1H, m), 7.49 (1H, dd, J = 10.9, 2.0 Hz).

MS (ESI) m/z: 494.20864 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 71

5-(Azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloro-2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}piridina



(71a) Acido 5-(3-{[5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloropiridin-2-il]oxi}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico

El 5-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de 2-bencilo-1-t-butilo (5.21 g, 10.82 mmol) sintetizado en el ejemplo (66c), y la 5-(azetidin-1-ilcarbonil)-2,3-dicloropiridina (2.55 g, 11.04 mmol) sintetizada en el ejemplo (60a), se disolvieron en acetonitrilo (100 mL) y se les agregó carbonato de potasio (4.30 g, 31.11 mmol), seguido por agitación durante 1 día con calentamiento a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre

sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 75%-90%).

El compuesto resultante se disolvió en ácido trifluoroacético (15 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 75%-90%).

El compuesto resultante se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL) y se le agregó paladio carbón (800mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 4 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de filtración en Celite, el disolvente se removió por destilación. Al residuo resultante se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (30 mL) y se extrajo con éter dietílico. A la capa acuosa resultante se le agregó ácido clorhídrico 2N (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (3.52 g, rendimiento de 67%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.35 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.35-2.42 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.54 (1H, dd, J = 10.0, 4.1 Hz), 3.65 (1H, dd, J = 10.4, 6.1 Hz), 4.24 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.35 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.65-4.71 (1H, m),

6.53 (1H, dd, J = 3.5, 2.7 Hz), 6.70 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.01-7.02 (2H, br m), 7.21 (1H, s), 8.16 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.97 (1H, br s).

(71b) 5-(Azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloro-2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}piridina

El ácido 5-(3-{[5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloropiridin-2-il]oxi}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (600 mg, 1.23 mmol) sintetizado en el ejemplo (71a) se disolvió en diclorometano (15 mL), y se le agregó acetohidrazida (200 mg, 2.70 mmol), WSCI·HCl (510 mg, 2.66 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (300 mg, 2.46 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 día bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 mL) y se extrajo con diclorometano (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada; subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida.

Este residuo se disolvió en diclorometano (15 mL) y se le agregó cloruro de p-toluenosulfonilo (500 mg, 2.62 mmol) y trietilamina (1.0 mL, 7.17 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 mL) y se extrajo con diclorometano (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución:

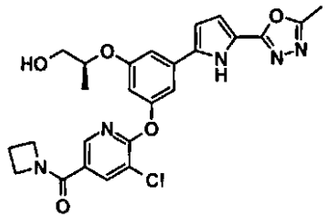
acetato de etilo), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (520 mg, rendimiento de 81%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.35 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.35-2.43 (1H, m), 2.59 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.52 (1H, dd, J = 10.2, 4.3 Hz), 3.61 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 4.24 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.37 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.56-4.62 (1H, m), 6.58 (1H, dd, J = 3.9, 2.7 Hz), 6.70 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 3.9, 2.3 Hz), 6.96 (1H, t, J = 1.6 Hz), 7.05 (1H, t, J = 2.0 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.57 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 524.17210 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 72

(2S)-2-{3-{[5-(Azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloropiridin-2-il]oxi}-5-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi)propan-1-ol



La 5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloro-2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}piridina (370 mg, 0.706 mmol) sintetizada en el ejemplo (71b) se disolvió en diclorometano (10 mL), y se le agregó a gotas a -78°C tribromuro de boro (solución en diclorometano 1.0 mol/L, 1.10 mL, 1.10 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta

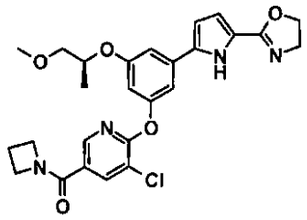
solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 mL) y se extrajo con diclorometano (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/diclorometano = 1%-3%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (205 mg, rendimiento de 57%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.30 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.78 (1H, d, J = 7.8 Hz), 2.34-2.42 (2H, m), 2.57 (3H, s), 2.71-2.87 (1H, m), 3.73-3.80 (2H, m), 4.23 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.35 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.52-4.58 (1H, m), 6.56 (1H, t, J = 2.9 Hz), 6.64 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 3.9, 2.3 Hz), 6.96 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.01 (1H, t, J = 1.8 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.92 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 510.15468 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 73

5-(Azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloro-2-{3-[5-(4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenoxi}piridina



(73a) 5-(3-{[5-(Azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloropiridin-2-il]oxi}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil)-N-(2-cloroetil)-1H-pirrol-2-carboxamida

El ácido 5-(3-{[5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloropiridin-2-il]oxi}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (800 mg, 1.65 mmol) sintetizado en el ejemplo (71a) se disolvió en diclorometano (10.0 mL), y se le agregó clorhidrato de 2-cloroetilamina (300 mg, 2.59 mmol), WSCI·HCl (630 mg, 3.29 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (400 mg, 3.27 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2.5 días. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 mL) y se extrajo con diclorometano (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (210 mg, rendimiento de 23%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.35-2.42

(2H, m), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 10.6, 4.7 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 3.68-3.73 (2H, m), 3.75-3.80 (2H, m), 4.24 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4.36 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.55-4.60 (1H, m), 6.27 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.50 (1H, dd, J = 3.9, 2.7 Hz), 6.63 (1H, dd, J = 3.7, 2.5 Hz), 6.68 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.95 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.03 (1H, t, J = 1.8 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.55 (1H, br s).

(73b) 5-(Azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloro-2-{3-[5-(4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenoxi}piridina

La 5-(3-{[5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloropiridin-2-il]oxi}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil)-N-(2-cloroetil)-1H-pirrol-2-carboxamida (210 mg, 0.384 mmol) sintetizada en el ejemplo (73a) se disolvió en tetrahidrofurano (10.0 mL), y se le agregó hidruro de sodio (60%, 80 mg, 2.00 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 7.5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 mL) y se extrajo con diclorometano (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (120 mg, rendimiento de 62%).

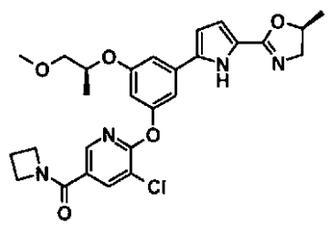
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.35-2.42 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 10.3, 4.4 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 10.3,

5.9 Hz), 4.00 (2H, t, J = 9.3 Hz), 4.24 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.36 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.40 (2H, t, J = 9.3 Hz), 4.55-4.61 (1H, m), 6.50 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.66 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.75 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.94 (1H, s), 7.04 (1H, t, J = 5.1 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.0 Hz).

MS (ESI) m/z: 511.17658 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 74

5-(Azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloro-2-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)piridina



El ácido 5-(3-{[5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloropiridin-2-il]oxi}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (800 mg, 1.65 mmol) sintetizado en el ejemplo (71a) se disolvió en diclorometano (15 mL), y se le agregó (R)-(-)-1-amino-2-propanol (0.35 mL, 4.45 mmol), WSCI·HCl (630 mg, 3.29 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (800 mg, 6.55 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 8 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 mL) y se extrajo con diclorometano (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por

destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para producir un sólido amarillo (disolvente de elución: metanol/diclorometano = 3%-8%).

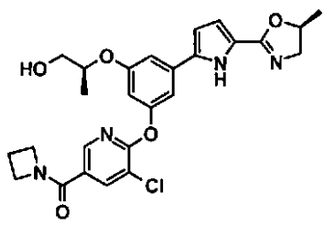
Este se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL) y se le agregó ácido metanosulfónico anhidro (500 mg, 2.87 mmol) y trietilamina (0.80 mL, 5.74 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 mL) y se extrajo con diclorometano (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo (520 mg, rendimiento de 60%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.43 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.35-2.42 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.45-3.64 (3H, m), 4.08-4.12 (1H, m), 4.23 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.36 (2H, t, J = 8.4 Hz), 4.54-4.62 (1H, m), 4.84-4.87 (1H, m), 6.51 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.66 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.75-6.78 (1H, m), 6.94 (1H, s), 7.02-7.09 (1H, m), 8.16 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.0 Hz).

MS (ESI) m/z: 525.19126 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 75

(2S)-2-(3-{[5-(Azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloropiridin-2-il]oxi}-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)propan-1-ol



La 5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloro-2-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-piridina (320 mg, 0.610 mmol) sintetizada en el ejemplo 74 se disolvió en diclorometano (10 mL), y se le agregó a gotas a -78°C tribromuro de boro (solución en diclorometano 1.0 mol/L, 0.92 mL, 0.92 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 mL) y se extrajo con diclorometano (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/diclorometano = 1%-3%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo (165 mg, rendimiento de 53%).

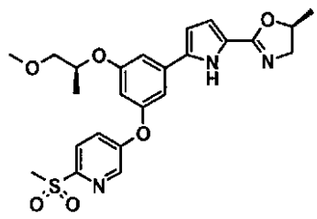
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.28 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.40 (3H, d, J = 5.9 Hz), 2.34-2.42 (2H, m), 3.52 (1H, dd, J = 13.7, 7.4 Hz), 3.76 (2H, d, J

= 5.5 Hz), 4.06 (1H, dd, J = 13.9, 9.2 Hz), 4.23 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4.34 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.51-4.60 (1H, m), 4.76-4.86 (1H, m), 6.44 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.53 (1H, s), 6.72 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.87-6.92 (2H, m), 8.15 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.23 (1H, d, J = 1.2 Hz), 10.05 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 511.17339 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 76

5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-2-(metilsulfonil)piridina



(76a) 5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxilato de bencilo

El 5-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de 2-bencilo-1-t-butilo (5.05 g, 10.49 mmol) sintetizado en el ejemplo (66c), y la 5-fluoro-2-(metilsulfonil)piridina (2.05 g, 11.70 mmol) sintetizada en el ejemplo (65b), se disolvieron en N,N-dimetilformamida (30 mL), y se les agregó carbonato de potasio (4.50 g, 32.56 mmol), seguido por agitación a 80°C durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (150 mL) y se extrajo con éter dietílico (150 mL). La capa orgánica se lavó

con salmuera saturada; subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida.

El compuesto resultante se disolvió en ácido trifluoroacético (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 35%-50%), para producir el compuesto deseado como un aceite blanco (5.08 g, rendimiento de 90%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.23 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 10.3, 3.9 Hz), 3.58 (1H, dd, J = 10.3, 6.3 Hz), 4.54-4.61 (1H, m), 5.33 (2H, s), 6.51 (1H, t, J = 3.2 Hz), 6.59 (1H, s), 6.86 (1H, s), 6.99 (1H, t, J = 2.9 Hz), 7.02 (1H, s), 7.32-7.45 (7H, m), 8.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.48 (1H, s), 9.36 (1H, br s).

(76b) Acido 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico

El 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxilato de bencilo (5.08 g, 9.47 mmol) sintetizado en el ejemplo (76a) se disolvió en acetato de etilo (30 mL), y se le agregó un catalizador de paladio al 10% en carbón (1.10 g), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de filtración en Celite, el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (4.30 g, rendimiento de ~100%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.34 (3H, d, J = 5.9 Hz), 3.23 (3H, s), 3.47 (3H, s), 3.57 (1H, dd, J = 9.8, 3.9 Hz), 3.67 (1H, dd, J = 10.0, 6.6 Hz), 4.72-4.80 (1H, m), 6.52 (1H, s), 6.59 (1H, s), 6.92 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.45 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.49 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.31 (1H, br s).

(76c) 5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-2-(metilsulfonil)piridina

El ácido 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (1000 mg, 2.24 mmol) sintetizado en el ejemplo (76b) se disolvió en metanol (20 mL), y se le agregó (R)-(-)-1-amino-2-propanol (0.40 mL, 5.08 mmol) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio n-hidratado (1000 mg, 3.61 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 1%-3%), para producir un sólido amarillo.

Este se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL) y se le agregó ácido metanosulfónico anhidro (600 mg, 3.44 mmol) y trietilamina (0.70 mL, 5.02 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada

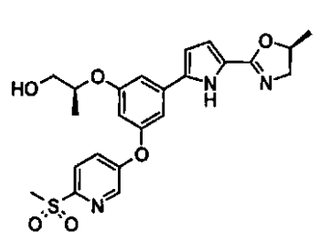
y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 1%-3%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (450 mg, rendimiento de 41%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.43 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.23 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.49-3.61 (4H, m), 4.09 (1H, dd, J = 13.9, 8.8 Hz), 4.53-4.63 (1H, m), 4.79-4.88 (1H, m), 6.51 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.57 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.76 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.83 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.44 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.49 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 486.17067 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 77

(2S)-2-{3-{5-[(5S)-5-Metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol



La 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-2-(metilsulfonil)piridina (310 mg, 0.638 mmol) sintetizada en el ejemplo (76c) se disolvió en cloruro de metileno (7.0 mL), y se le agregó a gotas a -78°C tribromuro de boro (solución en

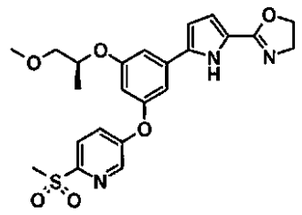
diclorometano 1.0 mol/L, 1.00 mL, 1.0 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 1%-3%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (245 mg, rendimiento de 81%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.43 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.23 (3H, s), 3.55 (1H, dd, J = 13.9, 7.2 Hz), 3.79 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.09 (1H, dd, J = 14.1,9.4 Hz), 4.56-4.63 (1H, m), 4.81-4.88 (1H, m), 6.38 (1H, br s), 6.48 (1H, t, J = 3.3 Hz), 6.75 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.80 (1H, br s), 6.96 (1H, br s), 7.39 (1H, br s), 8.03 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.45 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 472.15208 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 78

5-{3-[5-(4,5-Dihidro-1,3-oxazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenoxi}-2-(metilsulfonil)piridina



(78a) 3-Bromo-5-metoxifenol

Se disolvió 1-bromo-3,5-dimetoxibenceno (18.74 g, 86.3 mmol), disponible comercialmente, en 1-metil-2-pirrolidona (100 mL), y se le agregó tiometóxido de sodio (6.74 g, 96.2 mmol), seguido por agitación a 100°C durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó ácido clorhídrico 1N (200 mL) y se extrajo con éter dietílico (500 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 20%-25%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (15.03 g, rendimiento de 86%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 3.77 (3H, s), 4.82 (1H, s), 6.33 (1H, t, J = 2.4 Hz), 6.61 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.66 (1H, t, J = 2.0 Hz).

(78b) 1-Bromo-3-metoxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]benceno

El 3-bromo-5-metoxifenol (7.60 g, 37.4 mmol) sintetizado en el

ejemplo (78a) se disolvió en tolueno (100 mL), y se le agregó R-(-)-1-metoxi-2-propanol (4.40 mL, 44.9 mmol) y trifenilfosfina (13.8 g, 52.6 mmol), seguido por la adición de azodicarboxilato de dietilo (solución en tolueno 2.2 mol/l, 24 mL, 52.8 mmol), gota a gota a 0°C, y agitación a temperatura ambiente durante 1.5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida, se le agregó éter dietílico (100 mL) y el depósito se filtró para removerlo. El licor madre se destiló bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 10%-20%), para producir el compuesto deseado como un líquido incoloro (9.22 g, rendimiento de 89%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.30 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.40 (3H, s), 3.47 (1H, dd, J = 10.6, 4.3 Hz), 3.55 (1H, dd, J = 10.4, 6.1 Hz), 3.76 (3H, s), 4.46-4.52 (1H, m), 6.42 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 2.3, 1.6 Hz), 6.69 (1H, t, J = 2.0 Hz).

MS (EI) m/z: 274 $(M)^+$.

(78c) 3-Bromo-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenol

El 1-bromo-3-metoxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]benceno (9.21 g, 33.5 mmol) sintetizado en el ejemplo (78b) se disolvió en 1-metil-2-pirrolidona (100 mL), y se le agregó tiometóxido de sodio (2.75 g, 37.3 mmol), seguido por agitación a 130°C durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó ácido clorhídrico 2N (500 mL) y se extrajo con éter dietílico (300 mL).

La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 20%-25%), para producir el compuesto deseado como un líquido incoloro (8.30 g, rendimiento de 95%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.41 (3H, s), 3.46 (1H, dd, J = 10.2, 4.3 Hz), 3.55 (1H, dd, J = 10.6, 5.9 Hz), 4.45-4.51 (1H, m), 4.96 (1H, br s), 6.36 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.59 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.68 (1H, t, J = 2.0 Hz).

MS (EI) m/z: 260 $(M)^+$.

(78d) 3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol

El 3-bromo-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenol (8.30 g, 31.8 mmol) sintetizado en el ejemplo (78c) se disolvió en N,N-dimetilformamida (100 mL), y se le agregó bis(pinacolato)diboro (10.50 g, 41.3 mmol), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (810 mg, 0.992 mmol) y acetato de potasio (15.50 g, 158 mmol), seguido por agitación a 90°C durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (500 mL) y se extrajo con éter dietílico (300 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión

reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 20%-30%), para producir el compuesto deseado como un aceite pardo (8.75 g, rendimiento de 89%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.26 (3H, d, J = 4.1 Hz), 1.33 (12H, s), 3.41 (1H, s), 3.47 (1H, dd, J = 10.2, 4.7 Hz), 3.57 (1H, dd, J = 10.6, 5.9 Hz), 4.52-4.58 (1H, m), 4.80 (1H, brs), 6.55 (1H, t, J = 2.4 Hz), 6.83 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.95 (1H, d, J = 2.4 Hz).

MS (FAB) m/z: 309 $(M+H)^+$.

(78e) 2,5-Dibromo-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo

Se disolvió 1-pirrolcarboxilato de t-butilo (46.68 g, 279 mmol), disponible comercialmente, en tetrahidrofurano (500 mL), y se enfrió a -78°C. A esto se le agregó N-bromosuccinimida (100.48 g, 565 mmol) en pequeñas porciones durante 1 hora. La temperatura de la solución de reacción se elevó naturalmente, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución de reacción se enfrió a 0°C, se le agregó sulfito de sodio (36.43g), seguido por agitación durante 30 minutos, y subsiguientemente se le agregó hexano (200 mL) para producir un precipitado, que se removió por filtración en Celite. El disolvente del filtrado se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 1%-5%), para producir el compuesto deseado como un aceite incoloro (52.69 g, rendimiento de 58%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.65 (9H, s), 6.25 (2H, s).

MS (EI) m/z: 323 (M^+).

(78f) 5-Bromo-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de 2-bencilo-1-t-butilo

El 2,5-dibromo-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo (10.98 g, 33.8 mmol) sintetizado en el ejemplo (78e) se disolvió en éter dietílico (135 mL) y se enfrió a -78°C. Lentamente se le agregó n-butil-litio (solución en hexano 2.77 mol/L, 12.8 mL, 35.5 mmol), gota a gota, y se agitó durante 1 hora. A la solución de reacción se le agregó lentamente, gota a gota, cloroformiato de bencilo (6.25 mL, 44.0 mmol), y se agitó durante 30 minutos. Con la temperatura de la solución de reacción elevándose gradualmente a la temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 mL) y éter dietílico (300 mL), y la solución se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 5%-45%), para producir el compuesto deseado como un aceite pardo rojizo (8.80 g, rendimiento de 68%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.56 (9H, s), 5.26 (2H, s), 6.21 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.85 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.28-7.39 (5H, m).

MS (FAB) m/z: 380 $(M+H)^+$.

(78g) 5-{3-Hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de 2-bencilo-1-t-butilo

El 5-bromo-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de 2-bencilo-1-t-butilo (8.75 g, 23.0 mmol) sintetizado en el ejemplo (78f), y el 3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (7.11 g, 23.1 mmol) sintetizado en el ejemplo (78d), se disolvieron en un disolvente mixto de 1,4-dioxano (92 mL) y agua (23 mL), y se les agregó complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (570 mg, 0.698 mmol) y carbonato de potasio (7.95 g, 57.5 mmol), seguido por agitación a 55°C durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 15%-35%), para producir el compuesto deseado como un aceite pardo (8.32 g, rendimiento de 75%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.41 (9H, s), 3.40 (3H, s), 3.47 (1H, dd, J = 10.3, 4.4 Hz), 3.57 (1H, dd, J = 10.3, 5.9 Hz), 4.48-4.54 (1H, m), 5.20 (1H, s), 5.30 (2H, s), 6.17 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.44 (1H, s), 6.48 (1H, s), 6.57 (1H, s), 6.94 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.42-7.31 (5H, m).

MS (FAB) m/z: 481 (M^+).

(78h) 5-Bromo-2-(metiltio)piridina

Se disolvió 2,5-dibromo-piridina (6.01 g, 25.4 mmol), disponible comercialmente, en N,N-dimetilformamida (50 mL), y se le agregó tiometóxido de sodio (2.20 g, 31.4 mmol), seguido por agitación a 0°C durante 3.5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se llevó de vuelta a la temperatura ambiente, se le agregó agua (250 mL) y se extrajo con éter dietílico (250 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 3%-5%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (4.90 g, rendimiento de 94%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 2.54 (3H, s), 7.08 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 8.49 (1H, d, J = 2.0 Hz).

(78i) 5-Fluoro-2-(metilsulfonil)piridina

La 5-bromo-2-(metiltio)piridina (4.90 g, 24.0 mmol) sintetizada en el ejemplo (78h) se disolvió en tetrahidrofurano (100 mL), y se le agregó a gotas a -78°C n-butil-litio (solución en hexano 1.57 mol/L, 17.0 mL, 26.7 mmol), seguido por agitación a -78°C durante 1 hora, bajo una atmósfera de nitrógeno. Se disolvió N-fluorobencenosulfonimida (11.0 g, 34.9 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL), seguido por su adición a gotas a la solución de reacción a -78°C, y se agitó a -78°C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se llevó de vuelta a la temperatura

ambiente y se agitó durante 1.5 horas. Se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 mL) y se extrajo con éter dietílico (300 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión ligeramente reducida.

El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno (150 mL), y se le agregó lentamente ácido m-cloroperbenzoico (65%, 16.5 g, 62.1 mmol) a 0°C, seguido por agitación a 0°C durante 1.5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que el material sólido blanco se removió por filtración en Celite, se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (100 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (400 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 3%-5%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco amarillento (1.95 g, rendimiento de 46%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 3.24 (3H, s), 7.67 (1H, ddd, J = 9.9, 6.9, 1.9 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 8.6, 4.3 Hz), 8.59 (1H, d, J = 2.7 Hz).

(78j) 5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxilato de bencilo

El 5-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de 2-bencilo-1-t-butilo (5.05 g, 10.49 mmol) sintetizado en el

ejemplo (78g), y la 5-fluoro-2-(metilsulfonil)piridina (2.05 g, 11.70 mmol) sintetizada en el ejemplo (78i), se disolvieron en N,N-dimetilformamida (30 mL), y se les agregó carbonato de potasio (4.50 g, 32.56 mmol), seguido por agitación a 80°C durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (150 mL) y se extrajo con éter dietílico (150 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida.

El compuesto resultante se disolvió en ácido trifluoroacético (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 35%-50%), para producir el compuesto deseado como un aceite blanco (5.08 g, rendimiento de 90%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.23 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 10.3, 3.9 Hz), 3.58 (1H, dd, J = 10.3, 6.3 Hz), 4.54-4.61 (1H, m), 5.33 (2H, s), 6.51 (1H, t, J = 3.2 Hz), 6.59 (1H, s), 6.86 (1H, s), 6.99 (1H, t, J = 2.9 Hz), 7.02 (1H, s), 7.32-7.45 (7H, m), 8.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.48 (1H, s), 9.36 (1H, br s).

(78k) Acido 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico

El 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxilato de bencilo (5.08 g, 9.47 mmol) sintetizado

en el ejemplo (78j) se disolvió en acetato de etilo (30 mL), y se le agregó un catalizador de paladio al 10% en carbón (1.10 g), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de filtración en Celite, el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (4.30 g, rendimiento de ~100%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.34 (3H, d, J = 5.9 Hz), 3.23 (3H, s), 3.47 (3H, s), 3.57 (1H, dd, J = 9.8, 3.9 Hz), 3.67 (1H, dd, J = 10.0, 6.6 Hz), 4.72-4.80 (1H, m), 6.52 (1H, s), 6.59 (1H, s), 6.92 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.45 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.49 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.31 (1H, br s).

(78l) 5-{3-[5-(4,5-Dihidro-1,3-oxazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenoxi}-2-(metilsulfonil)piridina

El ácido 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (1.00 g, 2.24 mmol) sintetizado en el ejemplo (78k) se disolvió en metanol (20 mL), y se le agregó etanolamina (0.30 mL, 4.97 mmol) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio n-hidratado (1.00 g, 3.61 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 día bajo una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 1%-3%), para producir un compuesto como un sólido blanco.

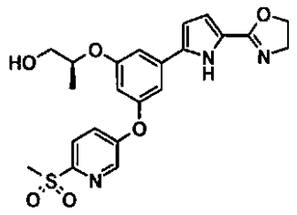
Este se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL) y se le agregó ácido metanosulfónico anhidro (700 mg, 4.02 mmol) y trietilamina (0.85 mL, 6.10 mmol), seguido por agitación a 50°C durante 5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 1%-3%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (410 mg, rendimiento de 39%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.23 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 10.2, 3.9 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 10.6, 6.3 Hz), 4.00 (2H, t, J = 9.2 Hz), 4.43 (2H, t, J = 9.4 Hz), 4.55-4.61 (1H, m), 6.51 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.57 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.77 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.84 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.03 (1H, t, J = 1.6 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.49 (1H, d, J = 2.7 Hz).

MS (ESI) m/z: 472.15408 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 79

(2S)-2-(3-[5-(4,5-Dihidro-1,3-oxazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol



La 5-{3-[5-(4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenoxi}-2-(metilsulfonil)piridina (230 mg, 0.49 mmol) sintetizada en el ejemplo (78l) se disolvió en cloruro de metileno (10 mL), y se le agregó a gotas a -78°C tribromuro de boro (solución en cloruro de metileno 1.0 mol/L, 0.75 mL, 0.75 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1.5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 2%-4%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (170 mg, rendimiento de 76%).

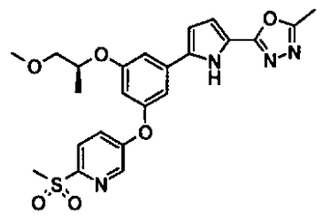
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.30 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.23 (3H, s), 3.79 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.01 (2H, t, J = 9.4 Hz), 4.43 (2H, t, J = 9.4 Hz),

4.55-4.61 (1H, m), 6.44 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.49 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.76 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.81 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.96 (1H, s), 7.40 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.3 Hz).

MS (ESI) m/z: 458.13852 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 80

5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-2-(metilsulfonil)piridina



El ácido 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (600 mg, 1.34 mmol) sintetizado en el ejemplo (78k) se disolvió en cloruro de metileno (20 mL), y se le agregó acetohidrazida (220 mg, 2.97 mmol), WSCI·HCl (580 mg, 3.03 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (150 mg, 1.23 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida.

Este residuo se disolvió en cloruro de metileno (20 mL) y se le

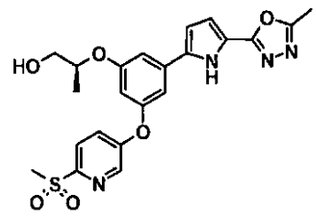
agregó cloruro de p-toluenosulfonilo (510 mg, 2.68 mmol) y trietilamina (0.75 mL, 5.38 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 60-80%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (450 mg, rendimiento de 69%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.35 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.59 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.52 (1H, dd, J = 10.6, 3.5 Hz), 3.61 (1H, dd, J = 11.3, 5.5 Hz), 4.51-4.72 (1H, m), 6.59-6.61 (2H, br m), 6.87-6.90 (2H, br m), 7.06 (1H, br s), 7.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.50 (1H, d, J = 1.6 Hz), 9.66 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 485.14739 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 81

(2S)-2-{3-[5-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol



La 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-2-(metilsulfonil)piridina (320 mg, 0.660 mmol) sintetizada en el ejemplo 80 se disolvió en cloruro de metileno (10 mL), y se le agregó a gotas a -78°C tribromuro de boro (solución en cloruro de metileno 1.0 mol/L, 1.00 mL, 1.00 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta solución de reacción, se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 1%-3%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo (190 mg, rendimiento de 61%).

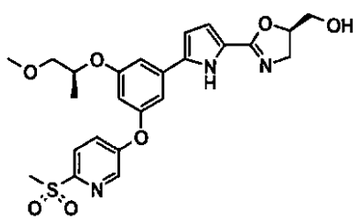
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.34 (1H, br s), 2.55 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.76 (2H, br s), 4.49-4.58 (1H, m), 6.52 (1H, s), 6.55 (1H, dd, J = 3.9, 2.7 Hz), 6.81-6.84 (2H, m), 7.00 (1H, t, J = 2.0 Hz),

7.42 (1H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.45 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.76 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 471.13599 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 82

{(5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il}metanol



(82a) 5-(3-{[(2S)-1-Metoxipropan-2-il]oxi}-5-{5-[(5R)-5-{[(tripropan-2-ilsilil)oxi]metil}-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-2-(metilsulfonil)piridina

El ácido 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (1.70 g, 3.81 mmol) sintetizado en el ejemplo (78k) se disolvió en metanol (30 mL), y se le agregó (S)-(-)-3-amino-1,2-propanodiol (0.80 g, 8.78 mmol) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio n-hidratado (1.70 g, 6.14 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 días bajo una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 7%-10%), para producir

un sólido amarillo.

Este se disolvió en cloruro de metileno (40 mL) y se le agregó triisopropilclorosilano (1.32 mL, 6.17 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0.75 g, 6.14 mmol) y trietilamina (2.87 mL, 20.59 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 día, bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para producir un sólido amarillo (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 1%).

Este se disolvió en tetrahidrofurano (30 mL) y se le agregó ácido metanosulfónico anhidro (1.05 g, 6.03 mmol) y trietilamina (1.70 mL, 12.20 mmol), seguido por agitación a 50°C durante 4.5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 50%-70%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (1.18 g, rendimiento de 47%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 0.99-1.16 (21H, m), 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.23 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 10.3, 3.9 Hz), 3.58 (1H, dd, J = 10.3, 5.9 Hz), 3.81-3.90 (2H, m), 3.92-4.01 (2H, m), 4.51-4.62 (1H, br s), 4.70-4.78 (1H, br s), 6.49 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.56 (1H, s), 6.72 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.83 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.43 (1H, dd, J = 7.6, 1.7 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.48 (1H, d, J = 2.4 Hz).

(82b) {(5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il}-metanol

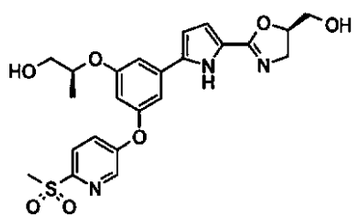
La 5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{5-[(5R)-5-{[(tripropan-2-ilsilil)oxi]metil}-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-2-(metilsulfonil)-piridina (1.18 g, 1.79 mmol) sintetizada en el ejemplo (82a) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL), y se le agregó fluoruro de tetrabutilamonio (solución en tetrahidrofurano 1.0 mol/L, 2.00 mL, 2.00 mmol) a temperatura ambiente, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta solución de reacción, se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 2%-3%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (680 mg, rendimiento de 76%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.27 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.21 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.48 (1H, dd, J = 10.2, 3.9 Hz), 3.56 (1H, dd, J = 10.2, 6.3 Hz), 3.68 (1H, dd, J = 12.1, 5.1 Hz), 3.75 (1H, dd, J = 14.5, 7.4 Hz), 3.85 (1H, d, J = 9.4 Hz), 4.00 (1H, dd, J = 14.1, 9.8 Hz), 4.53 (1H, br s), 4.78 (1H, br s), 6.46 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.55 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.72 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.81 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.97 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.7 Hz).

MS (ESI) m/z: 502.16243 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 83

(2S)-2-(3-{5-[(5R)-5-(Hidroximetil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol



El {(5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il}metanol (520 mg, 1.04 mmol) sintetizado en el ejemplo (82b) se disolvió en cloruro de metileno (10 mL), y se le agregó a gotas a -78°C tribromuro de boro (solución en cloruro de metileno 1.0 mol/L, 2.00 mL, 2.00 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta solución de reacción se le agregó una solución acuosa de hidróxido de

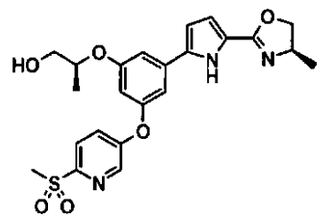
sodio 1N (20 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 3%-5%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (148 mg, rendimiento de 29%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.30 (3H, d, J = 5.9 Hz), 3.23 (3H, s), 3.70-3.82 (3H, m), 3.90-3.99 (2H, m), 4.07 (1H, t, J = 11.5 Hz), 4.62 (1H, br s), 4.95 (1H, br s), 6.47 (2H, d, J = 3.9 Hz), 6.86 (2H, d, J = 3.9 Hz), 7.15 (1H, s), 7.40 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.26 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 488.14896 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 84

(2S)-2-{3-{5-[(4R)-4-Metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol



(84a) N-[(1R)-2-Hidroxi-1-metiletil]-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida

El ácido 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (2.00 g, 4.48 mmol) sintetizado en el ejemplo (78k), D-alaninol (0.52 mL, 6.72 mmol), HOBT·H_2O (0.73 g, 5.38 mmol) y N-metilmorfolina (0.99 mL, 8.96 mmol), se disolvieron en cloruro de metileno (40 mL), y se les agregó WSCI·HCl (0.94 g, 4.93 mmol) a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 30 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se diluyó con cloruro de metileno (100 mL), se lavó con ácido clorhídrico 1N, solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 50%-90%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (1.94 g, 86%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.27 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.23 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 3.9, 10.3 Hz), 3.57-3.64 (2H, m), 3.76 (1H, dd, J = 3.5, 11.0 Hz), 4.21-4.27 (1H, brm), 4.55-4.60 (1H, m), 6.06 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.48 (1H, dd, J = 2.7, 4.0 Hz), 6.57 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.60 (1H, dd, J = 2.0, 2.3 Hz), 6.84 (1H, t, J = 1.7 Hz), 7.01 (1H, t, J = 1.7 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 2.7, 8.7 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.47 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.71 (1H, brs).

(84b) 5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(4R)-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-2-(metilsulfonil)piridina

La N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (1.94 g, 3.85 mmol) sintetizada en el ejemplo (84a) se disolvió en tetrahidrofurano (35 mL), y se le agregó ácido metanosulfónico anhidro (1.38 g, 7.70 mmol) y trietilamina (2.15 mL, 15.41 mmol), seguido por agitación a 50°C durante 1.5 horas, bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (30 mL) y la solución se separó con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 30%-75%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (1.59 g, rendimiento de 85%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.33 (6H, d, J = 6.3 Hz), 3.23 (3H,

s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 3.9, 10.2 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 6.1,10.4 Hz), 3.93 (1H, t, J = 7.8 Hz), 4.30-4.36 (1H, m), 4.50 (1H, dd, J = 8.2, 9.2 Hz), 4.56-4.60 (1H, m), 6.51 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.57 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.75 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.84 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.04 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 2.8, 8.7 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.45 (1H, d, J = 2.7 Hz).

(84c) (2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-Metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol

La 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(4R)-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-2-(metilsulfonil)piridina (1.20 g, 2.47 mmol) sintetizada en el ejemplo (84b) se disolvió en cloruro de metileno (25 mL), seguido por enfriamiento a -78°C, y se le agregó tribromuro de boro (solución en cloruro de metileno 1.0 mol/L, 2.72 mL, 2.72 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que la temperatura se elevó naturalmente y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio para neutralizar la solución de reacción, seguido por extracción con cloruro de metileno (80 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 70%-100%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (895 mg, 77%).

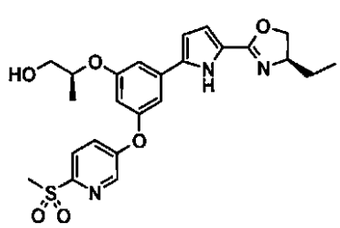
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.29 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.34 (1H,

d, J = 6.6 Hz), 3.23 (3H, s), 3.79-3.81 (2H, m), 3.95 (1H, t, J = 7.9 Hz), 4.32-4.38 (1H, m), 4.52 (1H, dd, J = 8.1, 9.3 Hz), 4.61-4.65 (1H, m), 6.35 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.47 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.75 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 1.4, 2.4 Hz), 6.97 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 2.7, 8.8 Hz), 8.02 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.43 (1H, d, J = 2.7 Hz).

MS (ESI) m/z: 472.15382 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 85

(2S)-2-{3-{5-[(4R)-4-Etil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol



(85a) N-[(1R)-1-(Hidroximetil)propil]-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida

El ácido 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (1.20 g, 2.69 mmol) sintetizado en el ejemplo (78k), (R)-(-)-2-amino-1-butanol (0.38 mL, 4.03 mmol), HOBT·H_2O (0.44 g, 3.23 mmol) y N-metilmorfolina (0.59 mL, 5.38 mmol), se disolvieron en cloruro de metileno (30 mL) y se les agregó WSCI·HCl (0.62 g, 3.23 mmol) a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 6 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se diluyó con cloruro de

metileno (50 mL), se lavó con ácido clorhídrico 1N, solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 50%-90%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (1.18 g, 85%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.01 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.67-1.74 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 3.9, 10.4 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 6.2, 10.4 Hz), 3.69 (1H, dd, J = 5.7, 10.9 Hz), 3.79 (1H, dd, 3.4, 11.0 Hz), 4.01-4.06 (1H, brm), 4.56-4.60 (1H, m), 6.02 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.49 (1H, dd, J = 2.9, 3.9 Hz), 6.58 (1H, t, J = 2.3 Hz), 6.61 (1H, dd, J = 2.5, 4.1 Hz), 6.84 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.02 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 2.8, 8.7 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.45 (1H, dd, J = 0.8, 2.8 Hz), 9.60 (1H, brs).

(85b) 5-(3-{5-[(4R)-4-Etil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenoxi)-2-(metilsulfonil)piridina

La N-[(1R)-1-(hidroximetil)propil]-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (1.18 g, 2.28 mmol) sintetizada en el ejemplo (85a) se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL), y se le agregó ácido metanosulfónico anhidro (0.82 g, 4.56 mmol) y trietilamina (1.27 mL, 9.12 mmol), seguido por agitación a 50°C durante 1.5 horas, bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó una

solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (30 mL) y la solución se separó con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 40%-70%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (1.06 g, rendimiento de 93%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.99 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.34 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.56-1.65 (1H, m), 1.66-1.74 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 4.0, 10.2 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 6.1,10.3 Hz), 4.02 (1H, t, J = 7.8 Hz), 4.16-4.20 (1H, m), 4.46 (1H, t, J = 8.7 Hz), 4.56-4.60 (1H, m), 6.51 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.56 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.74 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.85 (1H, t, J = 1.7 Hz), 7.05 (1H, t, J = 1.7 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 2.7, 8.7 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 0.8, 8.5 Hz), 8.45 (1H, dd, J = 0.8, 2.7 Hz).

(85c) (2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-Etil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol

La 5-(3-{5-[(4R)-4-etil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenoxi)-2-(metilsulfonil)piridina (1.06 g, 2.12 mmol) sintetizada en el ejemplo (85b) se disolvió en cloruro de metileno (20 mL), seguido por enfriamiento a -78°C, y se le agregó tribromuro de boro (solución en cloruro de metileno 1.0 mol/L, 2.33 mL, 2.33 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que la temperatura se elevó naturalmente y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se le agregó una solución acuosa

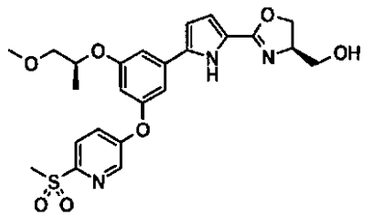
saturada de carbonato ácido de sodio para neutralizar la solución de reacción, seguido por extracción con cloruro de metileno (80 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 70%-100%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (738 mg, 71%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.02 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.28 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.58-1.66 (1H, m), 1.67-1.74 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.80-3.82 (2H, m), 4.03 (1H, t, J = 8.0 Hz), 4.16-4.23 (1H, m), 4.49 (1H, t, J = 8.7 Hz), 4.62-4.68 (1H, m), 6.29 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.45 (1H, t, J = 3.7 Hz), 6.74 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.79 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.95 (1H, t, J = 1.7 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 2.7, 8.7 Hz), 8.01 (1H, d, 8.7 Hz), 8.42 (1H, d, J = 2.7 Hz).

MS (ESI) m/z: 486.16955 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 86

{(4R)-2-[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}metanol



(86a) N-{[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]carbonil}-L-serinato de metilo

El ácido 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (1.60 g, 3.58 mmol) sintetizado en el ejemplo (78k), clorhidrato del éster metílico de L-serina (0.61 g, 3.94 mmol), HOBT·H_2O (0.53 g, 3.94 mmol) y N-metilmorfolina (0.79 mL, 7.17 mmol), se disolvieron en un disolvente mixto de cloruro de metileno (30 mL) y N,N-dimetilformamida (7 mL), y se le agregó WSCI·HCl (0.82 g, 4.30 mmol) a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 15 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se diluyó con cloruro de metileno (100 mL), se lavó con ácido clorhídrico 1N, solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 50%-80%), para producir el compuesto deseado como un

sólido blanco (1.91 g, 97%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.33 (3H, d, J = 6.4 Hz), 3.22 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 3.8, 10.3 Hz), 3.58 (1H, dd, J = 6.3, 10.3 Hz), 3.78 (3H, s), 3.98 (1H, dd, J = 3.4, 11.3 Hz), 4.04 (1H, dd, J = 3.9, 11.3 Hz), 4.56-4.59 (1H, brm), 4.80-4.83 (1H, m), 6.48 (1H, dd, J = 2.7, 3.8 Hz), 6.56 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.74 (1H, dd, J = 2.0, 2.4 Hz), 6.88 (1H, t, J = 1.7 Hz), 6.97 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.04 (1H, t, J = 1.9 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.8 Hz), 10.5 (1H, brs).

(86b) (4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo

El N-{[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]carbonil}-L-serinato de metilo (1.91 g, 3.57 mmol) sintetizado en el ejemplo (86a) se disolvió en cloruro de metileno (40 mL), y se le agregó a gotas a -78°C trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (0.85 mL, 4.64 mmol). Después de agitar durante 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno, se le agregó carbonato de potasio (0.74 g, 5.35 mmol) y se agitó a 0°C durante 10 minutos, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (30 mL), seguido por extracción con cloruro de metileno (100 mL), y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de

gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 30%-70%), para producir el compuesto deseado como un polvo blanco (1.76 g, 93%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.34 (3H, d, J = 6.2 Hz), 3.23 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 4.1,10.3 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 6.3, 10.3 Hz), 3.82 (1H, s), 4.56-4.60 (2H, m), 4.67 (1H, t, J = 8.2 Hz), 4.90 (1H, dd, J = 5.2, 7.8 Hz), 6.50 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.59 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.81 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.84 (1H, t, J = 1.7 Hz), 7.03 (1H, s), 7.45 (1H, dd, J = 2.7, 8.6 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.48 (1H, d, J = 2.7 Hz).

(86c) {(4R)-2-[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}-metanol

El (4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo (1.76 g, 3.32 mmol) sintetizado en el ejemplo (86b) se disolvió en tetrahidrofurano (30 mL), y se le agregó hidruro de litio y aluminio (0.25 g, 6.65 mmol) a 0°C. Después de agitar 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno, se le agregó agua (0.25 mL), una solución acuosa de hidróxido de sodio 5N (0.25 mL) y agua (0.75 mL), en este orden, y se agitó durante 10 minutos. Se le agregó acetato de etilo (100 mL), seguido por agitación durante 5 minutos, y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-5%), para producir el compuesto deseado

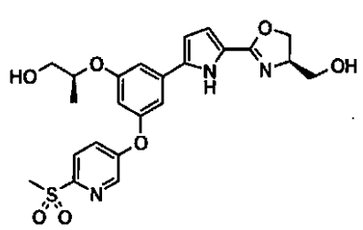
como un polvo blanco (1.15 g, 69%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.23 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 4.1, 10.4 Hz), 3.58-3.62 (2H, m), 3.97 (1H, d, J = 12.2 Hz), 4.10-4.15 (2H, m), 4.31-4.39 (2H, m), 4.56-4.60 (1H, m), 6.37 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.47 (1H, d, J = 3, 9 Hz), 6.57 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.87 (1H, dd, J = 1.2, 1.4 Hz), 7.05 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 0.7, 8.8 Hz), 8.50 (1H, dd, J = 0.7, 2.8 Hz).

MS (ESI) m/z: 502.16431 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 87

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-(Hidroximetil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol



El {(4R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}metanol (200 mg, 0.40 mmol) sintetizado en el ejemplo (86c) se disolvió en cloruro de metileno (5 mL), seguido por enfriamiento a -78°C, y se le agregó tribromuro de boro (solución en cloruro de metileno 1.0 mol/L, 0.80 mL, 0.80 mmol), bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que la temperatura se elevó naturalmente y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se le

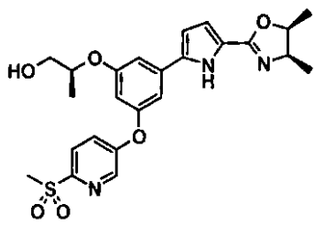
agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio para neutralizar la solución de reacción, seguido por extracción con cloruro de metileno (80 mL). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-4%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (143 mg, 74%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.31 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.23 (3H, s), 3.65 (1H, dd, J = 3.5, 12.1 Hz), 3.74-3.80 (2H, m), 3.95 (1H, dd, J = 2.7, 12.2 Hz), 4.20 (1H, t, J = 6.8 Hz), 4.34-4.41 (1H, m), 4.41 (1H, t, J = 9.8 Hz), 4.57-4.61 (1H, m), 6.37 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.48 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.53 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.85 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.01 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 2.7, 8.8 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.47 (1H, d, J = 2.7 Hz)

MS (ESI) m/z: 488.14910 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 88

(2S)-2-(3-{5-[(4R,5S)-4,5-Dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol



(88a) (2R,3R)-3-Aminobutan-2-ol

El (2R,3R)-3-(dibencilamino)butan-2-ol ($[\alpha]^{23}_{D}$ -82°, c: 1.60, solución en cloroformo) (2.70 g, 10.0 mmol), sintetizado de acuerdo con un método conocido (*J. Org. Chem.*, 2006, 71, 6420), se disolvió en metanol (20 mL), y se le agregó hidróxido de paladio en carbón (0.85 g), seguido por agitación a 0.41368 MPa y a temperatura ambiente durante 4 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de filtración en Celite, el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida para producir el compuesto deseado como un líquido incoloro (0.73 g, rendimiento de 82%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.10 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.17 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.60-2.67 (1H, m), 3.31-3.37 (1H, m).

(88b) N-[(1R,2R)-2-Hidroxi-1-metilpropil]-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida

El ácido 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (2.00 g, 4.48 mmol) sintetizado en el ejemplo (78k), y el (2R,3R)-3-aminobutan-2-ol (0.94 g, 8.96 mmol)

sintetizado en el ejemplo (88a), se disolvieron en metanol (30 mL), y se les agregó cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio n-hidratado (2.84 g, 8.96 mmol) a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 3 días bajo una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida, se le agregó agua (30 mL) y la solución se separó con acetato de etilo (70 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 50%-90%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (1.33 g, 57%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.23 (3H, t, J = 6.3 Hz), 1.27 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.23 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.52 (1H, dd, J = 3.9, 10.3 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 6.2, 10.3 Hz), 3.82-3.86 (1H, m), 4.05-4.09 (1H, m), 4.58-4.62 (1H, m), 6.17 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.49 (1H, dd, J = 2.9, 3.9 Hz), 6.57 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.63 (1H, dd, J = 2.3, 3.9 Hz), 6.86 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.05 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 2.8, 8.7 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.48 (1H, d, J = 2.8 Hz), 9.83 (1H, brs).

(88c) 5-(3-{5-[(4R,5S)-4,5-Dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenoxi)-2-(metilsulfonil)piridina

La N-[(1R,2R)-2-hidroxi-1-metilpropil]-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (1.33 g, 2.57 mmol) sintetizada en el ejemplo (88b) se disolvió en

tetrahidrofurano (25 mL), y se le agregó ácido metanosulfónico anhidro (0.92 g, 5.14 mmol) y trietilamina (1.43 mL, 10.28 mmol), seguido por agitación a 50°C durante 5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (40 mL) y la solución se separó con acetato de etilo (80 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 40%-70%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (0.95 g, rendimiento de 74%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.20 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.33 (3H, d, J = 6.6 Hz), 3.23 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 4.0, 10.4 Hz), 3.58 (1H, dd, J = 6.1,10.4 Hz), 4.24-4.29 (1H, m), 4.55-4.58 (1H, m), 4.79-4.84 (1H, m), 6.50 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.56 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.74 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.83 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.01 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 2.8, 8.6 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.48 (1H, d, J = 2.8 Hz).

(88d) (2S)-2-(3-{5-[(4R,5S)-4,5-Dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol

La 5-(3-{5-[(4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenoxi)-2-(metilsulfonil)piridina (0.95 g, 1.96 mmol) sintetizada en el ejemplo (88c) se disolvió en cloruro de metileno (20 mL), se enfrió a -78°C y se le agregó tribromuro de boro (solución en cloruro de metileno 1.0 mol/L, 2.15 mL, 2.15 mmol), bajo una atmósfera de

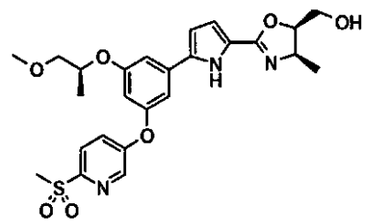
nitrógeno. Después de que la temperatura se elevó naturalmente y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio para neutralizar la solución de reacción, seguido por extracción con cloruro de metileno (80 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 70%-100%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (617 mg, 67%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.23 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.27 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.34 (3H, d, J = 6.6 Hz), 3.23 (3H, s), 3.81-3.83 (2H, m), 4.27-4.35 (1H, m), 4.65-4.70 (1H, m), 4.81-4.89 (1H, m), 6.24 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.44 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.73 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 1.2, 2.2 Hz), 6.92 (1H, t, J = 1.7 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.41 (1H, d, J = 2.8 Hz).

MS (ESI) m/z: 486.17002 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 89

{(4R,5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il}metanol



(89a) (2R,3R)-3-[(Difenilmetil)amino]-1-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]-butan-2-ol

A cloruro de metileno (200 mL) deshidratado se le agregaron tamices moleculares de 4A (10 g). A este sistema se le agregó tetraisopropóxido de titanio (8.8 mL, 30 mmol) y ácido dietil L-(+)-tartárico (6.2 mL, 36 mmol) a -20°C, y se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Se le agregó a gotas a -20°C (2E)-2-buten-1-ol (25 mL, 295 mmol) disuelto en cloruro de metileno deshidratado (50 mL), agitando a la misma temperatura durante 15 minutos. Subsiguientemente se agregó al sistema, a -20°C, hidroperóxido de t-butilo (se le agregó cloruro de metileno para separar la solución, seguido por la adición de tamices moleculares de 4A (5g) y agitación durante 20 minutos) (solución en decano 5-6 mol/L, 100 mL, 0.5-0.6 mmol)), y se agitó a -20°C durante 8.5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno; la solución se dejó en reposo durante la noche a -30°C.

A este sistema se le agregó n-tributilfosfina (75 mL, 300 mmol),

tetraisopropóxido de titanio (135 mL, 460 mmol) y 1,1-difenilmetanamina (75 mL, 440 mmol) a temperatura ambiente, y se agitó a la misma temperatura durante 1 semana. A la solución de reacción se le agregó agua (30 mL) y el depósito se filtró. Al licor madre se le agregó agua (400 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (1L). El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 15%-40%), para producir un líquido pardo oscuro.

Este líquido se disolvió en cloruro de metileno (300 mL) y se le agregó trietilamina (85 mL, 610 mmol) y cloruro de triisopropilsililo (50 mL, 234 mmol) a temperatura ambiente, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1.5 días. Se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (500 mL), y se extrajo con cloruro de metileno (500 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 0%-5%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (80.5 g, rendimiento de 64%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.96-1.07 (21H, m), 1.10 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.72-2.81 (1H, m), 3.28 (1H, br s), 3.56-3.63 (1H, m), 3.72 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 3.80 (1H, dd, J = 10.2, 3.9 Hz), 4.98 (1H, s), 7.15-7.20 (2H, m), 7.23-7.29 (4H, m), 7.34-7.40 (4H, m).

(89b) {(2R,3R)-3-Hidroxi-4-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]butan-2-il}carbamato de bencilo

El (2R,3R)-3-[(difenilmetil)amino]-1-[(triisopropan-2-ilsilil)oxi]-butan-2-ol (10.3 g, 24.1 mmol) sintetizado en el ejemplo (89a) se disolvió en etanol (40 mL), y se le agregó paladio en carbón (3.20g), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 6 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de filtración en Celite, el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida para producir un compuesto como un líquido incoloro.

Este se disolvió en agua (40 mL) calentada a 50°C, y se le agregó carbonato ácido de sodio (4.50 g, 53.6 mmol) y cloroformiato de bencilo (3.50 mL, 24.5 mmol) a temperatura ambiente, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Se le agregó cloruro de metileno (100 mL) y se extrajo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 10%-15%), para producir el compuesto deseado como un líquido incoloro (7.00 g, rendimiento de 73%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.04-1.09 (21H, m), 1.18 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.67 (1H, br s), 3.65-3.73 (2H, m), 3.77 (1H, dd, J = 10.0, 3.7 Hz), 3.86 (1H, br s), 5.10 (2H, s), 5.27 (1H, br s), 7.30-7.38 (5H, m).

(89c) 4-Nitrobenzoato de (5R,6S)-5,10-dimetil-3-oxo-1-fenil-9,9-di(propan-2-il)-2,8-dioxa-4-aza-9-silaundecan-6-ilo

El {(2R,3R)-3-hidroxi-4-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]butan-2-il}-carbamato de bencilo (7.00 g, 17.7 mmol) sintetizado en el ejemplo (89b) se disolvió en tolueno (80 mL), y se le agregó ácido 4-nitro-benzoico (6.10 g, 36.5 mmol) y trifenilfosfina (11.85g, 45.2 mmol), seguido por enfriamiento a 0°C. Bajo una atmósfera de nitrógeno, se le agregó a gotas durante 10 minutos azodicarboxilato de dietilo (solución en tolueno al 40%, 20.3 mL, 44.7 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 10%-15%), para producir el compuesto deseado como un líquido amarillo (7.90 g, rendimiento de 82%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.96-1.09 (21H, m), 1.29 (3H, d, J = 7.0 Hz), 3.90-4.01 (1H, m), 4.25-4.32 (1H, m), 4.95-5.10 (3H, m), 5.13-5.20 (1H, m), 7.24-7.39 (5H, m), 8.14-8.21 (2H, m), 8.23-8.30 (2H, m).

(89d) {(2R,3S)-3-Hidroxi-4-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]butan-2-il}-carbamato de bencilo

El 4-nitrobenzoato de (5R,6S)-5,10-dimetil-3-oxo-1-fenil-9,9-di(propan-2-il)-2,8-dioxa-4-aza-9-silaundecan-6-ilo (7.90 g, 14.5 mmol) sintetizado en el ejemplo (89c) se disolvió en cloruro de metileno (150 mL), y se le agregó hidruro de diisobutilaluminio (solución en hexano 1.0 mol/L, 30.0 mL, 30.0 mmol), seguido por agitación a -40°C durante 8 horas, bajo una

atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se llevó a 0°C y se le agregó metanol (5.0 mL), seguido por la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio 5N (150 mL), y se extrajo con cloruro de metileno (200 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 10%-15%), para producir el compuesto deseado como un líquido incoloro (3.70 g, rendimiento de 65%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.01-1.13 (21H, m), 1.26 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.72 (1H, br s), 3.55-3.67 (2H, m), 3.73 (2H, br s), 5.10 (2H, s), 5.13 (1H, br s), 7.31-7.36 (5H, m).

(89e) (2S,3R)-3-Amino-1-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]butan-2-ol

El {(2R,3S)-3-hidroxi-4-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]butan-2-il}-carbamato de bencilo (3.70 g, 9.35 mmol) sintetizado en el ejemplo (89d) se disolvió en etanol (30 mL), y se le agregó paladio en carbón (1.00g), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 8 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de filtración en Celite, el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida para producir el compuesto deseado como un líquido amarillo pálido (2.65 g, rendimiento de ~100%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.04-1.14 (24H, m), 2.95-3.02 (1H, m), 3.30-3.35 (1H, m), 3.66 (1H, dd, J = 9.8, 6.3 Hz), 3.76 (1H, dd, J = 9.8, 4.3 Hz).

(89f) N-{(1R,2S)-2-Hidroxi-1-metil-3-[(triisopropilsilil)oxi]propil}-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida

El ácido 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (1.20 g, 2.69 mmol) sintetizado en el ejemplo (78k), el (2S,3R)-3-amino-1-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]butan-2-ol (1.08 g, 4.11 mmol) sintetizado en el ejemplo (89e), HOBT·H_2O (0.44 g, 3.23 mmol) y N-metilmorfolina (0.59 mL, 5.38 mmol), se disolvieron en N,N-dimetilformamida (20 mL), y se les agregó WSCI·HCl (0.62 g, 3.23 mmol) a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 18 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó salmuera saturada (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (60 mL). Después de lavar con ácido clorhídrico 1N, solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 20%-50%), para producir el compuesto deseado como un polvo blanco (1.69 g, 91%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.03-1.13 (21H, m), 1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.35 (3H, d, J = 6.8 Hz), 3.23 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 4.0, 10.3 Hz), 3.54-3.61 (2H, m), 3.73-3.78 (2H, m), 4.14-4.18 (1H, m), 4.56-4.60 (1H, m), 6.31 (1H, brm), 6.49 (1H, dd, J = 2.9, 3.9 Hz), 6.57-6.60 (2H, m), 6.84 (1H, dd, J = 1.5, 2.3 Hz), 7.02 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 2.8,

8.8 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.49 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.52 (1H, brs).

(89g) 5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(4R,5R)-4-metil-5-{[(triisopropilsilil)oxi]metil}-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-2-(metilsulfonil)piridina

La N-[(1R,2S)-2-hidroxi-1-metil-3-[(triisopropilsilil)oxi]propil]-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (1.69 g, 2.45 mmol) sintetizada en el ejemplo (89f) se disolvió en tetrahidrofurano (25 mL), y se le agregó ácido metanosulfónico anhidro (0.88 g, 4.90 mmol) y trietilamina (1.37 mL, 9.80 mmol), seguido por agitación a 50°C durante 5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (40 mL) y la solución se separó con acetato de etilo (60 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 10%-50%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (1.23 g, rendimiento de 75%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.04-1.14 (21H, m), 1.34 (6H, d, J = 6.3 Hz), 3.23 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 4.0, 10.3 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 6.1,10.3 Hz), 3.94 (2H, d, J = 5.3 Hz), 4.37-4.41 (1H, m), 4.56-4.60 (1H, m), 4.65-4.69 (1H, m), 6.49 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.56 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.74 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.85 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.44 (1H, dd, J = 2.8, 8.6 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.48 (1H, d, J = 2.8 Hz).

(89h) {(4R,5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il}metanol

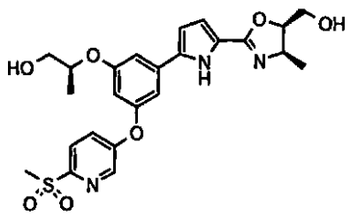
La 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(4R,5R)-4-metil-5-{[(triisopropilsilil)oxi]metil}-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-2-(metilsulfonil)piridina (1.23 g, 1.83 mmol) sintetizada en el ejemplo (89g) se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL), y se le agregó fluoruro de tetrabutilamonio (solución en tetrahidrofurano 1.0 mol/L, 2.11 mL, 2.11 mmol) a temperatura ambiente, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 90%-100%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (715 mg, rendimiento de 76%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.26 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.31 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.23 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 3.9, 10.3 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 6.3, 10.3 Hz), 3.85 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.36-4.42 (1H, m), 4.53-4.48 (1H, m), 4.70-4.76 (1H, m), 6.50 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.57 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.77 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.84 (1H, t, 1.8 Hz), 7.00 (1H, t, 1.8 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.48 (1H, d, J = 2.8 Hz).

MS (ESI) m/z: 516.17829 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 90

(2S)-2-(3-{5-[(4R,5R)-5-(Hidroximetil)-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol



El {(4R,5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il}metanol (200 mg, 0.39 mmol) sintetizado en el ejemplo (89h) se disolvió en cloruro de metileno (5 mL), y se le agregó tribromuro de boro (solución en cloruro de metileno 1.0 mol/L, 0.78 mL, 0.78 mmol) a -78°C y bajo una atmósfera de nitrógeno; subsiguientemente la temperatura se regresó a la temperatura ambiente y se agitó durante 45 minutos. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-4%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (87 mg, rendimiento de 45%).

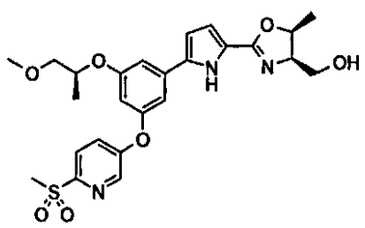
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.29 (6H, t, J = 5.9 Hz), 3.23 (3H, s), 3.79 (2H, d, J = 4.9 Hz), 3.85 (2H, d, J = 6.3 Hz), 4.41 (1H, dt, J = 16.3, 7.1

Hz), 4.59 (1H, dd, J = 11.5, 5.6 Hz), 4.73-4.77 (1H, m), 6.38 (1H, s), 6.46 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.77 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.81 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.44 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 502.16510 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 91

{(4R,5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}metanol



(91a) N-[(1R,2R)-2-Hidroxi-1-(hidroximetil)propil]-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida

El ácido 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (1.20 g, 2.69 mmol) sintetizado en el ejemplo (78k), y L-treoninol (0.57 g, 5.38 mmol), disponible comercialmente, se disolvieron en metanol (25 mL) y se les agregó cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio n-hidratado (1.70 g, 5.38 mmol) a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 3.5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo (100 mL).

Después de lavar con ácido clorhídrico 1N, solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro; el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-6%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (883 mg, 62%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.23 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.30 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.23 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 3.9, 10.2 Hz), 3.58 (1H, dd, J = 6.4, 10.4 Hz), 3.87 (2H, d, J = 4.0 Hz), 3.97-4.03 (1H, brm), 4.22-4.26 (1H, m), 4.55-4.58 (1H, m), 6.49 (1H, dd, J = 2.8, 3.9 Hz), 6.57 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.68-6.71 (2H, m), 6.86 (1H, t, J = 1.7 Hz), 7.02 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 2.7, 8.7 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.47 (1H, d, J = 2.7 Hz), 10.05 (1H, brs).

(91b) N-[(1R,2R)-2-Hidroxi-1-{[(triisopropilsilil)oxi]metil}propil]-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida

La N-[(1R,2R)-2-hidroxi-1-(hidroximetil)propil]-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (883 mg, 1.65 mmol) sintetizada en el ejemplo (91a), trietilamina (1.15 mL, 8.27 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (404 mg, 3.31 mmol), se disolvieron en cloruro de metileno (20 mL) y se les agregó cloruro de triisopropilsililo (0.60 mL, 2.81 mmol) a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 20 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se

removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 30%-60%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (1.03 g, 90%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.05-1.08 (18H, m), 1.09-1.16 (3H, m), 1.23 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.24 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.52 (1H, dd, J = 4.0, 10.2 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 6.2, 10.4 Hz), 3.99-4.04 (1H, m), 4.03-4.06 (2H, m), 4.30-4.35 (1H, m), 4.56-4.61 (1H, m), 6.51 (1H, t, J = 3.4 Hz), 6.59 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.62-6.66 (2H, m), 6.85 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.03 (1H, t, J = 1.7 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 2.7, 8.8 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.49 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.49 (1H, brs).

(91c) 5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(4R,5S)-5-metil-4-{[(triisopropilsilil)oxi]metil}-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-2-(metilsulfonil)piridina

La N-[(1R,2R)-2-hidroxi-1-{[(triisopropilsilil)oxi]metil}propil]-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (1.03 g, 1.49 mmol) sintetizada en el ejemplo (91b) se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL), y se le agregó ácido metanosulfónico anhidro (0.54 g, 2.99 mmol) y trietilamina (0.83 mL, 5.97 mmol), seguido por agitación a 50°C durante 4.5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (30 mL) y la solución se separó con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio

anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 20%-50%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (901 mg, rendimiento de 90%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.03-1.13 (21H, m), 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.52 (3H, d, J = 6.6 Hz), 3.23 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 3.9, 10.4 Hz), 3.58 (1H, dd, J = 6.2, 10.5 Hz), 3.81 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.95 (1H, dd, J = 3.9, 10.4 Hz), 4.21-4.25 (2H, m), 4.56-4.59 (1H, m), 4.89-4.93 (1H, m), 6.50 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.56 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.76 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.84 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.44 (1H, dd, J = 2.7, 8.8 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.48 (1H, d, J = 2.7 Hz).

(91d) {(4R,5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}metanol

La 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(4R,5S)-5-metil-4-{[(triisopropilsilil)oxi]metil}-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-2-(metilsulfonil)piridina (901 mg, 1.34 mmol) sintetizada en el ejemplo (91c) se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL), y se le agregó fluoruro de tetrabutilamonio (solución en tetrahidrofurano 1 mol/L, 1.54 mL, 1.54 mmol) a 0°C, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (40 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente

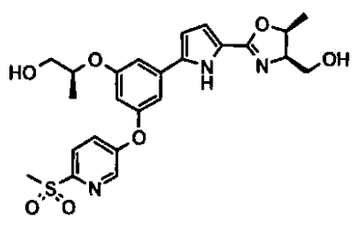
se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 80%-100%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (578 mg, rendimiento de 84%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.39 (3H, d, J = 6.8 Hz), 3.23 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 4.1, 10.4 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 6.1, 10.4 Hz), 3.77 (1H, dd, J = 6.2, 11.2 Hz), 3.84 (1H, dd, J = 3.7, 11.8 Hz), 4.22-4.27 (1H, m), 4.54-4.61 (1H, m), 4.83-4.90 (1H, m), 6.45 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.55 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.68 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.90 (1H, t, 1.8 Hz), 7.07 (1H, t, 1.8 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 2.8, 8.7 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.49 (1H, d, J = 2.8 Hz).

MS (ESI) m/z: 516.17933 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 92

(2S)-2-{3-{5-[(4R,5S)-4-(Hidroximetil)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol



El {{(4R,5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}metanol (178 mg, 0.35 mmol) sintetizado en el ejemplo (91d) se disolvió

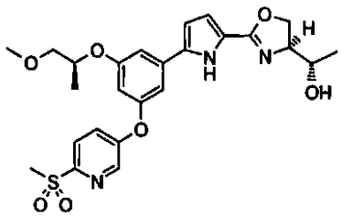
en cloruro de metileno (5 mL), y se le agregó tribromuro de boro (solución en cloruro de metileno 1.0 mol/L, 0.70 mL, 0.70 mmol) a -78°C, y subsiguientemente la temperatura se regresó a la temperatura ambiente y se agitó durante 45 minutos. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-4%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (142 mg, rendimiento de 82%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.30 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.43 (3H, d, J = 6.6 Hz), 3.23 (3H, s), 3.76-3.87 (4H, m), 4.22-4.27 (1H, m), 4.53-4.60 (1H, m), 4.92-4.84 (1H, m), 6.45 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.48 (1H, s), 6.69 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.87 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.02 (1H, s), 7.41 (1H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.47 (1H, d, J = 2.7 Hz).

MS (ESI) m/z: 502.16583 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 93

(1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}etanol



(93a) N-[(1S,2S)-2-Hidroxi-1-(hidroximetil)propil]-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida

El ácido 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (1.20 g, 2.69 mmol) sintetizado en el ejemplo (78k), D-treoninol (0.34 g, 3.23 mmol), disponible comercialmente, HOBT·H_2O (0.40 g, 3.23 mmol) y N-metilmorfolina (0.59 mL, 5.38 mmol), se disolvieron en N,N-dimetilformamida (20 mL) y se les agregó WSCI·HCl (0.62 g, 3.23 mmol) a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 20 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó salmuera saturada (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (60 mL). Después de lavar con ácido clorhídrico 1N, solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-7%), para producir el

compuesto deseado como un sólido blanco (1.24 g, 86%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.25 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.23 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 3.9, 10.3 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 6.3, 10.4 Hz), 3.90-3.91 (2H, m), 3.98-4.03 (1H, brm), 4.23-4.29 (1H, m), 4.56-4.60 (1H, m), 6.50 (1H, t, J = 3.2 Hz), 6.58 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.66 (1H, brm), 6.69-6.70 (1H, m), 6.85 (1H, t, J = 1.7 Hz), 7.03 (1H, t, J = 1.7 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 2.7, 8.7 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.48 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.77 (1H, brs).

(93b) (1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}-etanol

La N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-(hidroximetil)propil]-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (1.24 g, 2.32 mmol) sintetizada en el ejemplo (93a) se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL), y se le agregó ácido metanosulfónico anhidro (0.63 g, 3.49 mmol) y trietilamina (0.97 mL, 6.97 mmol) a 0°C, seguido por agitación durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. La temperatura se elevó naturalmente, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, seguido por agitación a 50°C durante 2 horas. Se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (30 mL) y la solución se separó con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo

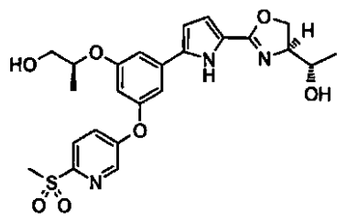
resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 60%-100%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (800 mg, rendimiento de 67%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.24 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.23 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 4.0, 10.3 Hz), 3.58 (1H, dd, J = 6.3, 10.3 Hz), 3.71 (1H, t, J = 6.2 Hz), 4.08-4.14 (2H, m), 4.41-4.44 (1H, m), 4.54-4.59 (1H, m), 6.50 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.56 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.74 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.86 (1H, t, 2.0 Hz), 7.05 (1H, t, 1.9 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 2.7, 8.8 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.47 (1H, d, J = 2.8 Hz).

MS (ESI) m/z: 516.17981 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 94

(2S)-2-[3-(5-{(4S)-4-[(1S)-1-Hidroxietil]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il}-1H-pirrol-2-il)-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi]propan-1-ol



El (1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}-etanol (187 mg, 0.36 mmol) sintetizado en el ejemplo (93b) se disolvió en cloruro de metileno (5 mL) y subsiguientemente se enfrió a -78°C; se le agregó tribromuro de boro (solución en cloruro de metileno 1.0 mol/L, 0.73 mL,

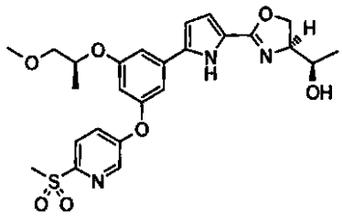
0.73 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La temperatura se elevó naturalmente, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos; subsiguientemente se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio para neutralizar la solución de reacción, seguido por extracción con cloruro de metileno (70 mL). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-4%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (134 mg, 74%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.28 (6H, d, J = 6.6 Hz), 3.22 (3H, s), 3.72-3.81 (3H, m), 4.13-4.19 (2H, m), 4.42-4.45 (1H, m), 4.59-4.65 (1H, m), 6.41 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.45 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.72 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.83 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.37 (1H, dd, J = 2.7, 8.8 Hz), 8.02 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.44 (1H, d, J = 2.7 Hz).

MS (ESI) m/z: 502.16521 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 95

(1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}etanol



(95a) N-[(1S,2R)-2-Hidroxi-1-(hidroximetil)propil]-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida

El ácido 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (1.47 g, 3.29 mmol) sintetizado en el ejemplo (78k), D-alo-treoninol (0.52 g, 4.94 mmol), disponible comercialmente, HOBT·H_2O (0.49 g, 3.62 mmol) y N-metilmorfolina (0.72 mL, 6.58 mmol), se disolvieron en N,N-dimetilformamida (10 mL), y se les agregó WSCI·HCl (0.76 g, 3.95 mmol) a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 5.5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó salmuera saturada (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (70 mL). Después de lavar con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-6%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (1.42 g, 81%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.31 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.32 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.84-2.86 (1H, m), 2.89 (1H, d, J = 6.2 Hz), 3.23 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 3.9, 10.3 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 6.3, 10.3 Hz), 3.80-3.84 (1H, brm), 3.92-3.96 (1H, m), 4.07-4.11 (2H, brm), 4.54-4.59 (1H, m), 6.49 (1H, dd, J = 2.9, 3.9 Hz), 6.57 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 2.3, 3.9 Hz), 6.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.86 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.01 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 2.8, 8.7 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.47 (1H, d, J = 2.8 Hz), 9.94 (1H, brs).

(95b) (1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}-etanol

La N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(hidroximetil)propil]-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (1.42 g, 2.66 mmol) sintetizada en el ejemplo (95a) se disolvió en tetrahidrofurano (25 mL), y se le agregó ácido metanosulfónico anhidro (0.72 g, 3.99 mmol) y trietilamina (1.11 mL, 7.98 mmol) a 0°C, seguido por agitación durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. La temperatura se elevó naturalmente, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido por agitación a 50°C durante 2 horas. Se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (30 mL) y la solución se separó con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo

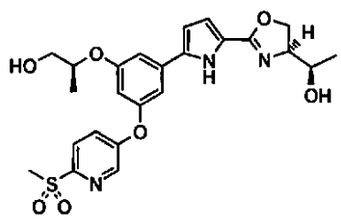
resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 50%-100%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (758 mg, rendimiento de 55%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.15 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.35 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.23 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 4.0, 10.4 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 6.2, 10.4 Hz), 4.20-4.27 (4H, m), 4.56-4.62 (1H, m), 6.36 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.41 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.57 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.90 (1H, t, 1.8 Hz), 7.07 (1H, t, 1.8 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 2.8, 8.7 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.50 (1H, d, J = 2.8 Hz).

MS (ESI) m/z: 516.17893 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 96

(2S)-2-[3-(5-{(4S)-4-[(1R)-1-Hidroxietil]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il}-1H-pirrol-2-il)-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi]propan-1-ol



El (1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}-etanol (178 mg, 0.35 mmol) sintetizado en el ejemplo (95b) se disolvió en cloruro de metileno (5 mL), y subsiguientemente se enfrió a -78°C y se le agregó tribromuro de boro (solución en cloruro de metileno 1.0 mol/L, 0.69 mL,

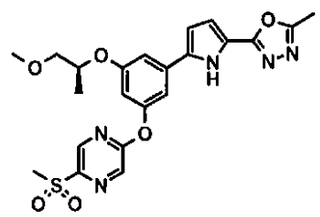
0.69 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La temperatura se elevó naturalmente, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos; subsiguientemente se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio para neutralizar la solución de reacción, seguido por extracción con cloruro de metileno (70 mL). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N y salmuera saturada, y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-4%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (132 mg, 76%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.19 (3H, d, 6.3 Hz), 1.31 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.23 (3H, s), 3.73-3.81 (2H, m), 4.17-4.25 (2H, m), 4.32 (1H, s), 4.34 (1H, d, J = 1.5 Hz), 4.57-4.61 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.49 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.54 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.87 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.02 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 2.8, 8.6 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.47 (1H, d, J = 2.8 Hz).

MS (ESI) m/z: 502.16427 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 97

2-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-5-(metilsulfonil)pirazina



(97a) 5-(Metilsulfanil)pirazin-2-amina

Se disolvió 2-aminopirazina (50.8 g, 0.53 mol) en cloruro de metileno (1.0 L) y se le agregó N-bromosuccinimida (97.9 g, 0.55 mol) a 0°C durante 30 minutos, seguido por agitación a 0°C durante 2.5 horas, bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se llevó de vuelta a la temperatura ambiente y el depósito se filtró. El depósito que se filtró se lavó con acetato de etilo. El licor madre se recogió y el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida. Esta operación se repitió dos veces para producir un licor madre, del cual se removió el disolvente por destilación bajo presión reducida para producir un compuesto como un sólido amarillo.

Este se disolvió en N,N-dimetilformamida (300 mL) y se le agregó tiometóxido de sodio (75.0 g, 1.07 mol), seguido por agitación a 100°C durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se llevó a temperatura ambiente y se le agregó agua (1.5L), seguido por extracción con acetato de etilo (1.0 L). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El

disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 20%-30%), para producir el compuesto deseado como un sólido anaranjado (42.5 g, rendimiento de 56%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 2.52 (3H, s), 4.41 (2H, br s), 7.92 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.98 (1H, d, J = 1.6 Hz).

(97b) 2-Cloro-5-(metilsulfanil)pirazina

Se disolvió nitrito de sodio (50.9 g, 0.74 mol) en agua (150 mL), seguido por su adición a gotas a una solución acuosa de ácido clorhídrico 5N (1.0 L) a 0°C durante 1 hora. Subsiguientemente se le agregó la 5-(metilsulfanil)pirazin-2-amina (40.4 g, 0.28 mol) sintetizada en el ejemplo (97a) a 0°C durante 40 minutos, y se agitó a 0°C durante 1 hora. La solución de reacción se llevó de vuelta a la temperatura ambiente y se le agregó agua (500 mL), seguido por extracción con acetato de etilo (1.0 L). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 10%-20%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (11.9 g, rendimiento de 26%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 2.57 (3H, s), 8.24 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.39 (1H, d, J = 1.2 Hz).

(97c) 2-Cloro-5-(metilsulfonil)pirazina

La 2-cloro-5-(metilsulfanil)pirazina (10.82 g, 67.4 mmol) sintetizada en el ejemplo (97b) se disolvió en cloruro de metileno (200 mL), y se le agregó lentamente ácido m-cloroperbenzoico (aproximadamente 65%, 37.4 g, aproximadamente 140 mmol) a 0°C, seguido por agitación a 0°C durante 1.5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (300 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (400 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 30%-50%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (10.1 g, rendimiento de 78%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 3.27 (3H, s), 8.70 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.09 (1H, d, J = 1.2 Hz).

(97d) 5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxilato de bencilo

El 5-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de 2-bencilo-1-t-butilo (3.40 g, 7.06 mmol) sintetizado en el ejemplo (78g), y la 2-cloro-5-(metilsulfonil)pirazina (1.92 g, 7.06 mmol) sintetizada en el ejemplo (97c), se disolvieron en acetonitrilo (35 mL), y se les agregó carbonato de potasio (2.93 g, 21.2 mmol), seguido por calentamiento a reflujo durante 11 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de

reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le agregó agua (100 mL), seguido por extracción dos veces con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 0%-50%).

El sólido pardo resultante (3.85g) se disolvió en cloruro de metileno (5 mL) y se le agregó ácido trifluoroacético (5 mL), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (50 mL) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 0%-60%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (3.58 g, rendimiento de 88%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.35 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.24 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.52 (1H, dd, J = 10.3, 3.9 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 10.3, 5.9 Hz), 4.57-4.61 (1H, m), 5.34 (2H, s), 6.53 (1H, dd, J = 3.9, 2.9 Hz), 6.70 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.93 (1H, t, J = 1.5 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 3.9, 2.4 Hz), 7.06 (1H, t, J = 1.7 Hz), 7.34-7.45 (5H, m), 8.50 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.81 (1H, d, J = 1.5 Hz),

9.18 (1H, s).

(97e) Acido 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)-pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico

El 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxilato de bencilo (3.58 g, 6.66 mmol) sintetizado en el ejemplo (97d) se disolvió en metanol (100 mL), y se le agregó un catalizador de paladio al 10% en carbón (2.00 g), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador de paladio en carbón se removió por filtración en Celite, seguido por lavado con tetrahidrofurano. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (2.56 g, 86%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.22 (3H, s), 3.45 (3H, s), 3.55 (1H, dd, J = 10.2, 3.9 Hz), 3.66 (1H, dd, J = 9.4, 5.9 Hz), 4.72 (1H, s), 6.49 (1H, s), 6.66 (1H, s), 6.99 (2H, s), 7.29 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.79 (1H, s), 10.23 (1H, br s).

(97f) 2-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-5-(metilsulfonil)pirazina

El ácido 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)-pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (700 mg, 1.56 mmol) sintetizado en el ejemplo (97e) y 4-dimetilaminopiridina (172 mg, 1.41 mmol), se disolvieron en cloruro de metileno (15 mL), y se les agregó WSCI·HCl (689 mg, 3.60 mmol) y acetohidrazida (255 mg, 3.44 mmol) a temperatura ambiente, seguido

por agitación durante 14 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se diluyó con cloruro de metileno (50 mL) y se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, seguido por secado sobre sulfato de magnesio anhidro; subsiguientemente el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida.

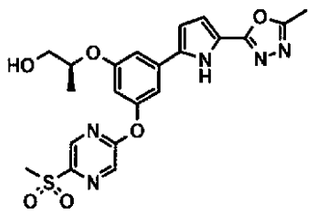
El sólido amarillo resultante (788 mg) se disolvió en cloruro de metileno (10 mL) y se le agregó cloruro de p-toluenosulfonilo (597 mg, 3.13 mmol) y trietilamina (0.87 mL, 6.26 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 6 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (30 mL) y se extrajo dos veces con cloruro de metileno (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-5%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (456 mg, rendimiento de 60%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.36 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.59 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.53 (1H, dd, J = 10.4, 4.1 Hz), 3.61 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 4.56-4.63 (1H, m), 6.59 (1H, t, J = 3.1 Hz), 6.69 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 3.7, 2.5 Hz), 6.95 (1H, t, J = 1.6 Hz), 7.08 (1H, t, J = 1.8 Hz), 8.51 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.81 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.43 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 486.14274 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 98

(2S)-2-(3-[5-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-{[5-(metilsulfonil)-pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol



La 2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-5-(metilsulfonil)pirazina (382 mg, 0.79 mmol) sintetizada en el ejemplo (97f) se disolvió en cloruro de metileno (10 mL), y se le agregó tribromuro de boro (solución en cloruro de metileno 1.0 mol/L, 1.58 mL, 1.58 mmol) a -78°C y bajo una atmósfera de nitrógeno. Subsiguientemente la temperatura se regresó a la temperatura ambiente, seguido por agitación durante 1.5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-5%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (219 mg, rendimiento de 59%).

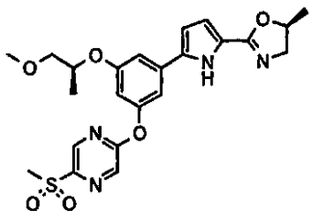
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.59 (3H, s), 2.70 (1H, br s), 3.25 (3H, s), 3.79-3.82 (2H, m), 4.54-4.61 (1H, m), 6.57

(1H, t, J = 3.1 Hz), 6.63 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 3.7, 2.5 Hz), 6.96 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.07 (1H, t, J = 1.8 Hz), 8.50 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.80 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.84 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 472.12965 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 99

2-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-5-(metilsulfonil)pirazina



El ácido 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)-pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (700 mg, 1.56 mmol) sintetizado en el ejemplo (97e), y 4-dimetilaminopiridina (96 mg, 0.78 mmol), se disolvieron en cloruro de metileno (20 mL) y se les agregó WSCI·HCl (480 mg, 2.50 mmol) y (R)-1-amino-2-propanol (283 µL, 3.60 mmol) a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 14 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se diluyó con cloruro de metileno (60 mL), se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente

de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-8%).

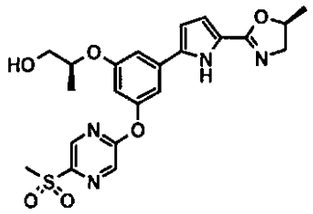
El sólido blanco resultante (546 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL) y se le agregó ácido metanosulfónico anhidro (377 mg, 2.16 mmol) y trietilamina (0.45 mL, 3.25 mmol), seguido por agitación a 50°C durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (30 mL) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-5%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (509 mg, rendimiento de 67%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.42 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.24 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.49-3.62 (3H, m), 4.07 (1H, dd, J = 13.5, 8.8 Hz), 4.53-4.61 (1H, m), 4.79-4.87 (1H, m), 6.51 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.65 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.75 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.91 (1H, t, J = 1.6 Hz), 7.06 (1H, t, J = 1.8 Hz), 8.49 (1H, s), 8.81 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 487.16506 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 100

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-Metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol



La 2-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-5-(metilsulfonil)pirazina (426 mg, 0.88 mmol) sintetizada en el ejemplo 99 se disolvió en cloruro de metileno (10 mL), y se le agregó tribromuro de boro (solución en cloruro de metileno 1.0 mol/L, 1.76 mL, 1.76 mmol) a -78°C y bajo una atmósfera de nitrógeno. Subsiguientemente, la temperatura se regresó a la temperatura ambiente, seguido por agitación durante 1.5 horas. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-5%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (243 mg, rendimiento de 59%).

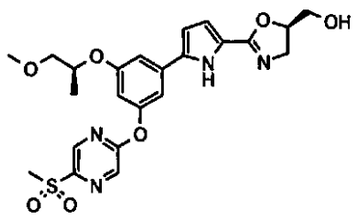
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.31 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.44 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.25 (3H, s), 3.56 (1H, dd, J = 13.9, 7.2 Hz), 3.80 (2H, d, J = 5.5

Hz), 4.10 (1H, dd, J = 14.1, 9.4 Hz), 4.61 (1H, q, J = 5.6 Hz), 4.86 (1H, dt, J = 11.6, 4.5 Hz), 6.47 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.50 (1H, s), 6.75 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.89 (1H, s), 6.99 (1H, s), 8.47 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.80 (1H, d, J = 1.2 Hz).

MS (ESI) m/z: 473.14774 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 101

{(5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il}metanol



(101a) N-[(2S)-2,3-Dihidroxipropil]-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida

El ácido 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)-pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (1.07 g, 2.39 mmol) sintetizado en el ejemplo (97e) se disolvió en cloruro de metileno (20 mL), y se le agregó WSCI·HCl (732 mg, 3.82 mmol), (S)-(-)-3-amino-1,2-propanodiol (500 mg, 5.49 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (146 mg, 1.19 mol) a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 25 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio

anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-5%), para producir el producto deseado como un sólido blanco (666 mg, 54%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.35 (4H, d, J = 6.1 Hz), 3.24 (4H, s), 3.42 (3H, s), 3.53 (1H, dd, J = 10.3, 3.9 Hz), 3.59-3.63 (5H, m), 3.84-3.87 (1H, m), 4.58 (1H, dt, J = 11.7, 5.2 Hz), 6.41 (1H, s), 6.50 (1H, t, J = 3.2 Hz), 6.64 (1H, dd, J = 3.7, 2.7 Hz), 6.68 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.95 (1H, s), 7.08 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.81 (1H, s), 9.79 (1H, s).

(101b) N-{(2S)-2-Hidroxi-3-[(triisopropilsilil)oxi]propil}-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida

La N-[(2S)-2,3-dihidroxipropil]-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (666 mg, 1.28 mmol) sintetizada en el ejemplo (101a) se disolvió en cloruro de metileno (20 mL), y se le agregó trietilamina (0.89 mL, 6.40 mmol), cloruro de triisopropilsililo (410 µL, 1.92 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (234 mg, 1.92 mol), seguido por agitación durante 14 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se diluyó con cloruro de metileno (50 mL), se lavó con agua y salmuera saturada, y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 10%-60%), para

producir el producto deseado como un sólido blanco (558 mg, 64%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.06-1.15 (21H, m), 1.35 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.13 (1H, d, J = 3.9 Hz), 3.24 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.52 (1H, dd, J = 10.3, 3.9 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 10.3, 6.8 Hz), 3.68 (1H, dd, J = 10.0, 6.1 Hz), 3.73 (1H, td, J = 7.0, 3.1 Hz), 3.77 (1H, dd, J = 10.0, 4.6 Hz), 3.87 (1H, s), 4.58 (1H, dd, J = 10.3, 6.3 Hz), 6.33 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.50 (1H, t, J = 3.2 Hz), 6.60 (1H, t, J = 3.2 Hz), 6.67 (1H, s), 6.92 (1H, s), 7.06 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.81 (1H, d, J = 1.0 Hz), 9.44 (1H, s).

(101c) 2-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5R)-5-{[(triisopropilsilil)oxi]metil}-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-5-(metilsulfonil)pirazina

La N-{(2S)-2-hidroxi-3-[(triisopropilsilil)oxi]propil}-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (558 mg, 0.82 mmol) sintetizada en el ejemplo (101b) se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL), y se le agregó ácido metanosulfónico anhidro (287 mg, 1.65 mmol) y trietilamina (0.34 mL, 2.47 mmol), seguido por agitación a 50°C durante 6 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó agua (40 mL) y se extrajo dos veces con cloruro de metileno (40 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-5%), para producir el compuesto

deseado como un sólido blanco (496 mg, rendimiento de 94%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.00-1.13 (21H, m), 1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.24 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 10.6, 3.9 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 10.4, 6.1 Hz), 3.83-4.04 (4H, m), 4.57 (1H, td, J = 6.3, 4.3 Hz), 4.72-4.79 (1H, m), 6.50 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.65 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.73 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.90 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.05 (1H, t, J = 1.8 Hz), 8.49 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.81 (1H, d, J = 1.2 Hz).

(101d) {(5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il}-metanol

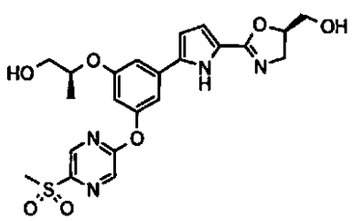
La 2-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5R)-5-{[(triisopropilsilil)-oxi]metil}-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-5-(metilsulfonil)-pirazina (496 mg, 0.82 mmol) sintetizada en el ejemplo (101c) se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL), y se le agregó fluoruro de tetrabutilamonio (solución en tetrahidrofurano 1.0 mol/L, 0.82 mL, 0.82 mmol), seguido por agitación durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó agua (40 mL) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (40 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-5%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (133 mg, rendimiento de 35%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.24 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 10.4, 4.1 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 3.71 (1H, dd, J = 12.5, 5.5 Hz), 3.79 (1H, dd, J = 14.3, 7.6 Hz), 3.88 (1H, dd, J = 12.5, 3.1 Hz), 4.04 (1H, dd, J = 14.3, 10.0 Hz), 4.57 (1H, dd, J = 10.0, 5.7 Hz), 4.85-4.78 (1H, m), 6.50 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.66 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.77 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.93 (1H, s), 7.06 (1H, s), 8.49 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.81 (1H, d, J = 1.6 Hz).

MS (ESI) m/z: 503.15918 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 102

(2S)-2-(3-{5-[(5R)-5-(Hidroximetil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol



El {{(5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)-pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il}metanol (105 mg, 0.21 mmol) sintetizado en el ejemplo (101d) se disolvió en cloruro de metileno (10 mL), y se le agregó tribromuro de boro (solución en cloruro de metileno 1.0 mol/L, 315 µL, 0.315 mmol) a -78°C y bajo una atmósfera de nitrógeno; subsiguientemente la temperatura se regresó a la temperatura ambiente, seguido por agitación durante 1 hora. A la solución de reacción se le agregó

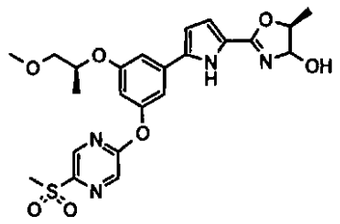
una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-7.5%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (67 mg, rendimiento de 66%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.24 (3H, s), 3.70-3.91 (5H, m), 4.03 (1H, dd, J = 14.1, 9.8 Hz), 4.55 (1H, dd, J = 10.6, 5.9 Hz), 4.85-4.78 (1H, m), 6.47 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.58 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.75 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.92 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.01 (1H, t, J = 1.6 Hz), 8.48 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.80 (1H, d, J = 1.2 Hz).

MS (ESI) m/z: 489.14448 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 103

(5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]-oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-ol



(103a) L-Treoninato de bencilo

Se disolvió L-treonina 21.2g (178 mmol) en tolueno (100 mL) y se le agregó alcohol bencílico (100 mL, 966 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (35.0 g, 194 mmol), seguido por calentamiento a reflujo durante 17 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente se le agregó agua (200 mL), seguido por lavado tres veces con acetato de etilo (100 mL). A la capa acuosa se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo (100 mL). Después de que la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-15%), para producir el producto deseado como un sólido blanco (10.6 g, rendimiento de 28%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.22 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.30 (1H, d, J = 6.3 Hz), 3.49 (1H, brs), 5.19 (2H, s), 7.34-7.39 (5H, m).

(103b) N-{[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metoxietoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)-pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]carbonil}-L-treoninato de bencilo

El ácido 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-[5-(metilsulfonil)-pirazin-2-il]oxi)fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico (9.49 g, 21.2 mmol) sintetizado en el ejemplo (97e) se disolvió en N,N-dimetilformamida (200 mL), y se le agregó L-treoninato de bencilo (4.44 g, 21.2 mmol) sintetizado en el ejemplo (103a), WSCI·HCl (4.88 g, 25.5 mmol), HOBT·H_2O (3.15 g, 23.3 mmol) y N-metilmorfolina (4.66 mL, 42.4 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1.5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó agua (200 mL) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 70%-100%), para producir el producto deseado como un aceite amarillo pálido (13.5 g, rendimiento de ~100%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.27 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.35 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.24 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.52 (1H, dd, J = 4.3, 10.2 Hz), 3.61 (1H, dd, J = 5.9, 10.2 Hz), 4.44 (1H, m), 4.59 (1H, m), 4.81 (1H, dd, J = 2.7, 8.6 Hz), 5.21 (1H, d, J = 12.5 Hz), 5.25 (1H, d, J = 12.5 Hz), 6.52 (1H, t, J = 3.9 Hz), 6.67 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.71 (1H, brd, J = 8.6 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 2.4, 3.9 Hz), 6.94 (1H, t, J = 1.9 Hz), 7.08 (1H, t, J = 1.9 Hz), 7.33-7.38 (5H, m), 8.49 (2H, m), 8.81 (2H, m), 9.63 (1H, brs).

(103c) (4S,5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metoxietoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de bencilo

El N-{[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metoxietoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)-pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]carbonil}-L-treoninato de bencilo (13.5 g, 21.2 mmol) sintetizado en el ejemplo (103b) se disolvió en cloruro de metileno (150 mL) y se enfrió a -78°C. Se le agregó a gotas trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (5.47 mL, 29.7 mmol) y se agitó a -78°C durante 40 minutos. Se le agregó carbonato de potasio (5.86 g, 42.4 mmol) y se agitó durante 1.5 horas, aumentando la temperatura gradualmente a la temperatura ambiente. Se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (100 mL) a 0°C y se extrajo dos veces con cloruro de metileno (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 40%-70%), para producir el producto deseado como un sólido blanco (9.68 g, rendimiento de 74%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.35 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.23 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 3.9, 10.2 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 5.9, 10.2 Hz), 4.58 (1H, m), 4.94 (1H, d, J = 9.8 Hz), 5.02 (1H, m), 5.19 (1H, d, J = 12.1 Hz), 5.24 (1H, d, J = 12.1 Hz), 6.51 (1H, t, J = 3.9 Hz), 6.66 (1H, t, J = 2.4 Hz), 6.78 (1H, t, J = 3.9 Hz), 6.94 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.08

(1H, t, J = 2.4 Hz), 7.35-7.39 (5H, m), 8.48 (2H, d, J = 1.2 Hz), 8.81 (2H, d, J = 1.2 Hz).

(103d) (5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-ol

El (4S,5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metoxietoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de bencilo (1.53 g, 2.47 mmol) sintetizado en el ejemplo (103c) se disolvió en tetrahidrofurano (50 mL), y se le agregó un catalizador de paladio al 10% en carbón (600 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2.5 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador de paladio en carbón se removió por filtración en Celite, seguido por lavado con acetato de etilo. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida.

El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (60 mL) y se le agregó una solución de diamonio nitrato de cerio (IV) (2.03 g, 3.70 mmol) en agua (30 mL), gota a gota a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 17 horas bajo una atmósfera de nitrógeno, se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (30 mL) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente

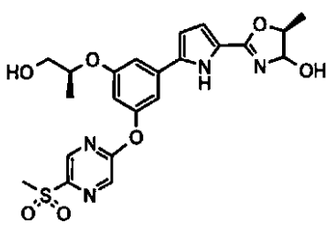
de elución: acetato de etilo/hexano = 70%-100%), para producir el producto deseado como un sólido blanco (645 mg, rendimiento de 52%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.37 (6/3H, d, J = 6.7 Hz), 1.47 (3/3H, d, J = 6.7 Hz), 3.23 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 4.3, 10.2 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 5.9, 10.2 Hz), 4.50-4.66 (2H, m), 5.39 (2/3H, d, J = 3.1 Hz), 5.66 (1/3H, d, J = 6.7 Hz), 6.50 (1H, brd, J = 3.9 Hz), 6.65 (1H, t, J = 2.4 Hz), 6.82 (1H, brd, J = 3.9 Hz), 6.94 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.08 (1H, t, J = 2.0 Hz), 8.48 (2H, d, J = 1.2 Hz), 8.80 (2H, d, J = 1.2 Hz).

MS (ESI) m/z: 503.16004 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 104

(5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-Hidroxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-ol



El (5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)-pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-ol (410 mg, 0.816 mmol) sintetizado en el ejemplo (103d) se disolvió en cloruro de metileno (20 mL) y se enfrió a -78°C. Se le agregó tribromuro de boro (solución en cloruro de metileno 1.0 mol/L, 2.04 mL, 2.04 mmol) y se agitó durante 2 horas, aumentando la temperatura gradualmente a la temperatura

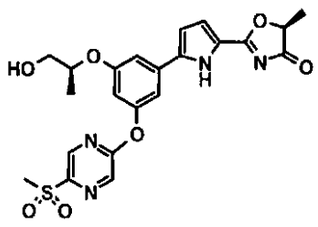
ambiente. Se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (20 mL) y se extrajo dos veces con cloruro de metileno (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 2%-10%), para producir el producto deseado como un sólido blanco (362 mg, rendimiento de 91%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.30 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.38 (6/3H, d, J = 6.7 Hz), 1.49 (3/3H, d, J = 6.7 Hz), 3.23 (3H, s), 3.76 (2H, brd, J = 5.5 Hz), 4.51-4.57 (2H, m), 5.39 (2/3H, d, J = 3.5 Hz), 5.66 (1/3H, d, J = 6.7 Hz), 6.49 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.61 (1H, t, J = 2.4 Hz), 6.81 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.94 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.06 (1H, t, J = 2.0 Hz), 8.47 (2H, d, J = 1.2 Hz), 8.78 (2H, d, J = 1.2 Hz).

MS (ESI) m/z: 489.14439 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 105

(5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-Hidroxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4(5H)-ona



(105a) (5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4(5H)-ona

El (5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)-pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-ol (80.0 mg, 0.159 mmol) sintetizado en el ejemplo (103d) se disolvió en cloruro de metileno (10 mL), y se les agregó dicromato de piridinio (240 mg, 0.638 mmol) y tamices moleculares de 4A (200mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de filtración en Celite, el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 50%-70%), para producir el producto deseado como un sólido blanco (44.1 mg, rendimiento de 55%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.36 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.62 (3H, d, J = 7.0 Hz), 3.25 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.52 (1H, dd, J = 3.9, 10.2 Hz), 3.62

(1H, dd, J = 5.9, 10.2 Hz), 4.62 (1H, m), 4.81 (1H, q, J = 7.0 Hz), 6.68 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.76 (1H, t, J = 2.4 Hz), 7.03 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.17 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.26 (1H, d, J = 3.9 Hz), 8.52 (2H, d, J = 1.2 Hz), 8.82 (2H, d, J = 1.2 Hz).

(105b) (5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-Hidroxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4(5H)-ona

La (5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)-pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4(5H)-ona (100 mg, 0.200 mmol) sintetizada en el ejemplo (105a) se disolvió en cloruro de metileno (10 mL) y se enfrió a -78°C. Se le agregó tribromuro de boro (solución en cloruro de metileno 1.0 mol/L, 0.260 mL, 0.260 mmol) y se agitó durante 2 horas, aumentando la temperatura gradualmente a la temperatura ambiente. Se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (10 mL) y se extrajo dos veces con cloruro de metileno (10 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-10%), para producir el producto deseado como un sólido blanco (98.0 mg, rendimiento de ~100%).

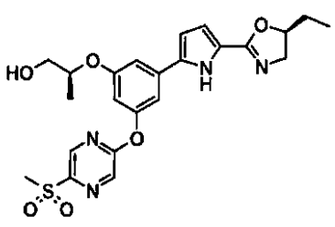
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.63 (3H, dd, J = 2.7, 7.0 Hz), 3.26 (3H, s), 3.80-3.84 (2H, m), 4.62 (1H, m), 4.84 (1H, q, J = 7.0 Hz), 6.66 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.69 (1H, m), 7.03 (1H, m), 7.20 (1H, m),

7.26 (1H, brd, J = 3.9 Hz), 8.51 (2H, d, J = 1.2 Hz), 8.81 (2H, d, J = 1.2 Hz).

MS (ESI) m/z: 487.12874 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 106

(2S)-2-{3-{5-[(5S)-5-Etil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol



(106a) 5-{3-Hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxilato de bencilo

El 3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (26.79 g, 86.9 mmol) sintetizado en el ejemplo (78d), y el 5-bromo-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de 2-bencilo-1-t-butilo (32.32 g, 85.0 mmol) sintetizado en el ejemplo (78f), se disolvieron en 1,4-dioxano (360 mL) + agua (90 mL), y se les agregó complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (2.34 g, 2.87 mmol) y carbonato de potasio (30.40 g, 220 mmol), seguido por agitación a 60°C durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (1000 mL) y se extrajo con acetato de etilo (700 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada; subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio anhidro

y el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida.

El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno (100 mL) y se le agregó ácido trifluoroacético (120 mL), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que la solución de reacción se concentró bajo presión reducida, se diluyó con acetato de etilo (500 mL), se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada; subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 30%-50%), para producir el compuesto deseado como un aceite pardo (17.40 g, rendimiento de 54%).

^{1}H -RMN ($CDCl_3$, 400 Hz): δ 1.31 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.42 (3H, s), 3.49 (1H, dd, J = 9.8, 4.3 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 10.2, 6.3 Hz), 4.52-4.59 (1H, m), 5.35 (2H, s), 6.42 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.47 (1H, dd, J = 3.9, 2.7 Hz), 6.72 (1H, s), 6.77 (1H, br s), 6.80 (1H, s), 6.98 (1H, dd, J = 3.9, 2.7 Hz), 7.45-7.33 (5H, m), 9.94 (1H, br s).

MS (FAB) m/z: 382 $(M+H)^+$.

(106b) 5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[(triisopropilsilil)oxi]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxilato de bencilo

El 5-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxilato de bencilo (27.35 g, 71.7 mmol) sintetizado en el ejemplo (106a) se disolvió en cloruro de metileno (350 mL), y se le agregó cloruro de triisopropilsililo (18.4 mL, 86.0 mmol), trietilamina (30.0 mL, 215 mmol) y 4-

dimetilaminopiridina (10.53 g, 86.2 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó agua (400 mL) para separar la solución y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, seguido por secado sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 3%-20%), para producir el producto deseado como un aceite amarillo pálido (34.41 g, rendimiento de 89%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 Hz): δ 1.11 (18H, d, J = 7.0 Hz), 1.22-1.30 (3H, m), 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.41 (3H, s), 3.49 (1H, dd, J = 10.2, 4.3 Hz), 3.58 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 4.49-4.56 (1H, m), 5.33 (2H, s), 6.43 (1H, t, J = 2.3 Hz), 6.47 (1H, dd, J = 3.9, 2.7 Hz), 6.66 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.71 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 3.9, 2.7 Hz), 7.32-7.45 (5H, m), 9.19 (1H, br s).

MS (FAB) m/z: 538 $(M+H)^+$.

(106c) Acido 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[(triisopropilsilil)-oxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico

El 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[(triisopropilsilil)oxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxilato de bencilo (34.40 g, 64.0 mmol) sintetizado en el ejemplo (106b) se disolvió en etanol (320 mL), y se le agregó un catalizador de paladio al 10% en carbón (3.54 g), seguido por agitación durante 2 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador de paladio en carbón se removió por filtración en Celite y el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida, para producir el compuesto deseado como un sólido blanco

(27.31 g, rendimiento de 95%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 Hz): δ 1.11 (18H, d, J = 7.4 Hz), 1.22-1.30 (3H, m), 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.46 (1H, s), 3.51 (1H, dd, J = 10.2, 4.7 Hz), 3.66 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 4.61-4.69 (1H, m), 6.43 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.51 (1H, dd, J = 3.7, 2.2 Hz), 6.74 (1H, t, J = 1.6 Hz), 6.98 (1H, t, J = 1.6 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 3.9, 2.3 Hz), 10.02 (1H, br s).

MS (FAB) m/z: 448 $(M+H)^+$.

(106d) N-[(2R)-2-Hidroxibutil]-5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida

El ácido 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[(triisopropilsilil)oxi]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico (1.03 g, 2.30 mmol) sintetizado en el ejemplo (106c) se disolvió en cloruro de metileno (20 mL), y se le agregó (2R)-1-aminobutan-2-ol (0.40 g, 4.49 mmol), sintetizado de acuerdo con un método conocido (*Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 2245), WSC·HCl (1.15 g, 6.00 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (280 mg, 2.29 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 60%-80%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (1.01

g, rendimiento de 85%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.99 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.11 (18H, d, J = 7.0 Hz), 1.23-1.30 (3H, m), 1.31 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.49-1.60 (2H, m), 3.27-3.35 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.49 (1H, dd, J = 10.2, 4.3 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 3.62-3.69 (1H, m), 3.70-3.76 (1H, m), 4.49-4.56 (1H, m), 6.33 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.41 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.45 (1H, dd, J = 3.5, 3.1 Hz), 6.61 (1H, dd, J = 3.7, 2.5 Hz), 6.67 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.73 (1H, t, J = 1.8 Hz), 9.58 (1H, s).

(106e) (5S)-5-Etil-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol

La N-[(2R)-2-hidroxibutil]-5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (1.01 g, 1.95 mmol) sintetizada en el ejemplo (106d) se disolvió en tetrahidrofurano (40 mL), y se le agregó ácido metanosulfónico anhidro (600 mg, 3.44 mmol) y trietilamina (1.60 mL, 11.48 mmol), seguido por agitación a 50°C durante 8 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (80 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 50%-70%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo (980 mg, rendimiento de 100%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.01 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.09-1.14 (18H, m), 1.24-1.30 (3H, m), 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.71-1.82 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.49 (1H, dd, J = 10.2, 4.3 Hz), 3.57-3.63 (2H, m), 4.04 (2H, dd, J = 14.1,9.4 Hz), 4.51-4.56 (1H, m), 4.62-4.68 (1H, m), 6.39 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.46 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.71 (1H, s), 6.75 (1H, s), 6.76 (1H, s).

(106f) 2-(3-{5-[(5S)-5-Etil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}fenoxi)-5-(metilsulfonil)pirazina

El (5S)-5-etil-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol (980 mg, 1.95 mmol) sintetizado en el ejemplo (106e) se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL), y se le agregó fluoruro de tetrabutilamonio (solución en tetrahidrofurano 1.0 mol/L, 4.00 mL, 4.00 mmol) a temperatura ambiente, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1.5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (40 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida para producir un sólido amarillo.

Este se disolvió en acetonitrilo (20 mL) y se le agregó 2-cloro-5-(metilsulfonil)pirazina (420 mg, 2.18 mmol), sintetizada en el ejemplo (97c), y carbonato de cesio (1.42 g, 4.36 mmol) a temperatura ambiente, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta solución de reacción se le agregó agua (30 mL) y se extrajo

con cloruro de metileno (40 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo = 100%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo (860 mg, rendimiento de 88%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.08 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.38 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.81-1.94 (2H, m), 3.24 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.56 (1H, dd, J = 10.6, 3.9 Hz), 3.62 (1H, dd, J = 10.6, 5.9 Hz), 3.74 (1H, dd, J = 12.7, 7.6 Hz), 4.17 (1H, dd, J = 12.1,9.8 Hz), 4.74 (1H, br s), 4.99 (1H, br s), 6.61 (1H, d, J = 4.3 Hz), 6.74 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.40 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.82 (1H, d, J = 1.2 Hz).

(106g) (2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-Etil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol

La 2-(3-{5-[(5S)-5-etil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}fenoxi)-5-(metilsulfonil)pirazina (860 mg, 1.72 mmol) sintetizada en el ejemplo (106f) se disolvió en cloruro de metileno (20 mL), y se le agregó tribromuro de boro (solución en cloruro de metileno 1.0 mol/L, 2.50 mL, 2.50 mmol), gota a gota a -78°C, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (20 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se

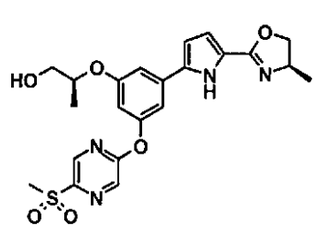
secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 2%-4%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo (764 mg, rendimiento de 91%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.02 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.67-1.85 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.63 (1H, dd, J = 13.7, 7.8 Hz), 3.73-3.83 (2H, m), 4.07 (1H, dd, J = 13.7, 9.4 Hz), 4.60 (1H, br s), 4.72 (1H, br s), 6.51 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.60 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.96 (1H, s), 7.12 (1H, s), 8.48 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.80 (1H, d, J = 1.2 Hz).

MS (ESI) m/z: 487.16397 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 107

(2S)-2-{3-{5-[(4R)-4-Metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol



(107a) N-[(2R)-1-Hidroxipropan-2-il]-5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida

El ácido 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[(triisopropilsilil)oxi]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico (2.25 g, 5.03 mmol) sintetizado en el ejemplo

(106c) se disolvió en metanol (50 mL), y se le agregó D-alaninol (0.70 mL, 8.97 mmol) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio n-hidratado (3.05 g, 11.02 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 día, bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida, se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (80 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 80%-100%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (1.95 g, rendimiento de 75%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.11 (18H, d, J = 7.4 Hz), 1.23-1.28 (3H, m), 1.28 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.32 (3H, d, J = 5.9 Hz), 3.42 (3H, s), 3.49 (1H, dd, J = 10.2, 4.3 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 3.64 (1H, dd, J = 11.1, 6.1 Hz), 3.77 (1H, dd, J = 10.9, 3.5 Hz), 4.24 (1H, br s), 4.53 (1H, br s), 6.05 (1H, s), 6.41 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.45 (1H, t, J = 3.3 Hz), 6.60 (1H, dd, J = 3.7, 2.5 Hz), 6.67 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.74 (1H, t, J = 1.8 Hz), 9.60 (1H, s).

(107b) (4R)-2-[5-(3-{[(2S)-1-Metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrol-2-il]-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol

La N-[(2R)-1-hidroxipropan-2-il]-5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (1.95 g, 3.76 mmol) sintetizada en el ejemplo (107a) se disolvió en tetrahidrofurano (30 mL), y se le agregó ácido metanosulfónico anhidro (1.25 g, 7.18 mmol) y

trietilamina (2.80 mL, 20.09 mmol), seguido por agitación a 50°C durante 1 día, bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (80 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (120 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 50%-80%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo (1.18 g, rendimiento de 64%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.12 (18H, d, J = 7.4 Hz), 1.23-1.31 (3H, m), 1.31-1.35 (6H, m), 3.42 (3H, s), 3.49 (1H, dd, J = 10.2, 4.7 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 3.93 (1H, t, J = 7.8 Hz), 4.33 (1H, br s), 4.49 (1H, dd, J = 9.0, 8.2 Hz), 4.54 (1H, br s), 6.40 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.46 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.72 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.74 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.77 (1H, t, J = 1.8 Hz).

(107c) 3-{[(2S)-1-Metoxipropan-2-il]oxi}-5-{5-[(4R)-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenol

El (4R)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrol-2-il]-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol (1.18 g, 2.42 mmol) sintetizado en el ejemplo (107b) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL), y se le agregó fluoruro de tetrabutilamonio (solución en tetrahidrofurano 1.0 mol/L, 3.00 mL, 3.00 mmol) a temperatura ambiente, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. A

esta solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (40 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 1%-3%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo (720 mg, rendimiento de 90%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.49 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.42 (3H, s), 3.48 (1H, dd, J = 10.2, 4.7 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 4.02 (1H, t, J = 7.6 Hz), 4.47-4.61 (3H, m), 6.38 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.48 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.73 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.76 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.09 (1H, s), 11.09 (1H, s).

(107d) 2-Bromo-5-(metilsulfonil)pirazina

Se disolvió 2,5-dibromopirazina (270 mg, 1.14 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) y se le agregó tiometóxido de sodio (320 mg, 4.57 mmol) a temperatura ambiente, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2.5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta solución de reacción se le agregó agua (10 mL) y se extrajo con éter dietílico (10 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 5%-

10%) para producir un sólido amarillo.

Este se disolvió en cloruro de metileno (10 mL) y se le agregó ácido m-cloroperbenzoico (aproximadamente 65%, 580 mg, aproximadamente 2.2 mmol) a temperatura ambiente, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (10 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (10 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 15%-25%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (190 mg, rendimiento de 70%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 3.26 (3H, s), 8.80 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.06 (1H, d, J = 1.2 Hz).

(107e) 2-(3-{[(2S)-1-Metoxipropan-2-il]oxi}-5-{5-[(4R)-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-5-(metilsulfonil)pirazina

El 3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{5-[(4R)-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenol (340 mg, 1.03 mmol) sintetizado en el ejemplo (107c) se disolvió en acetonitrilo (10 mL) y se le agregó 2-bromo-5-(metilsulfonil)pirazina (300 mg, 1.27 mmol), sintetizada en el ejemplo (107d), y carbonato de cesio (850 mg, 2.61 mmol) a temperatura ambiente, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 4.5 horas bajo una atmósfera de

nitrógeno. A esta solución de reacción, se le agregó agua (20 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo = 100%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (456 mg, rendimiento de 91%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.33 (3H, d, J = 4.3 Hz), 1.35 (3H, d, J = 3.9 Hz), 3.24 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 10.2, 3.9 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 10.4, 6.1 Hz), 3.93 (1H, t, J = 7.8 Hz), 4.33 (1H, br s), 4.51 (1H, t, J = 8.6 Hz), 4.58 (1H, br s), 6.52 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.66 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.76 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.92 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.07 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.49 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.81 (1H, d, J = 1.6 Hz).

(107f) (2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-Metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol

La 2-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{5-[(4R)-4-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-5-(metilsulfonil)pirazina (456 mg, 0.94 mmol) sintetizada en el ejemplo (107e) se disolvió en cloruro de metileno (5.0 mL), y se le agregó a gotas a -78°C tribromuro de boro (solución en cloruro de metileno 1.0 mol/L, 1.50 mL, 1.50 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (10 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (20

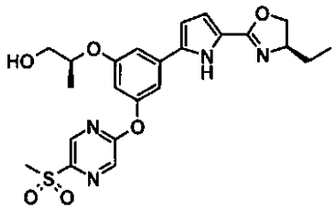
mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 4%-6%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (330 mg, rendimiento de 74%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.40 (3H, d, J = 6.6 Hz), 3.22 (3H, s), 3.71 (1H, dd, J = 11.7, 4.3 Hz), 3.81 (1H, dd, J = 11.7, 6.6 Hz), 4.05-4.14 (1H, m), 4.38-4.45 (1H, m), 4.59-4.67 (2H, m), 6.53 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.62 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.87 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.98 (1H, s), 7.27 (1H, s), 8.47 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.79 (1H, d, J = 1.2 Hz).

MS (ESI) m/z: 473.14930 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 108

(2S)-2-{3-{5-[(4R)-4-Etil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol



(108a) (4R)-4-Etil-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol

El ácido 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[(triisopropilsilil)-

oxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico (1.40 g, 3.13 mmol) sintetizado en el ejemplo (106c) se disolvió en metanol (20 mL), y se le agregó (R)-(-)-2-amino-1-butanol (0.65 g, 7.29 mmol) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio n-hidratado (1.75 g, 6.32 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 días bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida, se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (100 mL). La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 50%-80%), para producir el compuesto como una espuma blanca.

Esta se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL) y se le agregó ácido metanosulfónico anhidro (0.80 g, 4.59 mmol) y trietilamina (1.20 mL, 8.61 mmol), seguido por agitación a 50°C durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (60 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 70%-90%), para producir el compuesto deseado

como un sólido blanco (965 mg, rendimiento de 62%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.00 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.07-1.14 (18H, m), 1.23-1.31 (3H, m), 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.56-1.65 (1H, m), 1.68-1.77 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.48 (1H, dd, J = 10.0, 4.6 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 10.0, 5.6 Hz), 4.01 (1H, t, J = 7.8 Hz), 4.15-4.21 (1H, m), 4.44 (1H, t, J = 8.8 Hz), 4.49-4.54 (1H, m), 6.39 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.46 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.71 (1H, t, J = 1.7 Hz), 6.74 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.76 (1H, t, J = 1.7 Hz).

(108b) 3-{5-[(4R)-4-Etil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}fenol

El (4R)-4-etil-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol (965 mg, 1.93 mmol) sintetizado en el ejemplo (108a) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y se le agregó fluoruro de tetrabutilamonio (solución en tetrahidrofurano 1.0 mol/L, 2.50 mL, 2.50 mmol) a temperatura ambiente, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (40 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 2%-4%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (550 mg, rendimiento de 83%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.10 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.73 (1H, td, J = 14.1,7.0 Hz), 1.85 (1H, td, J = 14.0, 7.0 Hz), 3.41 (3H, s), 3.48 (1H, dd, J = 10.2, 4.7 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 4.09-4.15 (1H, m), 4.32-4.40 (1H, m), 4.48-4.57 (2H, m), 6.36 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.47 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.72 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.76 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.10 (1H, t, J = 1.8 Hz), 11.12 (1H, br s).

(108c) 2-(3-{5-[(4R)-4-Etil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}fenoxi)-5-(metilsulfonil)pirazina

El 3-{5-[(4R)-4-etil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}fenol (272 mg, 0.79 mmol) sintetizado en el ejemplo (108b) se disolvió en acetonitrilo (5.0 mL) y se le agregó 2-cloro-5-(metilsulfonil)pirazina (220 mg, 1.14 mmol), sintetizada en el ejemplo (97c), y carbonato de cesio (640 mg, 1.96 mmol) a temperatura ambiente, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3.5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta solución de reacción se le agregó agua (20 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 2%-3%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (417 mg, rendimiento de ~100%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.96 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.53-1.60 (1H, m), 1.65-1.72 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.41 (3H, s),

3.50 (1H, dd, J = 10.2, 4.3 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 10.6, 5.9 Hz), 4.01 (1H, t, J = 7.8 Hz), 4.11-4.19 (1H, m), 4.41-4.46 (1H, m), 4.57 (1H, br s), 6.50 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.64 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.73 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.94 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.09 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.47 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.80 (1H, d, J = 0.8 Hz).

(108d) (2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-Etil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol

La 2-(3-{5-[(4R)-4-etil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}fenoxi)-5-(metilsulfonil)pirazina (417 mg, 0.83 mmol) sintetizada en el ejemplo (108c) se disolvió en cloruro de metileno (10 mL) y se le agregó a gotas a -78°C tribromuro de boro (solución en cloruro de metileno 1.0 mol/L, 1.00 mL, 1.00 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta solución de reacción se le agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (20 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 3%-4%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (325 mg, rendimiento de 80%).

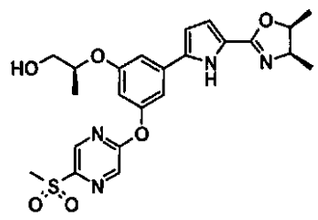
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.01 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.30 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.57-1.64 (1H, m), 1.68-1.75 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.78-3.80 (2H, m), 4.02 (1H, t, J = 8.0 Hz), 4.16-4.22 (1H, m), 4.47 (1H, t, J = 8.8 Hz), 4.57-4.63 (1H, m), 6.45 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.49 (1H, s), 6.73 (1H, d, J = 3.9

Hz), 6.90 (1H, s), 7.01 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.79 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 487.16468 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 109

(2S)-2-(3-{5-[(4R,5S)-4,5-Dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol



(109a) N-[(2R,3R)-3-Hidroxibutan-2-il]-5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida

El ácido 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[(triisopropilsilil)oxi]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico (0.89 g, 1.99 mmol) sintetizado en el ejemplo (106c) se disolvió en metanol (20 mL) y se le agregó (2R,3R)-3-aminobutan-2-ol (0.41 g, 4.60 mmol), sintetizado en el ejemplo (88a), y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio n-hidratado (1.20 g, 4.34 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 días bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida, se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (80 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El residuo resultante se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 60%-80%), para producir el compuesto deseado como una espuma blanca (722 mg, rendimiento de 70%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.11 (18H, d, J = 7.0 Hz), 1.22-1.29 (3H, m), 1.24 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.28 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.34 (1H, br s), 3.42 (3H, s), 3.49 (1H, dd, J = 10.2, 4.3 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 10.2, 5.5 Hz), 3.84 (1H, br s), 4.03-4.13 (1H, m), 4.49-4.56 (1H, m), 6.06 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.41 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.45 (1H, dd, J = 3.7, 2.9 Hz), 6.61 (1H, dd, J = 3.9, 2.3 Hz), 6.67 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.73 (1H, t, J = 2.0 Hz), 9.49 (1H, br s).

(109b) (4R,5S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-Metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol

La N-[(2R,3R)-3-hidroxibutan-2-il]-5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (722 mg, 1.39 mmol) sintetizada en el ejemplo (109a) se disolvió en tetrahidrofurano (30 mL), se le agregó ácido metanosulfónico anhidro (430 mg, 2.47 mmol) y trietilamina (1.20 mL, 8.61 mmol), y se agitó a 50°C durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se llevó de vuelta a la temperatura ambiente y se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL), seguido por extracción con cloruro de metileno (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en

columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 40%-70%), para producir el compuesto deseado como un líquido amarillo (700 mg, rendimiento de 100%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.11 (18H, d, J = 7.0 Hz), 1.21 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.23-1.30 (3H, m), 1.31 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.33 (3H, d, J = 6.6 Hz), 3.42 (3H, s), 3.48 (1H, dd, J = 10.2, 4.3 Hz), 3.58 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 4.24-4.32 (1H, m), 4.48-4.56 (1H, m), 4.78-4.85 (1H, m), 6.39 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.46 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.70 (1H, s), 6.73-6.75 (2H, m).

(109c) 3-{5-[(4R,5S)-4,5-Dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}fenol

El (4R,5S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol (700 mg, 1.39 mmol) sintetizado en el ejemplo (109b) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL), y se le agregó fluoruro de tetrabutilamonio (solución en tetrahidrofurano 1.0 mol/L, 2.00 mL, 2.00 mmol) a temperatura ambiente, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 2%-3%), para producir el compuesto deseado como un líquido amarillo (420

mg, rendimiento de 88%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.35-1.40 (6H, m), 3.41 (3H, s), 3.48 (1H, dd, J = 10.0, 4.5 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 10.2, 5.5 Hz), 4.40-4.48 (1H, m), 4.48-4.56 (1H, m), 4.86-4.94 (1H, m), 6.38 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.47 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.72 (1H, s), 6.75 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.09 (1H, s).

(109d) 2-(3-{5-[(4R,5S)-4,5-Dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}fenoxi)-5-(metilsulfonil)pirazina

El 3-{5-[(4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}fenol (420 mg, 1.22 mmol) sintetizado en el ejemplo (109c) se disolvió en acetonitrilo (20 mL), y se le agregó 2-cloro-5-(metilsulfonil)pirazina (345 mg, 1.46 mmol), sintetizada en el ejemplo (97c), y carbonato de cesio (1.02 g, 3.13 mmol) a temperatura ambiente, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta solución de reacción se le agregó agua (30 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (40 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 2%-3%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (513 mg, rendimiento de 84%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.19-1.28 (6H, m), 1.35 (3H, d, J = 6.6 Hz), 3.24 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 10.2, 4.3 Hz), 3.61 (1H,

dd, J = 10.4,5.7 Hz), 4.25-4.35 (1H, m), 4.57-4.63 (1H, m), 4.81-4.91 (1H, m), 6.52 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.76 (1H, s), 6.96 (1H, s), 7.12 (1H, s), 8.49 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.81 (1H, d, J = 1.6 Hz).

(109e) ((2S)-2-(3-{5-[(4R,5S)-4,5-Dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol

La 2-(3-{5-[(4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}fenoxi)-5-(metilsulfonil)pirazina (513 mg, 1.02 mmol) sintetizada en el ejemplo (109d) se disolvió en cloruro de metileno (10 mL), y se le agregó a gotas a -78°C tribromuro de boro (solución en cloruro de metileno 1.0 mol/L, 1.50 mL, 1.50 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (20 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 4%-5%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (390 mg, rendimiento de 79%).

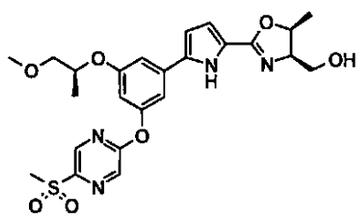
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.22 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.34 (3H, d, J = 6.6 Hz), 3.23 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.25-4.33 (1H, m), 4.54-4.60 (1H, m), 4.81-4.88 (1H, m), 6.49 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.59 (1H, s), 6.75 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.95 (1H, s), 7.09 (1H, s), 8.47 (1H, s),

8.80 (1H, d, J = 1.2 Hz).

MS (ESI) m/z: 487.16580 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 110

{(4R,5S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-Metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}metanol



(110a) N-[(2R,3R)-1,3-Dihidroxibutan-2-il]-5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida

El ácido 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[(triisopropilsilil)oxi]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico (2.05 g, 4.58 mmol) sintetizado en el ejemplo (106c) se disolvió en metanol (20 mL), y se le agregó L-treoninol (1.50 g, 14.27 mmol), disponible comercialmente, y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio n-hidratado (2.85 g, 10.30 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 días bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida, se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (80 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El residuo resultante se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 3%-7%), para producir el compuesto deseado como una espuma blanca (2.10 g, rendimiento de 86%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.11 (18H, d, J = 7.4 Hz), 1.21-1.33 (6H, m), 1.22 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.44 (3H, s), 3.49 (1H, dd, J = 10.2, 3.9 Hz), 3.57 (1H, dd, J = 10.2, 6.3 Hz), 3.83 (2H, br s), 3.96 (1H, br s), 4.26 (1H, ddd, J = 12.5,6.3,2.0 Hz), 4.45-4.53 (1H, m), 6.41 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.44 (1H, dd, J = 3.5, 2.7 Hz), 6.68-6.72 (3H, m), 6.72-6.77 (1H, m), 10.36 (1H, s).

(110b) N-{(2R,3R)-3-Hidroxi-1-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]butan-2-il}-5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida

La N-[(2R,3R)-1,3-dihidroxibutan-2-il]-5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (2.10 g, 3.93 mmol) sintetizada en el ejemplo (110a) se disolvió en cloruro de metileno (50 mL), y se le agregó triisopropilclorosilano (1.50 mL, 7.01 mmol), 4-dimetilaminopiridina (1.50 g, 12.27 mmol) y trietilamina (5.00 mL, 35.87 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 día bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución:

acetato de etilo/hexano = 25-40%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (2.52 g, rendimiento de 93%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.07 (18H, d, J = 6.8 Hz), 1.12 (18H, d, J = 7.3 Hz), 1.21-1.31 (9H, m), 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.42 (3H, s), 3.49 (1H, dd, J = 10.3, 4.4 Hz), 3.55 (1H, br s), 3.59 (1H, dd, J = 10.3, 5.9 Hz), 4.00-4.04 (1H, m), 4.04-4.06 (2H, m), 4.29-4.34 (1H, m), 4.49-4.55 (1H, m), 6.41 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.46 (1H, dd, J = 3.9, 2.9 Hz), 6.60 (1H, s), 6.61 (1H, dd, J = 3.4, 2.4 Hz), 6.67 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.72 (1H, t, J = 2.0 Hz), 9.34 (1H, s).

(110c) {(4R,5S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-Metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4-{[(tripropan-2-ilsilil)oxi]-metil}-4,5-dihidro-1,3-oxazol

La N-{(2R,3R)-3-hidroxi-1-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]butan-2-il}-5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (2.52 g, 3.65 mmol) sintetizada en el ejemplo (110b) se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL), y se le agregó ácido metanosulfónico anhidro (1.05 g, 6.03 mmol) y trietilamina (2.00 mL, 14.35 mmol), seguido por agitación a 50°C durante 1 día bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de

gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 10%-30%), para producir el compuesto deseado como un líquido amarillo pálido (2.30 g, rendimiento de 94%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.06 (18H, d, J = 5.1 Hz), 1.11 (18H, d, J = 7.4 Hz), 1.22-1.30 (6H, m), 1.31 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.52 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.42 (3H, s), 3.48 (1H, dd, J = 10.2, 4.7 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 10.4,5.7 Hz), 3.82 (1H, dd, J = 10.2, 9.0 Hz), 3.98 (1H, dd, J = 10.2, 3.9 Hz), 4.24 (1H, td, J = 8.7, 3.9 Hz), 4.48-4.55 (1H, m), 4.86-4.96 (1H, m), 6.39 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.45 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.67 (1H, s), 6.71 (1H, s), 6.75 (1H, d, J = 3.9 Hz).

(110d) {(4R,5S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-Metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}metanol

El {(4R,5S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4-{[(tripropan-2-ilsilil)oxi]metil}-4,5-dihidro-1,3-oxazol (2.30 g, 3.42 mmol) sintetizado en el ejemplo (110c) se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL), y se le agregó fluoruro de tetrabutilamonio (solución en tetrahidrofurano 1.0 mol/L, 8.00 mL, 8.00 mmol) a temperatura ambiente, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (60 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (80 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El

disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/acetato de etilo = 5%-10%), para producir un sólido blanco (2.10 g).

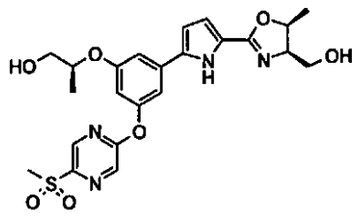
Se disolvieron 1.20 g del compuesto resultante en acetonitrilo (15 mL), y se le agregó a 0°C 2-cloro-5-(metilsulfonil)pirazina (410 mg, 2.13 mmol), sintetizada en el ejemplo (97c), y carbonato de potasio (0.85 g, 6.15 mmol), seguido por agitación bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C durante 5 horas y luego a temperatura ambiente durante 3 horas. A esta solución de reacción se le agregó agua (30 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (40 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/acetato de etilo = 4%-6%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (964 mg, rendimiento de 95%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.35 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.40 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.23 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 10.2, 4.3 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 3.77 (1H, dd, J = 11.5, 6.1 Hz), 3.85 (1H, dd, J = 11.7, 3.5 Hz), 4.22-4.28 (1H, m), 4.54-4.60 (1H, m), 4.82-4.88 (1H, m), 6.45 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.65 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.67 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.94 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.10 (1H, t, J = 1.8 Hz), 8.48 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.80 (1H, d, J = 1.2 Hz).

MS (ESI) m/z: 517.17452 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 111

(2S)-2-{3-{5-[(4R,5S)-4-(Hidroximetil)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il)]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol



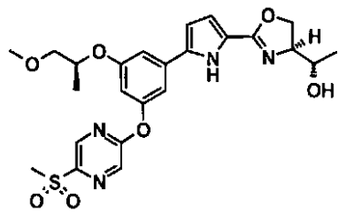
El {(4R,5S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}metanol (209 mg, 0.40 mmol) sintetizado en el ejemplo (110d) se disolvió en cloruro de metileno (5.0 mL), y se le agregó a gotas a -78°C tribromuro de boro (solución en cloruro de metileno 1.0 mol/L, 0.80 mL, 0.80 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 40 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta solución de reacción se le agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (10 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 4%-6%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (169 mg, rendimiento de 83%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.31 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.41 (3H, d, J = 6.6 Hz), 3.23 (3H, s), 3.76 (2H, d, J = 4.7 Hz), 3.70-3.80 (1H, m), 3.85 (1H, dd, J = 11.7, 3.9 Hz), 4.21-4.25 (1H, m), 4.49-4.60 (1H, m), 4.82-4.89 (1H, m), 6.43 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.59 (1H, s), 6.67 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.95 (1H, s), 7.07 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 503.15957 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 112

(1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-Metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)-pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}etanol



(112a) N-[(2S,3S)-1,3-Dihidroxibutan-2-il]-5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida

El ácido 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[(triisopropilsilil)oxi]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico (1.75 g, 3.91 mmol) sintetizado en el ejemplo (106c) se disolvió en metanol (30 mL), y se le agregó D-treoninol (1.00 g, 9.51 mmol) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio n-hidratado (2.85 g, 10.30 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 5 días bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida, se le agregó una

solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (80 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 3%-7%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (1.76 g, rendimiento de 84%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.08 (18H, d, J = 7.4 Hz), 1.18-1.25 (6H, m), 1.27 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.83 (2H, br s), 3.38 (3H, s), 3.45 (1H, dd, J = 10.2, 4.3 Hz), 3.55 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 3.87 (2H, s), 3.94-4.01 (2H, m), 4.22 (1H, br s), 4.46-4.52 (1H, m), 6.37 (1H, br s), 6.40-6.43 (1H, m), 6.59-6.66 (3H, m), 6.70 (1H, s), 9.78 (1H, br s).

(112b) (1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-Metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}etanol

La N-[(2S,3S)-1,3-dihidroxibutan-2-il]-5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (1.76 g, 3.29 mmol) sintetizada en el ejemplo (112a) se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL), y se le agregó ácido metanosulfónico anhidro (0.54 g, 3.10 mmol) y trietilamina (1.00 mL, 7.17 mmol) a -40°C, seguido por agitación a la misma temperatura durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno, y luego a 50°C durante la noche. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente

se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 2%-5%), para producir el compuesto deseado como una espuma blanca (880 mg, rendimiento de 52%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.12 (18H, d, J = 7.0 Hz), 1.22-1.30 (6H, m), 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.42 (3H, s), 3.48 (1H, dd, J = 10.2, 4.3 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 3.69-3.75 (1H, m), 4.10-4.20 (2H, m), 4.45 (1H, br s), 4.53 (1H, br s), 6.40 (1H, t, J = 1.6 Hz), 6.47 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.70 (1H, s), 6.75 (1H, s), 6.77 (1H, d, J = 3.9 Hz).

(112c) 3-(5-{(4S)-4-[(1S)-1-Hidroxietil]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il}-1H-pirrol-2-il)-5-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}fenol

El (1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}etanol (1.48 g, 2.88 mmol) sintetizado en el ejemplo (112b) se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL), y se le agregó fluoruro de tetrabutilamonio (solución en tetrahidrofurano 1.0 mol/L, 3.50 mL, 3.50 mmol) a temperatura ambiente, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1.5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente

de elución: metanol/cloruro de metileno = 3%-6%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (880 mg, rendimiento de 85%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.37 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.42 (3H, s), 3.46 (1H, dd, J = 10.2, 4.7 Hz), 3.61 (1H, dd, J = 10.0, 5.7 Hz), 3.85-3.92 (1H, m), 4.25-4.36 (2H, m), 4.49-4.56 (2H, m), 6.48 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.54 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.73 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.79 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.06 (1H, s).

(112d) (1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-Metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}-etanol

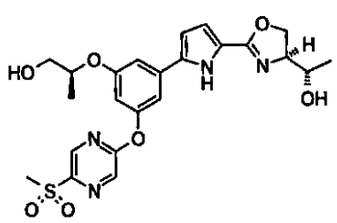
El 3-(5-{(4S)-4-[(1S)-1-hidroxietil]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il}-1H-pirrol-2-il)-5-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}fenol (880 mg, 2.44 mmol) sintetizado en el ejemplo (112c) se disolvió en acetonitrilo (20 mL), y se le agregó 2-cloro-5-(metilsulfonil)pirazina (630 mg, 3.27 mmol), sintetizada en el ejemplo (97c), y carbonato de potasio (1.20 g, 8.68 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó agua (50 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 1%-3%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (1.00 g, rendimiento de 79%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.28 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.35 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.23 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 10.2, 4.3 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 10.2, 6.3 Hz), 3.73 (1H, br s), 4.11-4.22 (2H, m), 4.46 (1H, br s), 4.60 (1H, br s), 6.52 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.67 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.78 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.96 (1H, s), 7.12 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.81 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 517.17608 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 113

(2S)-2-[3-(5-{(4S)-4-[(1S)-1-Hidroxietil]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il}-1H-pirrol-2-il)-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi]propan-1-ol



El (1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}-etanol (204 mg, 0.395 mmol) sintetizado en el ejemplo (112d) se disolvió en cloruro de metileno (5.0 mL), y se le agregó a gotas a -78°C tribromuro de boro (solución en cloruro de metileno 1.0 mol/L, 0.80 mL, 0.80 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1.5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta solución de reacción se le agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (10 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó

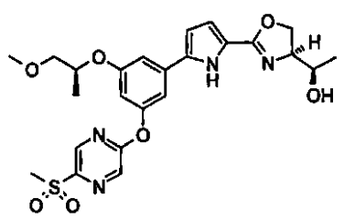
sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 3%-5%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (159 mg, rendimiento de 80%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.28 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.24 (3H, s), 3.73-3.78 (3H, m), 4.12-4.23 (2H, m), 4.46 (1H, br s), 4.52-4.59 (1H, m), 6.50 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.62 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.76 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.94 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.08 (1H, s), 8.49 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.80 (1H, d, J = 1.2 Hz).

MS (ESI) m/z: 503.15930 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 114

(1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-Metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)-pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}etanol



(114a) N-[(2S,3R)-1,3-Dihidroxibutan-2-il]-5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida

El ácido 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[(triisopropilsilil)oxi]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico (1.63 g, 3.64 mmol) sintetizado en el ejemplo

(106c) se disolvió en metanol (20 mL), y se le agregó D-alo-treoninol (1.05 g, 9.99 mmol) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio n-hidratado (2.00 g, 7.23 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 día bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida, se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (80 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 3%-7%), para producir el compuesto deseado como una espuma blanca (1.70 g, rendimiento de 87%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.07 (18H, d, J = 7.0 Hz), 1.17-1.27 (9H, m), 2.01 (1H, br s), 3.37 (3H, s), 3.44 (1H, dd, J = 10.0, 4.1 Hz), 3.44 (1H, s), 3.53 (1H, dd, J = 10.4, 6.1 Hz), 3.72-3.78 (1H, m), 3.88-3.93 (1H, m), 3.93-3.95 (1H, m), 3.96-4.04 (2H, m), 4.44-4.52 (1H, m), 6.35 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.39 (1H, t, J = 3.1 Hz), 6.67 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.70 (1H, s), 6.72 (1H, s), 6.99 (1H, d, J = 7.8 Hz), 10.34 (1H, br s).

(114b) (1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-Metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}etanol

La N-[(2S,3R)-1,3-dihidroxibutan-2-il]-5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (1.70 g, 3.18 mmol) sintetizada en el ejemplo (114a) se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL), y se le agregó ácido metanosulfónico anhidro (0.78 g, 4.48 mmol) y

trietilamina (1.50 mL, 10.76 mmol) a 0°C, seguido por agitación a la misma temperatura durante 1.5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno, seguido por agitación a 50°C durante la noche. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 2%-4%), para producir el compuesto deseado como una espuma blanca (1.30 g, rendimiento de 79%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.10-1.14 (18H, m), 1.20 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.23-1.32 (3H, m), 1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.41 (3H, s), 3.48 (1H, dd, J = 10.2, 4.3 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 4.20-4.34 (4H, m), 4.53 (1H, br s), 6.33 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.40 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.44 (1H, br s), 6.74 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.78 (1H, t, J = 1.8 Hz).

(114c) 3-(5-{(4S)-4-[(1R)-1-Hidroxietil]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il}-1H-pirrol-2-il)-5-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}fenol

El (1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}etanol (1.30 g, 2.52 mmol) sintetizado en el ejemplo (114b) se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL), y se le agregó fluoruro de tetrabutilamonio (solución en tetrahidrofurano 1.0 mol/L, 4.00 mL, 4.00 mmol) a temperatura ambiente, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora bajo una

atmósfera de nitrógeno. A esta solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/acetato de etilo = 8%-12%), para producir el compuesto deseado como una espuma blanca (766 mg, rendimiento de 85%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.31 (6H, d, J = 6.3 Hz), 3.28 (1H, br s), 3.42 (3H, s), 3.47 (1H, dd, J = 10.2, 4.3 Hz), 3.61 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 4.23 (1H, br s), 4.35-4.43 (1H, m), 4.47-4.56 (3H, m), 6.46-6.49 (2H, m), 6.72 (1H, s), 6.78 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.04 (1H, t, J = 1.8 Hz), 11.07 (1H, s).

(114d) (1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-Metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}-etanol

El 3-(5-{(4S)-4-[(1R)-1-hidroxietil]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il}-1H-pirrol-2-il)-5-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}fenol (766 mg, 2.13 mmol) sintetizado en el ejemplo (114c) se disolvió en acetonitrilo (15 mL), y se le agregó 2-cloro-5-(metilsulfonil)pirazina (590 mg, 3.06 mmol), sintetizada en el ejemplo (97c), y carbonato de potasio (870 mg, 6.29 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó agua (50 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se

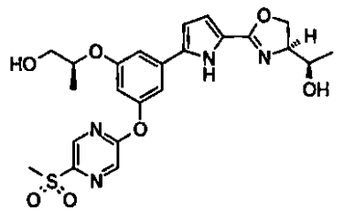
secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/acetato de etilo = 5%-8%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (890 mg, rendimiento de 81%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.17 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.36 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.23 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 10.4, 4.1 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 4.10-4.26 (2H, m), 4.28-4.35 (2H, m), 4.58 (1H, br s), 6.42 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.56 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.66 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.96 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.11 (1H, s), 8.49 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.81 (1H, d, J = 1.2 Hz).

MS (ESI) m/z: 517.17565 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 115

(2S)-2-[3-(5-{(4S)-4-[(1R)-1-Hidroxietil]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il}-1H-pirrol-2-il)-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi]propan-1-ol



El (1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}-etanol (213 mg, 0.412 mmol) sintetizado en el ejemplo (114d) se disolvió en

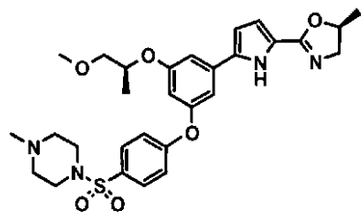
cloruro de metileno (5.0 mL), y se le agregó a gotas a -78°C tribromuro de boro (solución en cloruro de metileno 1.0 mol/L, 0.80 mL, 0.80 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1.5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (10 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (20 mL). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (10 mL) y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 4%-5%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (147 mg, rendimiento de 71%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.18 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.61 (2H, br s), 3.23 (3H, s), 3.73-3.82 (2H, m), 4.16-4.26 (2H, m), 4.30-4.36 (2H, m), 4.54-4.61 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.53 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.61 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.07 (1H, s), 8.48 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.80 (1H, d, J = 1.6 Hz).

MS (ESI) m/z: 503.15973 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 116

1-{[4-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)fenil]sulfonil}-4-metilpiperazina



(116a) 1-[(4-Fluorofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina

Se suspendió en agua (15 mL) cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo (1.00 g, 5.14 mmol), disponible comercialmente, y se le agregó N-metilpiperazina (0.68 mL, 6.17 mmol) y carbonato de potasio (1.56 g, 11.3 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 14 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó agua (50 mL) seguido por extracción con acetato de etilo (50 mL); subsiguientemente la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 50%-90%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (491 mg, rendimiento de 37%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 2.28 (3H, s), 2.49 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.04 (4H, br s), 7.21 (2H, dd, J = 9.4, 7.8 Hz), 7.76-7.79 (2H, m).

(116b) N-[(2R)-2-Hidroxipropil]-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[(triisopropilsilil)oxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida

El ácido 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[(triisopropilsilil)oxi]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico (51.4 g, 115 mmol) sintetizado en el ejemplo (106c) se disolvió en metanol (600 mL), y se le agregó (R)-(-)-1-amino-2-propanol (19.9 mL, 253 mmol) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio n-hidratado (63.7 g, 230 mmol), seguido por agitación durante 15 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y se le agregó agua (500 mL), seguido por extracción dos veces con acetato de etilo (500 mL). Subsiguientemente, la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 25%-67%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (48.7 g, rendimiento de 84%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.12 (18H, d, J = 7.8 Hz), 1.27 (3H, q, J = 8.3 Hz), 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.60 (1H, s), 3.27-3.33 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.49 (1H, dd, J = 10.3, 4.4 Hz), 3.56-3.65 (2H, m), 4.03 (1H, s), 4.53 (1H, td, J = 6.1,4.4 Hz), 6.31 (1H, br s), 6.41 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.46 (1H, t, J = 3.2 Hz), 6.61 (1H, t, J = 3.2 Hz), 6.67 (1H, t, J = 1.7 Hz), 6.73 (1H, t, J = 2.0 Hz), 9.51 (1H, br s).

(116c) (5S)-2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[(triisopropilsilil)oxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol

La N-[(2R)-2-hidroxipropil]-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[(triisopropilsilil)oxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida (48.7 g, 96.5 mmol) sintetizada en el ejemplo (116b) se disolvió en tetrahidrofurano (600 mL), y se le agregó ácido metanosulfónico anhidro (33.6 g, 193 mmol) y trietilamina (40.4 mL, 289 mmol), seguido por agitación a 50°C durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (500 mL) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (500 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y al residuo resultante se le agregó éter diisopropílico (300 mL); la suspensión se agitó para producir un sólido blanco que se separó por filtración. El disolvente del licor madre se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 10%-50%). Este se secó al vacío junto con el producto filtrado para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (34.8 g, rendimiento de 74%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.11 (18H, d, J = 7.8 Hz), 1.25-1.34 (3H, m), 1.38 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.65 (3H, d, J = 5.9 Hz), 3.43 (3H, s), 3.58-3.65 (2H, m), 3.76 (1H, dd, J = 10.9, 7.8 Hz), 4.28 (1H, dd, J = 11.3, 9.8 Hz), 4.81-4.87 (1H, m), 5.28-5.37 (1H, m), 6.51 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.62 (1H, d, J =

2.0 Hz), 6.91 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.35 (1H, s).

(116d) 3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenol

El (5S)-2-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[(triisopropilsilil)oxi]-fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol (29.5 g, 60.7 mmol) sintetizado en el ejemplo (116c) se disolvió en tetrahidrofurano (400 mL), y se le agregó fluoruro de tetrabutilamonio (solución en tetrahidrofurano 1.0 mol/L, 66 mL, 66 mmol), seguido por agitación durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y al residuo se le agregó agua (400 mL) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (400 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 10%-50%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (16.7 g, rendimiento de 83%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.49 (4H, d, J = 6.3 Hz), 3.42 (3H, s), 3.49 (1H, dd, J = 10.2, 4.7 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 10.2, 5.5 Hz), 3.68 (1H, dd, J = 13.3, 7.4 Hz), 4.22 (1H, dd, J = 13.5, 9.2 Hz), 4.52-4.57 (1H, m), 4.97-4.88 (1H, m), 6.34 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.47 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.72 (1H, s), 6.76 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.10 (1H, s).

(116e) 1-{[4-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)fenil]sulfonil}-4-metilpiperazina

El 3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenol (40 mg, 0.12 mmol) sintetizado en el ejemplo (116d), y la 1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina (25 mg, 0.15 mmol) sintetizada en el ejemplo (116a), se disolvieron en N,N-dimetilformamida (2 mL) y se les agregó carbonato de potasio (51 mg, 0.37 mmol), seguido por agitación a 100°C durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó nuevamente 1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina (30 mg), y la mezcla se agitó a 90°C durante la noche. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (10 mL) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (10 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-5%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (25 mg, rendimiento de 35%).

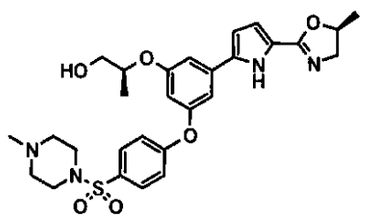
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.34 (3H, d, J = 5.9 Hz), 1.43 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.29 (3H, s), 2.50 (4H, br s), 3.06 (4H, br s), 3.43 (3H, d, J = 2.4 Hz), 3.50-3.61 (3H, m), 4.10 (1H, dd, J = 14.2, 9.3 Hz), 4.58 (1H, dd, J = 10.5, 6.1 Hz), 4.82-4.86 (1H, m), 6.52 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.55 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.77 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.84 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.98 (1H, s), 7.09 (2H, d, J =

6.8 Hz), 7.71 (2H, d, J = 9.3 Hz).

MS (FAB) m/z: 569.2418 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 117

(2S)-2-{3-{5-[(5S)-5-Metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenoxi}fenoxi)propan-1-ol



(117a) 3-[(1S)-2-Hidroxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenol

El 3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenol (60 mg, 0.18 mmol) sintetizado en el ejemplo (116d) se disolvió en cloruro de metileno (4 mL), y se le agregó tribromuro de boro (solución en cloruro de metileno 1.0 mol/L, 0.38 mL, 0.38 mmol) a -78°C y bajo una atmósfera de nitrógeno. Subsiguientemente, la temperatura se regresó a la temperatura ambiente, seguido por agitación durante 1 hora. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de

gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 50%-70%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (41 mg, rendimiento de 72%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.49 (3H, d, J = 5.9 Hz), 3.66-3.78 (3H, m), 4.23 (1H, dd, J = 13.7, 9.3 Hz), 4.52 (1H, ddd, J = 14.4, 8.1,4.6 Hz), 4.93 (1H, dq, J = 17.7, 5.0 Hz), 6.32 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.48 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.71 (1H, s), 6.77 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.11 (1H, s), 11.09 (1H, s).

(117b) (2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-Metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenoxi}fenoxi)propan-1-ol

El 3-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenol (40 mg, 0.13 mmol) sintetizado en el ejemplo (117a), y la 1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina (49 mg, 0.19 mmol) sintetizada en el ejemplo (116a), se disolvieron en N,N-dimetilformamida (2 mL) y se les agregó carbonato de potasio (52 mg, 0.38 mmol), seguido por agitación a 100°C durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (10 mL) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (10 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-5%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (17 mg,

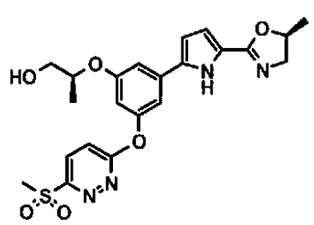
rendimiento de 25%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.43 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.28 (3H, s), 2.48-2.51 (4H, br m), 3.03 (4H, br s), 3.55 (1H, dd, J = 13.9, 7.2 Hz), 3.77 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.09 (1H, dd, J = 14.1, 9.4 Hz), 4.55-4.60 (1H, m), 4.87-4.81 (1H, m), 6.42 (1H, s), 6.50 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.76 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.83 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.07 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.70 (2H, d, J = 8.6 Hz).

MS (FAB) m/z: 555.2271 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 118

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-Metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridazin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol



(118a) 6-Cloropiridazin-3-tiol

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se disolvió dicloropiridazina (1.00 g, 6.71 mmol) en metanol (20 mL) y se le agregó una solución acuosa de sulfuro ácido de potasio al 10-20% (20 mL), seguido por calentamiento a reflujo durante 2 horas. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua, seguido por neutralización con ácido clorhídrico 1N. El precipitado amarillo resultante se separó por filtración, se

lavó con agua y hexano, y subsiguientemente se secó al vacío para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo (500 mg, rendimiento de 51%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.00 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.60 (1H, d, J = 9.4 Hz), 11.68 (1H, br s).

(118b) 3-Cloro-6-(metiltio)piridazina

El 6-cloropiridazin-3-tiol (500 mg, 3.41 mmol) sintetizado en el ejemplo (118a) se disolvió en metanol (20 mL), y se le agregó metóxido de sodio (203 mg, 3.75 mmol) y yodometano (234 mL, 3.75 mmol), seguido por agitación a 60°C durante 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (50 mL) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 10%-50%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo (515 mg, rendimiento de 94%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 2.71 (3H, s), 7.25 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.30 (1H, d, J = 9.0 Hz).

(118c) 3-Cloro-6-(metilsulfonil)piridazina

La 3-cloro-6-(metiltio)piridazina (90 mg, 0.50 mmol) sintetizada en el ejemplo (118b) se disolvió en cloruro de metileno (10 mL) y se le agregó ácido m-cloroperbenzoico (220 mg, 1.00 mmol), seguido por agitación a 0°C

durante 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó agua (20 mL) y se extrajo dos veces con cloruro de metileno (10 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 10%-100%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (77 mg, rendimiento de 71%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 3.45 (3H, s), 7.81 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.16 (1H, d, J = 8.4 Hz).

(118d) 3-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-6-(metilsulfonil)piridazina

La 3-cloro-6-(metilsulfonil)piridazina (41 mg, 0.27 mmol) sintetizada en el ejemplo (118c), y el 3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenol (80 mg, 0.24 mmol) sintetizado en el ejemplo (116d), se disolvieron en acetonitrilo (2 mL) y se les agregó carbonato de cesio (158 mg, 0.48 mmol), seguido por agitación durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno =

0%-4%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (116 mg, rendimiento de 98%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.42 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.40 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.48-3.62 (3H, m), 4.07 (1H, dd, J = 13.9, 9.2 Hz), 4.58 (1H, td, J = 6.2, 4.4 Hz), 4.82 (1H, dt, J = 11.7, 4.6 Hz), 6.50 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.69 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.74 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.99 (1H, q, J = 2.0 Hz), 7.09 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.40 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.17 (1H, d, J = 9.0 Hz).

(118e) (2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-Metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridazin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol

La 3-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-6-(metilsulfonil)piridazina (116 mg, 0.24 mmol) sintetizada en el ejemplo (118d) se disolvió en cloruro de metileno (5 mL), y se le agregó tribromuro de boro (solución en cloruro de metileno 1.0 mol/L, 0.26 mL, 0.26 mmol), a -78°C y bajo una atmósfera de nitrógeno. Subsiguientemente la temperatura se regresó a la temperatura ambiente, seguido por agitación durante 4 horas. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-5%), para producir el compuesto deseado

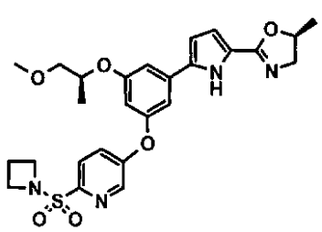
como un sólido blanco (100 mg, rendimiento de 89%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.30 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.41 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.39 (3H, s), 3.53 (1H, dd, J = 13.7, 7.4 Hz), 3.76-3.77 (2H, m), 4.07 (1H, dd, J = 13.9, 9.2 Hz), 4.56 (1H, dd, J = 10.8, 6.1 Hz), 4.82 (1H, dt, J = 12.0, 4.6 Hz), 6.47 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.61 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.74 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.99 (1H, t, J = 1.6 Hz), 7.03 (1H, t, J = 1.6 Hz), 7.39 (1H, d, J = 9.4 Hz), 8.16 (1H, d, J = 9.4 Hz).

MS (ESI) m/z: 473.15056 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 119

2-(Azetidin-1-ilsulfonil)-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-piridina



(119a) 5-Cloropiridin-2-tiol

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se disolvió 2,5-dicloropiridina (5.00 g, 33.8 mmol) en sulfóxido de dimetilo (35 mL) y se le agregó disulfuro de sodio nonahidratado (9.00 g, 37.2 mmol), seguido por agitación a 120°C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le agregó agua (50 mL), seguido por neutralización con ácido clorhídrico 5N. El precipitado resultante se separó por filtración, seguido por lavado con

agua y hexano, y subsiguientemente el sólido resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-10%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo (2.28 g, rendimiento de 46%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.63 (1H, s), 7.34 (1H, dd, J = 9.0, 2.2 Hz), 7.41 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.70 (1H, s).

(119b) 2-(Azetidin-1-ilsulfonil)-5-cloropiridina

El 5-cloropiridin-2-tiol (1.00 g, 6.87 mmol) sintetizado en el ejemplo (119a) se disolvió en cloruro de metileno (30 mL)/ácido clorhídrico 1N (30 mL), y se enfrió a -5°C. A la solución de reacción se le agregó a gotas una solución acuosa de perclorato de sodio al 7% (30 mL) enfriada con hielo, manteniéndola a 0°C o menos, y se agitó así durante 15 minutos. La capa orgánica se extrajo en un embudo de separación previamente enfriado con hielo, se enfrió a -78°C y se le agregó una solución de clorhidrato de azetidina (2.24 mg, 17.7 mmol), disponible comercialmente, en cloruro de metileno (10 mL), y trietilamina (1.8 mL, 12.9 mmol), y la temperatura se elevó a 0°C, seguido por agitación durante 30 minutos. A la solución de reacción se le agregó agua (50 mL) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 5%-

60%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (735 mg, rendimiento de 46%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 2.19-2.25 (2H, m), 4.10 (4H, t, J = 7.8 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.95 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.72 (1H, d, J = 2.0 Hz).

(119c) 2-(Azetidin-1-ilsulfonil)-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-piridina

La 2-(azetidin-1-ilsulfonil)-5-cloropiridina (170 mg, 0.73 mmol) sintetizada en el ejemplo (119b), y el 3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenol (230 mg, 0.70 mmol) sintetizado en el ejemplo (116d), se disolvieron en N,N-dimetilformamida (3.5 mL) y se les agregó carbonato de cesio (454 mg, 1.39 mmol), seguido por agitación a 100°C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (20 mL) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 5%-50%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (273 mg, rendimiento de 75%).

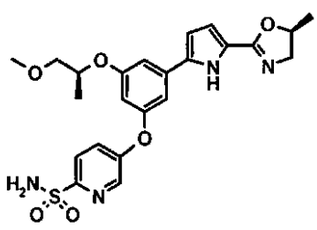
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.43 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.18-2.24 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.49-3.61 (3H, m), 4.10 (4H, t, J

= 7.6 Hz), 4.56-4.62 (1H, m), 4.82-4.86 (1H, m), 6.51 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.58 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.76 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.88 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.43 (1H, dd, J = 8.8, 2.9 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.53 (1H, d, J = 2.9 Hz).

MS (ESI) m/z: 527.20527 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 120

5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)piridin-2-sulfonamida



(120a) 5-Cloro-N-(4-metoxibencil)piridin-2-sulfonamida

El 5-cloropiridin-2-tiol (1.00 g, 6.87 mmol) sintetizado en el ejemplo (119a) se disolvió en cloruro de metileno (30 mL)/ácido clorhídrico 1N (30 mL) y se enfrió a -5°C. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa de perclorato de sodio al 7% (35 mL) enfriada con hielo, gota a gota, manteniendo la temperatura a 0°C o menos, y se agitó así durante 15 minutos. La capa orgánica se extrajo en un embudo de separación previamente enfriado con hielo y se enfrió a -78°C; se le agregó 4-metoxibencilamina (2.24 mL, 17.7 mmol), disponible comercialmente, y la temperatura se elevó a 0°C, seguido por agitación durante 30 minutos. A la

solución de reacción se le agregó ácido clorhídrico 0.1N (30 mL) y se extrajo dos veces con cloruro de metileno (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 5%-100%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (983 mg, rendimiento de 46%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 3.78 (3H, s), 4.20 (2H, d, J = 6.3 Hz), 5.07 (1H, s), 6.79 (2H, dt, J = 9.4, 2.5 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.90 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.60 (1H, dd, J = 2.3, 0.8 Hz).

(120b) 5-Cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)piridin-2-sulfonamida

La 5-cloro-N-(4-metoxibencil)piridin-2-sulfonamida (983 mg, 3.14 mmol) sintetizada en el ejemplo (120a) se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 mL), y se le agregó hidruro de sodio (132 mg, 3.30 mmol). Después de enfriar con hielo, se le agregó cloruro de p-metoxibencilo (1.02 mL, 3.37 mmol) y la temperatura se elevó a la temperatura ambiente, seguido por agitación durante 2 horas. A la solución de reacción se le agregó agua (20 mL) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 10%-100%), para producir el

compuesto deseado como un sólido blanco (1.14 g, rendimiento de 84%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 3.78 (6H, s), 4.40 (4H, s), 6.75 (4H, dt, J = 9.3,2.5 Hz), 7.05 (4H, dt, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 7.84 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.55 (1H, d, J = 2.7 Hz).

(120c) N,N-Bis(4-metoxibencil)-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)piridin-2-sulfonamida

La 5-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)piridin-2-sulfonamida (288 mg, 0.67 mmol) sintetizada en el ejemplo (120b), y el 3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenol (220 mg, 0.67 mmol) sintetizado en el ejemplo (116d), se disolvieron en N,N-dimetilformamida (3 mL) y se les agregó carbonato de cesio (434 mg, 1.33 mmol), seguido por agitación a 100°C durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (20 mL) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0.5%-5%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (160 mg, rendimiento de 33%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.34 (3H, d, J = 5.9 Hz), 1.43 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.42 (3H, s), 3.50-3.62 (3H, m), 3.77 (6H, s), 4.09 (1H, dd, J =

13.9, 9.0 Hz), 4.41 (4H, s), 4.56-4.63 (1H, m), 4.81-4.86 (1H, m), 6.52 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.56 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.76 (4H, d, J = 8.8 Hz), 7.07 (4H, d, J = 8.8 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 8.5, 2.7 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.9 Hz).

(120d) 5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)piridin-2-sulfonamida

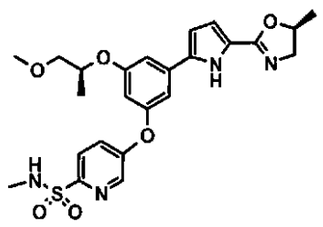
La N,N-bis(4-metoxibencil)-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)piridin-2-sulfonamida (160 mg, 0.24 mmol) sintetizada en el ejemplo (120c), se disolvió en ácido trifluoroacético (2 mL) y se agitó a 40°C durante 8 horas. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida; al residuo se le agregó cloruro de metileno y trietilamina en pequeñas porciones y nuevamente el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-5%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (106 mg, rendimiento de 99%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.42 (3H, d, J = 5.9 Hz), 3.42 (3H, s), 3.49-3.53 (2H, m), 3.59 (1H, dd, J = 10.3, 5.9 Hz), 4.05 (1H, dd, J = 14.2, 9.3 Hz), 4.55-4.61 (1H, m), 4.79-4.86 (1H, m), 5.30 (2H, br s), 6.50 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.56 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.75 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.85 (1H, t, J = 1.7 Hz), 7.03 (1H, t, J = 1.7 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 8.5, 2.7 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.42 (1H, d, J = 2.4 Hz).

MS (ESI) m/z: 487.16619 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 121

5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-N-metilpiridin-2-sulfonamida



(121a) 5-Cloro-N-metilpiridin-2-sulfonamida

El 5-cloropiridin-2-tiol (1.00 g, 6.87 mmol) sintetizado en el ejemplo (119a) se disolvió en cloruro de metileno (30 mL)/ácido clorhídrico 1N (30 mL), y se enfrió a -5°C. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa de perclorato de sodio al 7% (30 mL) enfriada con hielo, gota a gota, manteniendo la temperatura a 0°C o menos, y se agitó así durante 15 minutos. La capa orgánica se extrajo en un embudo de separación previamente enfriado con hielo, se enfrió a -78°C y se le agregó una solución de metilamina 40% /metanol (1.33 mL, 17.2 mmol), disponible comercialmente, en cloruro de metileno (10 mL), y la temperatura se elevó a 0°C, seguido por agitación durante 2 horas. A la solución de reacción se le agregó agua (50 mL) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en

columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 30%-80%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (889 mg, rendimiento de 63%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 2.77 (3H, d, J = 4.9 Hz), 4.81 (1H, s), 7.90 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.65 (1H, d, J = 2.4 Hz).

(121b) 5-Cloro-N-(4-metoxibencil)-N-metilpiridin-2-sulfonamida

La 5-cloro-N-metilpiridin-2-sulfonamida (889 mg, 4.30 mmol) sintetizada en el ejemplo (121a) se disolvió en N,N-dimetilformamida (15 mL), y se le agregó hidruro de sodio (172 mg, 4.30 mmol). Después de enfriamiento con hielo, se le agregó cloruro de p-metoxibencilo (0.70 mL, 5.16 mmol) y la temperatura se elevó a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 3 horas. A la solución de reacción se le agregó agua (20 mL) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 0%-20%), para producir el compuesto deseado como un aceite incoloro (817 mg, rendimiento de 58%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 2.79 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.36 (2H, s), 6.87 (2H, dt, J = 9.4, 2.4 Hz), 7.25 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.3,2.4 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.66 (1H, d, J = 2.4 Hz).

(121c) N-(4-Metoxibencil)-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-N-metilpiridin-2-sulfonamida

La 5-cloro-N-(4-metoxibencil)-N-metilpiridin-2-sulfonamida (228 mg, 0.70 mmol) sintetizada en el ejemplo (121b), y el 3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenol (220 mg, 0.67 mmol) sintetizado en el ejemplo (116d), se disolvieron en N,N-dimetilformamida (3 mL) y se les agregó carbonato de cesio (434 mg, 1.33 mmol), seguido por agitación a 100°C durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (20 mL) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0.5%-5%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (293 mg, rendimiento de 71%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.43 (3H, d, J = 5.9 Hz), 2.79 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.49-3.61 (3H, m), 3.81 (3H, s), 4.08 (1H, dd, J = 13.7, 9.3 Hz), 4.37 (2H, s), 4.55-4.62 (1H, m), 4.80-4.87 (1H, m), 6.51 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.57 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.75 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.87-6.89 (3H, m), 7.03 (1H, s), 7.28 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.5, 2.7 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.47 (1H, d, J = 2.4 Hz).

(121d) 5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-N-metilpiridin-2-sulfonamida

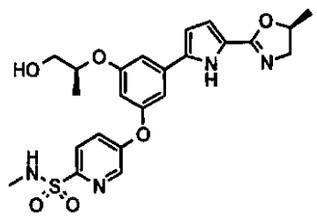
La N-(4-metoxibencil)-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-N-metilpiridin-2-sulfonamida (292 mg, 0.47 mmol) sintetizada en el ejemplo (121c) se disolvió en ácido trifluoroacético (2 mL) y se agitó a 45°C durante 1 hora. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y al residuo se le agregó cloruro de metileno y trietilamina en pequeñas porciones, y nuevamente el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-4%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (208 mg, rendimiento de 88%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.34 (3H, d, J = 5.9 Hz), 1.43 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.76 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.49-3.61 (3H, m), 4.08 (1H, dd, J = 13.9, 9.0 Hz), 4.61-4.55 (1H, m), 4.84 (1H, dd, J = 15.1, 7.3 Hz), 6.50 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.56 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.76 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.86 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.41 (1H, dd, J = 8.5, 2.7 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.45 (1H, d, J = 2.4 Hz).

MS (ESI) m/z: 501.18090 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 122

5-(3-[(1S)-2-Hidroxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-N-metilpiridin-2-sulfonamida



La 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-N-metilpiridin-2-sulfonamida (166 mg, 0.32 mmol) sintetizada en el ejemplo (121d) se disolvió en cloruro de metileno (5 mL), y se le agregó tribromuro de boro (solución en cloruro de metileno 1.0 mol/L, 0.34 mL, 0.34 mmol), a -78°C y bajo una atmósfera de nitrógeno. Subsiguientemente, la temperatura se regresó a la temperatura ambiente, seguido por agitación durante 1.5 horas. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-4%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (119 mg, rendimiento de 78%).

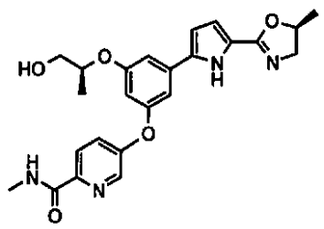
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.30 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.43 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.75 (3H, s), 3.54 (1H, dd, J = 13.7, 7.3 Hz), 3.75-3.77 (2H, m),

4.08 (1H, dd, J = 9.3, 13.7 Hz), 4.52-4.58 (1H, m), 4.81-4.88 (1H, m), 6.43 (1H, s), 6.47 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.75 (1H, d, J = 4.4 Hz), 6.83 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.39 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.39 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 487.16369 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 123

5-(3-[(1S)-2-Hidroxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-N-metilpiridin-2-carboxamida



(123a) 5-Fluoro-N-metilpiridin-2-carboxamida

Se disolvió ácido 5-fluoropiridin-2-carboxílico (495 mg, 3.51 mmol) en cloruro de metileno (10 mL), y se le agregó HOBt·H_2O (591 mg, 3.86 mmol), WSCI·HCl (1.35 g, 7.02 mmol), trietilamina (2.44 mL, 17.5 mmol) y solución de metilamina 40% /metanol (0.82 mL, 10.5 mmol), seguido por agitación durante 15 horas. A la solución de reacción se le agregó agua (30 mL) y se extrajo dos veces con cloruro de metileno (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 0%-50%), para

producir el compuesto deseado como un sólido blanco (490 mg, rendimiento de 91%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 3.03 (3H, d, J = 5.5 Hz), 7.53 (1H, dt, J = 2.7, 8.6 Hz), 7.85 (1H, br s), 8.24 (1H, dd, J = 8.2, 4.7 Hz), 8.38 (1H, d, J = 2.7 Hz).

(123b) 5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-N-metilpiridin-2-carboxamida

La 5-fluoro-N-metilpiridin-2-carboxamida (122 mg, 0.79 mmol) sintetizada en el ejemplo (123a), y el 3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenol (275 mg, 0.83 mmol) sintetizado en el ejemplo (116d), se disolvieron en N,N-dimetilformamida (3 mL) y se les agregó carbonato de potasio (219 mg, 1.58 mmol), seguido por agitación a 100°C durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (30 mL) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-5%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (283 mg, rendimiento de 77%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.42 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.03 (3H, d, J = 5.1 Hz), 3.41 (3H, s), 3.48-3.61 (3H, m), 4.08

(1H, dd, J = 13.9, 9.2 Hz), 4.53-4.60 (1H, m), 4.80-4.86 (1H, m), 6.49 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.53 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.74 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.83 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.00 (1H, s), 7.41 (1H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 7.86 (1H, br s), 8.17 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.7 Hz).

(123c) 5-(3-[(1S)-2-Hidroxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-N-metilpiridin-2-carboxamida

La 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-N-metilpiridin-2-carboxamida (176 mg, 0.38 mmol) sintetizada en el ejemplo (123b) se disolvió en cloruro de metileno (5 mL), y se le agregó tribromuro de boro (solución en cloruro de metileno 1.0 mol/L, 0.50 mL, 0.50 mmol) a -78°C. Subsiguientemente, la temperatura se regresó a la temperatura ambiente, seguido por agitación durante 1 hora. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-5%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (118 mg, rendimiento de 69%).

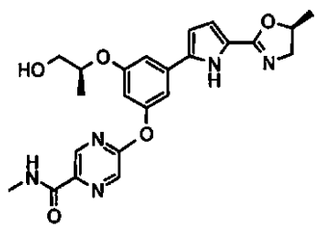
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.28 (3H, d, J = 5.9 Hz), 1.42 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.03 (3H, d, J = 5.1 Hz), 3.54 (1H, dd, J = 13.9, 7.2 Hz), 3.76 (2H, d, J = 4.7 Hz), 4.07 (1H, dd, J = 13.9, 9.2 Hz), 4.57 (1H, dd, J = 11.1, 6.1 Hz), 4.83 (1H, dt, J = 11.7, 4.6 Hz), 6.38 (1H, s), 6.45 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.73

(1H, d, J = 3.9 Hz), 6.80 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.35 (1H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 7.87 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.7 Hz).

MS (ESI) m/z: 451.19720 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 124

5-(3-[(1S)-2-Hidroxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-N-metilpirazin-2-carboxamida



(124a) 5-Cloro-N-metilpirazin-2-carboxamida

Se disolvió ácido 5-cloropirazin-2-carboxílico (1.99 g, 12.6 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) y se le agregó HOBt·H_2O (591 mg, 3.86 mmol), WSCI·HCl (1.35 g, 7.02 mmol), N-metilmorfolina (2.76 mL, 25.1 mmol) y solución de metilamina 40% /metanol (2.92 mL, 37.6 mmol), seguido por agitación durante 18 horas. A la solución de reacción se le agregó agua (50 mL) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 0%-75%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (585 mg, rendimiento

de 27%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 3.03 (3H, d, J = 4.9 Hz), 7.60 (1H, br s), 8.09 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.93 (1H, d, J = 1.0 Hz).

(124b) 5-(3-[(1S)-2-Hidroxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-N-metilpirazin-2-carboxamida

La 5-cloro-N-metilpirazin-2-carboxamida (171 mg, 1.00 mmol) sintetizada en el ejemplo (124a), y el 3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenol (300 mg, 0.91 mmol) sintetizado en el ejemplo (116d), se disolvieron en N,N-dimetilformamida (3 mL) y se les agregó carbonato de potasio (376 mg, 2.72 mmol), seguido por agitación a 100°C durante 5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó 5-cloro-N-metilpirazin-2-carboxamida (110 mg, 0.64 mmol) y se agitó durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (30 mL) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-5%), para producir un sólido blanco (206 mg).

Este producto se disolvió en cloruro de metileno (5 mL) y se le agregó tribromuro de boro (solución en cloruro de metileno 1.0 mol/L, 0.57 mL, 0.57 mmol) a -78°C. Subsiguientemente, la temperatura se regresó a la

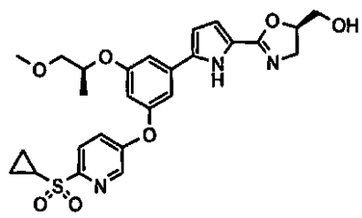
temperatura ambiente, seguido por agitación durante 1.5 horas. La solución de reacción se enfrió nuevamente a -78°C, se le agregó tribromuro de boro (solución en cloruro de metileno 1.0 mol/L, 1.00 mL, 1.00 mmol), y la temperatura se regresó a la temperatura ambiente, seguido por agitación durante 3 horas. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-5%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (87.8 mg, rendimiento de 21%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.31 (3H, d, J = 5.9 Hz), 1.43 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.05 (3H, d, J = 5.4 Hz), 3.55 (1H, dd, J = 13.9, 7.6 Hz), 3.77 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.09 (1H, dd, J = 13.9, 9.0 Hz), 4.56 (1H, dd, J = 11.2, 5.9 Hz), 4.87-4.80 (1H, m), 6.49 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.60 (1H, s), 6.75 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.93 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.62 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.29 (1H, s), 8.93 (1H, d, J = 1.0 Hz).

MS (ESI) m/z: 452.19252 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 125

{(5R)-2-[5-(3-{[6-(Ciclopropilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il}metanol



(125a) {5-Cloro-2-[(3-cloropropil)tio]piridina

El 5-cloropiridin-2-tiol (600 mg, 4.12 mmol) sintetizado en el ejemplo (119a) se disolvió en metanol (15 mL), y se le agregó una solución de metóxido de sodio 28% /metanol (0.95 mL, 4.94 mmol) y 1-bromo-3-cloropropano (0.61 mL, 6.18 mmol), seguido por agitación a 60°C durante 1.5 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (40 mL) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (40 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida; se secó al vacío para producir el compuesto deseado como un aceite incoloro (849 mg, rendimiento de 92%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 2.26-2.31 (2H, m), 3.55-3.58 (2H, m), 3.67 (2H, t, J = 6.3 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.3,2.0 Hz), 8.06 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.70 (1H, d, J = 2.4 Hz).

(125b) 5-Cloro-2-[(3-cloropropil)sulfonil]piridina

La 5-cloro-2-[(3-cloropropil)tio]piridina (846 mg, 3.80 mmol)

sintetizada en el ejemplo (125a) se disolvió en cloruro de metileno (20 mL) y subsiguientemente se le agregó ácido m-cloroperbenzoico (2.02 g, 7.62 mmol) enfriando con hielo, seguido por agitación así durante 1 hora. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (40 mL) y se extrajo dos veces con cloruro de metileno (40 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 0%-20%), para producir el compuesto deseado como un aceite incoloro (733 mg, rendimiento de 76%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 2.21-2.14 (2H, m), 3.30 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.67 (2H, t, J = 6.3 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.6, 0.8 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 8.37 (1H, dd, J = 5.1,3.1 Hz).

(125c) 5-Cloro-2-(ciclopropilsulfonil)piridina

La 5-cloro-2-[(3-cloropropil)sulfonil]piridina (732 mg, 3.05 mmol) sintetizada en el ejemplo (125b) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y se enfrió a -30°C; subsiguientemente se le agregó t-butóxido de potasio (582 mg, 5.18 mmol), seguido por agitación así durante 30 minutos. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (40 mL) y se extrajo dos veces con cloruro de metileno (40 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión

reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 0%-25%), para producir el compuesto deseado (397 mg, rendimiento de 60%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.07-1.12 (2H, m), 1.37-1.41 (2H, m), 2.76-2.83 (1H, m), 7.91 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.71 (1H, dd, J = 2.3, 0.8 Hz).

(125d) N-[(2S)-2,3-Dihidroxipropil]-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[(triisopropilsilil)oxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida

El ácido 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[(triisopropilsilil)oxi]-fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico (9.32 g, 20.8 mmol) sintetizado en el ejemplo (106c) se disolvió en metanol (200 mL), y se le agregó (S)-(-)-3-amino-1,2-propanodiol (5.01 g, 55.0 mmol) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio n-hidratado (10.13 g, 32.3 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y al residuo resultante se le agregó agua (300 mL) y acetato de etilo (200 mL), y la solución se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada; subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 70%-100%), para producir el producto deseado como un aceite incoloro (9.32 g, rendimiento de 86%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 Hz): δ 1.11 (18H, d, J = 7.0 Hz), 1.22-1.29

(3H, m), 1.31 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.07-3.14 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 10.2, 4.3 Hz), 3.54-3.66 (5H, m), 3.83-3.90 (1H, m), 4.49-4.57 (1H, m), 6.34 (1H, t, J = 6.5 Hz), 6.42 (1H, t, J = 2.3 Hz), 6.46 (1H, dd, J = 3.9, 2.7 Hz), 6.63 (1H, dd, J = 3.9, 2.3 Hz), 6.67 (1H, t, J = 1.6 Hz), 6.73 (1H, t, J = 1.6 Hz), 9.55 (1H, br s).

(125e) N-{(2S)-2-Hidroxi-3-[(triisopropilsilil)oxi]propil}-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[(triisopropilsilil)oxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida

La N-[(2S)-2,3-dihidroxipropil]-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[(triisopropilsilil)oxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida (9.30 g, 17.9 mmol) sintetizada en el ejemplo (125d) se disolvió en cloruro de metileno (180 mL), y se le agregó cloruro de triisopropilsililo (4.25 mL, 19.9 mmol), trietilamina (7.45 mL, 53.5 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (2.20 g, 18.0 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2.5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó agua (300 mL) para separar la solución, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 10%-35%), para producir el compuesto deseado como un aceite incoloro (10.56 g, rendimiento de 87%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 Hz): δ 1.18-1.06 (39H, m), 1.22-1.30 (3H, m), 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.20 (1H, d, J = 4.3 Hz), 3.38-3.44 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.49 (1H, dd, J = 10.2, 4.3 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 10.2, 5.5 Hz), 3.66-

3.79 (3H, m), 3.85-3.91 (1H, m), 4.49-4.56 (1H, m), 6.30 (1H, t, J = 5.9 Hz), 6.41 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.45 (1H, dd, J = 3.9, 2.7 Hz), 6.59 (1H, dd, J = 3.9, 2.3 Hz), 6.66 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.72 (1H, t, J = 2.0 Hz), 9.34 (1H, br s).

(125f) (5R)-2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[(triisopropilsilil)-oxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5{[(triisopropilsilil)oxi]metil}-4,5-dihidro-1,3-oxazol

La N-{(2S)-2-hidroxi-3-[(triisopropilsilil)oxi]propil}-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[(triisopropilsilil)oxi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida (10.54 g, 15.6 mmol) sintetizada en el ejemplo (125e) se disolvió en tetrahidrofurano (160 mL), y se le agregó ácido metanosulfónico anhidro (5.51 g, 31.6 mmol) y trietilamina (8.70 mL, 62.4 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno; subsiguientemente la temperatura se elevó a 60°C, seguido por agitación durante 3 horas. A la solución de reacción se le agregó agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (300 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 5%-30%), para producir el compuesto deseado como un aceite pardo (9.72 g, rendimiento de 95%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 Hz): δ 1.04-1.14 (39H, m), 1.22-1.29 (3H, m), 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.42 (3H, s), 3.48 (1H, dd, J = 10.2, 4.3 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 3.85-3.90 (3H, m), 4.02 (1H, dd, J = 14.1,9.8 Hz), 4.48-4.54 (1H, m), 4.72-4.78 (1H, m), 6.39 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.45 (1H, d, J =

3.9 Hz), 6.67 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.71 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.73 (1H, d, J = 3.9 Hz).

(125g) 3-{5-[(5R)-5-(Hidroxilmetil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenol

El (5R)-2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[(triisopropilsilil)oxi]-fenil}-1H-pirrol-2-il)-5{[(triisopropilsilil)oxi]metil}-4,5-dihidro-1,3-oxazol (9.69 g, 14.7 mmol) sintetizado en el ejemplo (125f) se disolvió en tetrahidrofurano (150 mL), y se le agregó a gotas fluoruro de tetrabutilamonio (solución en tetrahidrofurano 1 mol/L, 30.0 mL, 30 mmol), a 0°C, seguido por agitación a 0°C durante 30 minutos. Se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 3%-7%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (6.50 g, rendimiento de ~100%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 Hz): δ 1.31 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.41 (3H, s), 3.48 (1H, dd, J = 10.2, 4.3 Hz), 3.58 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 3.78 (1H, dd, J = 12.5,5.5 Hz), 3.92-3.97 (2H, m), 4.12 (1H, dd, J = 13.7, 9.8 Hz), 4.51-4.59 (1H, m), 4.88-4.94 (1H, m), 6.39 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.47 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.72 (1H, s), 6.82 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.06 (1H, s), 11.05 (1H, br s).

(125h) {(5R)-2-[5-(3-{[6-(Ciclopropilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il}metanol

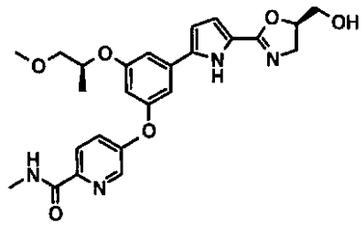
La 5-cloro-2-(ciclopropilsulfonil)piridina (168 mg, 0.77 mmol) sintetizada en el ejemplo (125c), y el 3-{5-[(5R)-5-(hidroxilmetil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenol (401 mg, 1.16 mmol) sintetizado en el ejemplo (125g), se disolvieron en N,N-dimetilformamida (2 mL) y se les agregó carbonato de potasio (213 mg, 154 mmol), seguido por agitación a 100°C durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (30 mL) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0.5%-5%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (139 mg, rendimiento de 34%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.06-1.11 (2H, m), 1.31 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.37-1.41 (2H, m), 2.76-2.83 (1H, m), 3.42 (3H, d, J = 2.3 Hz), 3.50 (1H, dd, J = 10.2, 3.9 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 10.2, 6.3 Hz), 3.68-3.79 (2H, m), 3.87 (1H, dd, J = 12.3, 2.9 Hz), 4.03 (1H, dd, J = 14.1, 9.8 Hz), 4.60-4.53 (1H, m), 4.84-4.77 (1H, m), 6.49 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.57 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.75 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.86 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.03 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.7 Hz).

MS (ESI) m/z: 528.17975 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 126

5-(3-{5-[(5R)-5-(Hidroximetil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenoxi)-N-metilpiridin-2-carboxamida



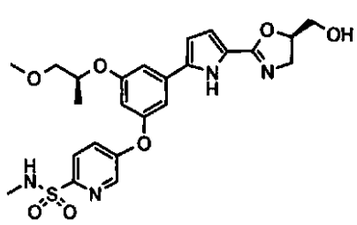
La 5-fluoro-N-metilpiridin-2-carboxamida (150 mg, 0.97 mmol) sintetizada en el ejemplo (123a), y el 3-{5-[(5R)-5-(hidroxilmetil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenol (438 mg, 1.27 mmol) sintetizado en el ejemplo (125 g), se disolvieron en N,N-dimetilformamida (3 mL) y se les agregó carbonato de potasio (269 mg, 1.95 mmol), seguido por agitación a 100°C durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (30 mL) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-5%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (281 mg, rendimiento de 60%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.30 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.03 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.41 (3H, s), 3.49 (1H, dd, J = 10.3, 3.9 Hz), 3.58 (1H, dd, J = 10.3, 6.3 Hz), 3.69 (1H, dd, J = 11.7, 5.4 Hz), 3.76 (1H, dd, J = 13.9, 7.1 Hz), 3.85 (1H, d, J = 12.2 Hz), 4.02 (1H, dd, J = 14.2, 9.3 Hz), 4.58-4.52 (1H, m), 4.78 (1H, s), 6.47 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.54 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.73 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.83 (1H, t, J = 1.7 Hz), 6.98 (1H, s), 7.40 (1H, dd, J = 8.8, 2.9 Hz), 7.86 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.16 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.4 Hz).

MS (ESI) m/z: 481.20954 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 127

5-{3-{5-[(5R)-5-(Hidroximetil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenoxi)-N-metilpiridin-2-sulfonamida



(127a) 5-(3-{5-[(5R)-5-Hidroximetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenoxi)-N-(4-metoxibencil)-N-metilpiridin-2-sulfonamida

La 5-cloro-N-(4-metoxibencil)-N-metilpiridin-2-sulfonamida (427 mg, 1.31 mmol) sintetizada en el ejemplo (121b), y el 3-{5-[(5R)-5-(hidroxilmetil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenol (568 mg, 1.64 mmol) sintetizado en el ejemplo (125g), se

disolvieron en N,N-dimetilformamida (5 mL) y se les agregó carbonato de potasio (361 mg, 2.61 mmol), seguido por agitación a 100°C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (40 mL) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (40 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-3.5%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (228 mg, rendimiento de 27%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.31 (3H, d, J = 5.9 Hz), 2.79 (3H, s), 3.43 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 10.3, 3.9 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 10.3, 6.3 Hz), 3.69-3.73 (1H, m), 3.75-3.81 (4H, m), 3.87 (1H, d, J = 12.2 Hz), 4.04 (1H, dd, J = 14.2, 9.8 Hz), 4.37 (2H, s), 4.55-4.58 (1H, m), 4.79-4.84 (1H, m), 6.50 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.58 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.76 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.85 (1H, s), 6.88 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.99 (1H, s), 7.28 (3H, d, J = 8.8 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 8.8, 2.9 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.47 (1H, d, J = 2.4 Hz).

(127b) 5-(3-{5-[(5R)-5-(Hidroximetil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenoxi)-N-metilpiridin-2-sulfonamida

La 5-(3-{5-[(5R)-5-hidroximetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenoxi)-N-(4-metoxibencil)-N-metilpiridin-2-sulfonamida (292 mg, 0.47 mmol) sintetizada en el ejemplo (127a) se disolvió en ácido trifluoroacético (2 mL) y se agitó a 45°C durante 6

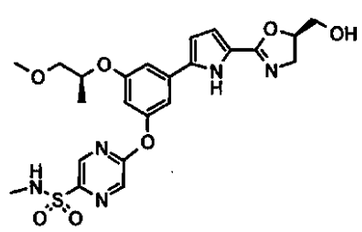
horas. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y al residuo se le agregó cloruro de metileno y trietilamina en pequeñas porciones, y nuevamente el disolvente se removió por destilación bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-4%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (184 mg, rendimiento de 100%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.34 (3H, d, J = 5.9 Hz), 1.43 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.76 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.49-3.61 (3H, m), 4.08 (1H, dd, J = 13.9, 9.0 Hz), 4.61-4.55 (1H, m), 4.84 (1H, dd, J = 15.1, 7.3 Hz), 6.50 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.56 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.76 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.86 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.41 (1H, dd, J = 8.5, 2.7 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.45 (1H, d, J = 2.4 Hz).

MS (ESI) m/z: 517.17549 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 128

5-(3-{5-[(5R)-5-(Hidroximetil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenoxi)-N-metilpirazin-2-sulfonamida



(128a) 5-Bromopirazin-2-tiol

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se disolvió 2,5-dibromopirazina

(300 mg, 1.26 mmol) en sulfóxido de dimetilo (3 mL), y se le agregó disulfuro de sodio nonahidratado (454 mg, 1.89 mmol), seguido por agitación a 100°C durante 1.5 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le agregó agua (30 mL), seguido por neutralización con ácido clorhídrico 5N. Después, el precipitado resultante se separó por filtración y se lavó con agua; el sólido resultante se disolvió en éter dietílico/tetrahidrofurano y el material insoluble se separó por filtración. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo se secó al vacío para producir el compuesto deseado como un sólido anaranjado (163 mg, rendimiento de 68%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 3.19 (1H, s), 7.97 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.34 (1H, d, J = 1.0 Hz).

(128b) 5-Bromo-N-metilpirazin-2-sulfonamida

El 5-bromopirazin-2-tiol (988 mg, 5.17 mmol) sintetizado en el ejemplo (128a) se disolvió en cloruro de metileno (15 mL) /ácido clorhídrico 1N (15 mL), y se enfrió a -10°C. A la solución de reacción se le agregó a gotas una solución acuosa de perclorato de sodio al 7% (15 mL) enfriada con hielo, manteniendo la temperatura a -5°C o menos, y se agitó así durante 1 hora. La capa orgánica se extrajo en un embudo de separación previamente enfriado con hielo y se enfrió a 0°C; se le agregó una solución de metilamina 40% /metanol (1.00 mL, 12.9 mmol), y la temperatura se regresó a la temperatura ambiente, seguido por agitación durante 17 horas. A la solución de reacción

se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 mL) y se extrajo dos veces con cloruro de metileno (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 0%-30%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (147 mg, rendimiento de 11%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 2.83 (3H, d, J = 5.5 Hz), 4.80 (1H, s), 8.76 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.96 (1H, d, J = 1.2 Hz).

(128c) 5-(3-{5-[(5R)-5-(Hidroximetil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenoxi)-N-metilpirazin-2-sulfonamida

La 5-bromo-N-metilpirazin-2-sulfonamida (147 mg, 0.58 mmol) sintetizada en el ejemplo (128b), y el 3-{5-[(5R)-5-(hidroxilmetil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenol (262 mg, 0.76 mmol) sintetizado en el ejemplo (125g), se disolvieron en acetonitrilo (6 mL) y se les agregó carbonato de potasio (161 mg, 1.17 mmol), seguido por agitación durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó agua (20 mL) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se

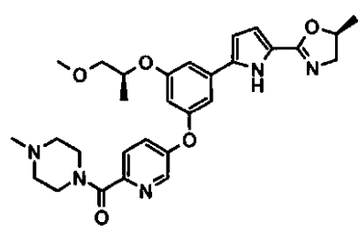
purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-3.5%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (161 mg, rendimiento de 54%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.81 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 10.3, 3.9 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 10.3, 5.9 Hz), 3.68-3.76 (2H, m), 3.85 (1H, dd, J = 12.2, 3.4 Hz), 4.00 (1H, dd, J = 14.2, 9.8 Hz), 4.60-4.54 (1H, m), 4.76-4.82 (1H, m), 5.23 (1H, s), 6.49 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.66 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.75 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.96 (1H, t, J = 1.7 Hz), 7.06 (1H, t, J = 2.0 Hz), 8.44 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.70 (1H, d, J = 1.0 Hz).

MS (ESI) m/z: 518.17036 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 129

1-{[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)piridin-2-il]carbonil}-4-metilpiperazina



(129a) 5-hidroxi-piridin-2-carboxilato de metilo

Se disolvió 2-bromo-5-fluoro-piridina (3.80 g, 21.6 mmol), disponible comercialmente, en metanol (50 mL), y se le agregó N,N-dimetilformamida (50 mL), acetato de paladio (484 mg, 2.16 mmol), 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno (2.39 g, 4.32 mmol) y trietilamina (6.0 mL, 43.2

mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 días bajo una atmósfera de monóxido de carbono; el material insoluble se separó de la solución de reacción por filtración. Se le agregó agua (100 mL), seguido por extracción con acetato de etilo (100 mL); la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 0%-50%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (2.87 g, rendimiento de 86%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 4.01 (3H, s), 7.54 (1H, dt, J = 8.6, 3.9 Hz), 8.20 (1H, dd, J = 8.6, 4.7 Hz), 8.59 (1H, d, J = 2.7 Hz).

(129b) 5-(3-{5-[(Benciloxi)carbonil]-1H-pirrol-2-il}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenoxi)piridin-2-carboxilato de metilo

El 5-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de 2-bencilo-1-t-butilo (4.08 g, 8.47 mmol) sintetizado en el ejemplo (78g), y el 5-fluoro piridin-2-carboxilato de metilo (1.45 g, 9.32 mmol) sintetizado en el ejemplo (129a), se disolvieron en N,N-dimetilformamida (30 mL) y se les agregó carbonato de potasio (3.51 g, 25.4 mmol), seguido por agitación a 100°C durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión

reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 0%-35%).

El sólido amarillo resultante se disolvió en cloruro de metileno (5 mL) y se le agregó ácido trifluoroacético (7.5 mL), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (50 mL) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-5%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (3.26 g, rendimiento de 75%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.40 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J = 10.2, 3.9 Hz), 3.58 (1H, dd, J = 10.4, 6.5 Hz), 4.00 (3H, s), 4.52-4.59 (1H, m), 5.32 (2H, s), 6.50 (1H, t, J = 2.9 Hz), 6.59 (1H, s), 6.83 (1H, s), 6.99-6.97 (2H, m), 7.34-7.44(5H, m), 8.12 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.52 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.22 (1H, s).

(129c) Acido 5-(3-{[6-(metoxicarbonil)]piridin-3-il]oxi}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico

El 5-(3-{5-[(benciloxi)carbonil]-1H-pirrol-2-il}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenoxi)piridin-2-carboxilato de metilo (3.18 g, 6.16 mmol) sintetizado en el ejemplo (129b) se disolvió en ácido fórmico 5% /etanol (200 mL), y se le

agregó un catalizador de paladio al 10% en carbón (2.00 g), seguido por agitación durante 2 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador de paladio en carbón se removió por filtración en Celite, seguido por lavado con tetrahidrofurano. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida, seguido por dilución con cloruro de metileno (100 mL), lavado con agua y secado sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (2.41 g, rendimiento de 92%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.46 (3H, s), 3.54 (1H, dd, J = 10.2, 3.9 Hz), 3.66 (1H, dd, J = 10.2, 6.6 Hz), 4.00 (3H, s), 4.71 (1H, td, J = 6.3, 4.3 Hz), 6.49 (1H, dd, J = 3.9, 2.7 Hz), 6.59 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.92 (1H, t, J = 1.6 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 3.9, 2.3 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 8.8, 2.9 Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.57 (1H, d, J = 2.7 Hz), 10.46 (1H, s).

(129d) 5-(3-{[(2R)-2-Hidroxipropil]carbamoil}-1H-pirrol-2-il)-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenoxi}piridin-2-carboxilato de metilo

El ácido 5-(3-{[6-(metoxicarbonil)]piridin-3-il]oxi}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (800 mg, 1.87 mmol) sintetizado en el ejemplo (129c) se disolvió en metanol (20 mL), y se le agregó (R)-(-)-1-amino-2-propanol (339 µL, 4.30 mol) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio n-hidratado (829 mg, 2.99 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente

de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-5%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (726 mg, rendimiento de 80%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.25 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.25-3.32 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 10.2, 3.9 Hz), 3.57-3.65 (2H, m), 4.05 (3H, s), 4.58 (1H, td, J = 6.3, 4.0 Hz), 6.35 (1H, s), 6.48 (1H, dd, J = 3.9, 3.1 Hz), 6.57 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.61 (1H, dd, J = 3.9, 2.3 Hz), 6.85 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.00 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.8, 2.9 Hz), 8.12 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.53 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.66 (1H, s).

(129e) 5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)piridin-2-carboxilato de metilo

El 5-(3-{[(2R)-2-hidroxipropil]carbamoil}-1H-pirrol-2-il)-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenoxi}piridin-2-carboxilato de metilo (726 mg, 1.50 mmol) sintetizado en el ejemplo (129d) se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL), y se le agregó ácido metanosulfónico anhidro (523 mg, 3.00 mmol) y trietilamina (0.63 mL, 4.50 mmol), seguido por agitación a 50°C durante 5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-7.5%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (264 mg, rendimiento de 38%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.42 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.41 (3H, d, J = 3.1 Hz), 3.54 (3H, ddt, J = 26.4, 11.3, 4.4 Hz), 4.01 (3H, s), 4.04-4.11 (1H, m), 4.60-4.53 (1H, m), 4.87-4.78 (1H, m), 6.49 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.55 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.75 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.83 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.99 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 8.12 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.53 (1H, d, J = 2.7 Hz).

(129f) Acido 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)piridin-2-carboxílico

El 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)piridin-2-carboxilato de metilo (264 mg, 0.57 mmol) sintetizado en el ejemplo (129e) se disolvió en metanol (20 mL), y se le agregó agua (3 mL) e hidróxido de litio monohidratado (71 mg, 1.70 mmol), seguido por agitación a 50°C durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL), seguido por extracción dos veces con cloruro de metileno (40 mL), lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida; se secó al vacío para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (256 mg, rendimiento de 100%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.40 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.67 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.43 (3H, s), 3.58-3.65 (2H, m), 3.78 (1H, dd, J = 11.2, 7.8 Hz), 4.29 (1H, t, J = 10.3 Hz), 4.84-4.90 (1H, m), 5.30-5.36 (1H, m), 6.65 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.69 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.21 (2H, s), 7.50 (1H, dd, J = 7.3, 3.4 Hz),

7.56 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 2.4 Hz).

(129g) 1-{[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)piridin-2-il]carbonil}-4-metilpiperazina

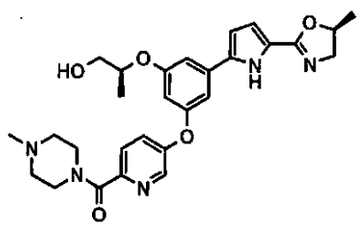
El ácido 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)piridin-2-carboxílico (270 mg, 0.60 mmol) sintetizado en el ejemplo (129f) se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL), y se le agregó N-metilpiperazina (199 µl, 1.79 mmol), HATU (454 mg, 1.19 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (624 µL, 3.58 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 días bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó salmuera saturada (15 mL) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (15 mL), seguido por secado sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-5%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (208 mg, rendimiento de 65%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.42 (3H, d, J = 5.9 Hz), 2.33 (3H, s), 2.44 (2H, t, J = 4.9 Hz), 2.52 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.41 (3H, d, J = 0.8 Hz), 3.48-3.60 (3H, m), 3.73 (2H, br s), 3.84 (2H, br s), 4.08 (1H, dd, J = 14.3, 9.2 Hz), 4.56 (1H, dd, J = 10.2, 6.3 Hz), 4.83 (1H, dd, J = 15.6, 6.6 Hz), 6.49 (1H, d, J = 4.3 Hz), 6.54 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.75 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.81 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.95 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.7 Hz).

MS (ESI) m/z: 534.27234 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 130

(2S)-2-[3-{5-[(5S)-5-Metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-({6-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil] piridin-3-il}oxi)fenoxi]propan-1-ol



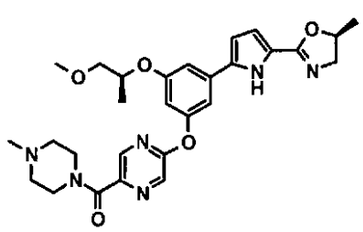
La 1-{[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)piridin-2-il]carbonil}-4-metilpiperazina (185 mg, 0.35 mmol) sintetizada en el ejemplo (129g) se disolvió en cloruro de metileno (10 mL), y se le agregó tribromuro de boro (solución en cloruro de metileno 1.0 mol/L, 694 µL, 0.694 mmol) a -78°C. Subsiguientemente, la temperatura se regresó a la temperatura ambiente, seguido por agitación durante 50 minutos. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-10%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (51 mg, rendimiento de 28%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.28 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.43 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.34 (3H, s), 2.44 (2H, t, J = 4.9 Hz), 2.53 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.55 (1H, dd, J = 13.9, 7.2 Hz), 3.72 (2H, t, J = 4.7 Hz), 3.78 (2H, d, J = 5.5 Hz), 3.84 (2H, s), 4.09 (1H, dd, J = 13.9, 9.2 Hz), 4.60 (1H, dd, J = 11.3, 5.5 Hz), 4.85 (1H, dt, J = 11.6, 4.5 Hz), 6.35 (1H, s), 6.46 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.75 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.79 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.90 (1H, s), 7.33 (1H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 8.6, 0.8 Hz), 8.33 (1H, t, J = 1.8 Hz).

MS (ESI) m/z: 520.25784 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 131

2-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirazina



(131a) 2-Cloro-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirazina

Se disolvió ácido 5-hidroxipirazin-2-carboxílico (5.00 g, 39.0 mmol), disponible comercialmente, en cloruro de tionilo (64 mL), y se le agregaron unas gotas de N,N-dimetilformamida, seguido por calentamiento a reflujo durante 5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se diluyó con cloruro de metileno (50 mL). Enfriando en un baño de hielo se le agregó

diisopropiletilamina (18.7 mL, 107 mmol) y 1-metilpiperazina (4.37 mL, 39.2 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó agua (100 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 3%-5%), para producir el compuesto deseado como un sólido pardo (5.32 g, rendimiento de 62%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 2.34 (3H, s), 2.44 (2H, t, J = 5.1 Hz), 2.53 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.64 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.84 (2H, t, J = 4.9 Hz), 8.55 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.76 (1H, d, J = 1.6 Hz).

(131b) 5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-({5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirazin-2-il}oxi)fenil}-1H-pirrol-2-carboxilato de bencilo

El 5-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de 2-bencilo-1-t-butilo (2.00 g, 4.15 mmol) sintetizado en el ejemplo (78g), y la 2-cloro-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirazina (1.10 g, 4.57 mmol) sintetizada en el ejemplo (131a), se disolvieron en N,N-dimetilformamida (20 mL) y se les agregó carbonato de potasio (1.72 g, 12.5 mmol), seguido por agitación a 80°C durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua (80 mL) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó

sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-7.5%) para producir un compuesto como un aceite pardo (2.88 g).

Este se disolvió en cloruro de metileno (5 mL) y se le agregó ácido trifluoroacético (5 mL), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (50 mL) y se extrajo dos veces con cloruro de metileno (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-7.5%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (1.96 g, rendimiento de 81%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.34 (3H, s), 2.45 (2H, t, J = 4.5 Hz), 2.53 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.41 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 10.9, 3.7 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 9.8, 5.5 Hz), 3.71 (2H, br s), 3.84 (2H, br s), 4.53-4.60 (1H, m), 5.33 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J = 3.9, 2.7 Hz), 6.69 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.93 (1H, s), 6.98 (1H, dd, J = 3.7, 2.5 Hz), 7.02 (1H, s), 7.34-7.44(5H, m), 8.35 (1H, t, J = 1.4 Hz), 8.54 (1H, d, J = 0.8 Hz), 9.21 (1H, br s).

(131c) N-[(2R)-2-Hidroxipropil]-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-({5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirazin-2-il}oxi)fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida

El 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-({5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirazin-2-il}oxi)fenil}-1H-pirrol-2-carboxilato de bencilo (1.94 g, 3.32 mmol) sintetizado en el ejemplo (131b) se disolvió en metanol (100 mL), y se le agregó un catalizador de paladio al 10% en carbón (1.20 g), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2.5 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador de paladio en carbón se removió por filtración en Celite, seguido por lavado con tetrahidrofurano. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida para producir un sólido blanco (1.45 g).

Este sólido blanco (700 mg, 1.41 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (86 mg, 0.71 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (30 mL), y se les agregó WSCI·HCl (625 mg, 2.26 mmol) y (R)-1-amino-2-propanol (256 µL, 3.25 mmol) a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 3 días bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se diluyó con cloruro de metileno (60 mL), se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-10%), para producir el producto deseado como un sólido blanco (447 mg, 50%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.23 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.33 (3H, d, J = 8.0 Hz), 2.34 (3H, s), 2.45 (2H, t, J = 4.7 Hz), 2.53 (2H, t, J = 4.7 Hz), 3.23-3.30 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 10.2, 4.3 Hz), 3.58-3.63 (2H, m), 3.71 (2H, t, J = 4.7 Hz), 3.84 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.00 (1H, br s), 4.53-4.60 (1H, m), 6.37 (1H, s), 6.49 (1H, t, J = 3.3 Hz), 6.61 (1H, dd, J = 3.9, 2.3 Hz), 6.66 (1H, s), 6.93 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.02 (1H, t, J = 2.0 Hz), 8.34 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.66 (1H, br s).

(131d) 2-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-pirazina

La N-[(2R)-2-hidroxipropil]-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-({5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirazin-2-il}oxi)fenil}-1H-pirrol-2-carboxamida (447 mg, 0.81 mmol) sintetizada en el ejemplo (131c) se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL), y se le agregó ácido metanosulfónico anhidro (282 mg, 1.62 mmol) y trietilamina (0.34 mL, 2.43 mmol), seguido por agitación a 50°C durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 mL) y se extrajo dos veces con cloruro de metileno (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 0%-5%), para producir el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (279 mg,

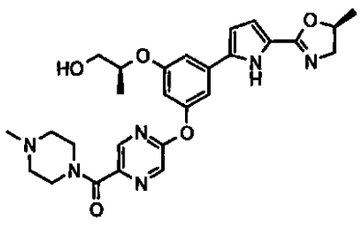
rendimiento de 65%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.42 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.34 (3H, s), 2.46 (2H, t, J = 4.7 Hz), 2.53 (2H, t, J = 4.7 Hz), 3.42 (3H, s), 3.49-3.62 (3H, m), 3.72 (2H, t, J = 4.3 Hz), 3.84 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.08 (1H, dd, J = 14.1, 9.0 Hz), 4.53-4.60 (1H, m), 4.87-4.78 (1H, m), 6.50 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.65 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.75 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.91 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.02 (1H, t, J = 2.0 Hz), 8.34 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.54 (1H, d, J = 1.2 Hz).

MS (ESI) m/z: 535.26585 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 132

(2S)-2-[3-{5-[(5S)-5-Metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-({5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirazin-2-il}oxi)fenoxi]propan-1-ol



La 2-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirazina (259 mg, 0.48 mmol) sintetizada en el ejemplo (131d) se disolvió en cloruro de metileno (15 mL), y se le agregó tribromuro de boro (solución en cloruro de metileno 1.0 mol/L, 0.81 mL, 0.81 mmol) a -78°C. Subsiguientemente, la temperatura se regresó a la temperatura ambiente, seguido por agitación

durante 3 horas. A la solución de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y subsiguientemente se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se removió por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: metanol/cloruro de metileno = 2%-8%), para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (62.4 mg, rendimiento de 25%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.28 (4H, d, J = 6.3 Hz), 1.41 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.34 (3H, s), 2.45 (2H, t, J = 4.5 Hz), 2.52 (2H, t, J = 4.7 Hz), 3.53 (1H, dd, J = 13.7, 7.4 Hz), 3.71 (2H, t, J = 4.7 Hz), 3.77-3.79 (2H, m), 3.83 (2H, t, J = 4.7 Hz), 4.07 (1H, dd, J = 13.7, 9.4 Hz), 4.59 (1H, td, J = 11.5, 5.7 Hz), 4.83 (1H, dq, J = 17.8, 5.1 Hz), 6.44 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.47 (1H, s), 6.72 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.88 (1H, s), 6.94 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.52 (1H, d, J = 0.8 Hz).

MS (ESI) m/z: 521.25002 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE PRUEBA 1

(1) Preparación de GK

Por medio de una reacción en cadena de polimerasa (PCR) se clonó ADNc que codifica el polipéptido GK pancreático humano (No. de registro de GenBank NM_000162, variante de glucocinasa humana 1) de una

colección de ADNc humano, y se introdujo en un vector de expresión de proteína fusionado con glutatión S-transferasa (GST) (GEX4T, GE Healthcare Bioscience). El vector se introdujo en *Escherichia coli* (tal como BL21 o JM109, Invitrogen), y la *E. coli* transformada se cultivó durante la noche a 37 °C, seguido por recuperación de las células. Después de congelar y descongelar las células recuperadas, se suspendieron en amortiguador de fosfato que contenía Triton-X a una concentración final de 1%, seguido por lisis de las células con un homogeneizador ultrasónico. El sobrenadante obtenido por centrifugación del homogenato a baja velocidad (10,000 x g, 30 minutos) se sometió adicionalmente a centrifugación de alta velocidad (100,000 x g, 10 minutos), seguido por recuperación del sobrenadante y purificación de la proteína fusionada usando un sistema de purificación de proteína GST fusionada (Bulk GST Purification Module, GE Healthcare Bioscience). La proteína GK-fusionada se dividió en alícuotas más pequeñas y se guardó a -80 °C.

(2) Prueba de actividad de GK

La actividad de GK se midió usando la GK purificada del paso (1) anterior. Más específicamente, se preparó una solución de enzima agregando la GK purificada del paso (1) anterior y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (Sigma) a la solución 1 de un kit de prueba de glucosa (D-Glucose UV Method, Roche Diagnostics). La solución de enzima, un diluente del compuesto de prueba y glucosa (concentración final: 5 mM), se mezclaron en una placa de ELISA de 96 pocillos y se dejaron reaccionar 30 minutos a

temperatura ambiente. Después de terminarse la reacción se midió la absorbancia a una longitud de onda de 340 nm usando SpectraMax Plus (Molecular Probe). Además, se usó la absorbancia sin reacción (cuando no se agregó glucosa) como referencia.

Las proporciones de activación de GK se indican con los valores representados por la siguiente fórmula numérica: (absorbancia después de reaccionar durante 30 minutos con el compuesto de prueba) / (absorbancia después de reaccionar durante 30 minutos sin compuesto de prueba). En el cuadro 1 se muestran los resultados de las proporciones de activación de GK obtenidas a una concentración de compuesto de prueba de 1 μM.

CUADRO 1

Ejemplo	Proporción de activación de GK
1	2.0
2	1.9
3	1.9
15	1.6
20	2.0
21	2.0
25	2.0
26	2.3
29	2.0
31	2.0
32	2.0

CUADRO 1 (Continuación)

Ejemplo	Proporción de activación de GK
33	1.7
35	2.1
41	2.1
47	2.0
60	2.0
64	1.9
65	2.4
67	1.7
68	2.0
69	2.2
70	1.9
73	2.0
74	2.0
75	1.8
76	3.0
77	2.6
81	2.2
82	2.7
84	2.7
85	2.9
86	2.5
88	2.4
89	2.3
91	2.6
93	2.4
95	2.5

CUADRO 1 (Continuación)

Ejemplo	Proporción de activación de GK
98	1.9
100	1.9
101	1.9
103	2.1
107	2.0
108	2.0
109	2.2
110	2.4
112	2.4
114	2.2
122	2.5
123	2.6
126	2.6
127	2.4

Basándose en estos resultados, los compuestos de la presente invención tienen una actividad activadora de GK superior y son útiles como agentes terapéuticos o preventivos de una enfermedad seleccionada del conjunto que consiste en diabetes, deterioro de tolerancia a la glucosa, diabetes gestacional, complicaciones crónicas de la diabetes (que incluyen neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética y macroangiopatía diabética), y síndrome metabólico.

EJEMPLO DE PREPARACION 1

Cápsula	
Compuesto del ejemplo 1 o 78	50 mg
Lactosa	128 mg
Almidón de maíz	70 mg
Estearato de magnesio	2 mg
	250 mg

Los polvos de esta formulación se mezclaron y se pasaron a través de un tamiz de malla 60, y después se vaciaron en una cápsula de gelatina de 250 mg para obtener una cápsula.

EJEMPLO DE PREPARACION 2

Tableta	
Compuesto del ejemplo 1 o 78	50 mg
Lactosa	126 mg
Almidón de maíz	23 mg
Estearato de magnesio	1 mg
	200 mg

Los polvos de esta formulación se mezclaron, se granularon con una pasta de almidón de maíz y se secaron; después se comprimió en tableta con una máquina tableteadora para obtener una tableta de 200 mg. Esta

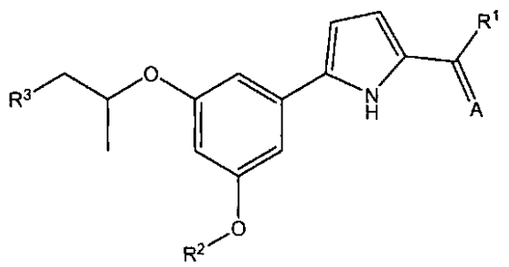
tableta se puede proveer con un recubrimiento de azúcar conforme sea necesario.

Aplicación industrial

Un compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, tiene una actividad activadora de GK superior y es útil como agente terapéutico o preventivo (particularmente terapéutico) para la diabetes, deterioro de tolerancia a la glucosa, diabetes gestacional, complicaciones crónicas de la diabetes (que incluyen neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética y macroangiopatía diabética), o síndrome metabólico (particularmente diabetes o deterioro de tolerancia a la glucosa), para usarse en animales de sangre caliente (particularmente en humanos).

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un compuesto que tiene una actividad activadora de glucocinasa superior y está representado por la fórmula general (I), y las sales farmacológicamente aceptables del mismo:



(I)

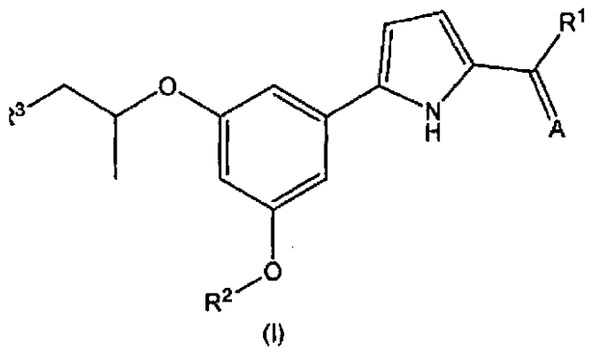
[en donde: A representa, por ejemplo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, R^1 representa, por ejemplo, un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo alcoxi de C_1-C_6 o un grupo alquilo de C_1-C_6 halogenado, A y R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo heterocíclico que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes α, R^2 representa un grupo fenilo que puede estar sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes α, o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del conjunto de sustituyentes α, R^3 representa un grupo hidroxi o un grupo alcoxi de C_1-C_6, y el conjunto de sustituyentes α consiste, por ejemplo, en un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo

alquilo de C_1-C_6 sustituido con 1 o 2 grupos hidroxi, un grupo alquilsulfonilo de C_1-C_6 y un grupo representado por la fórmula –V-NR^5R^6 (en donde V representa un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo, y R^5 y R^6 pueden ser iguales o diferentes entre sí y representan respectivamente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1-C_6, o R^5 y R^6, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros que puede estar sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de un grupo alquilo de C_1-C_6 y un grupo hidroxi, y el heterociclo saturado de 4 a 6 miembros también puede contener un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno)].

ANEXO A

REIVINDICACIONES SUSTITUTAS

1. Un compuesto que tiene la fórmula general (I):



(I)

[en donde,

A representa un grupo representado por la fórmula $=NOR^4$, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6,

R^1 representa un grupo alquilo C_1-C_6, un grupo alcoxi C_1-C_6, un grupo alquilo halogenado C_1-C_6, un grupo alcoxi halogenado C_1-C_6, un grupo amino, un grupo mono- alquilamino C_1-C_6, un grupo mono-alquilamino halogenado C_1-C_6, un grupo di- (alquilo C_1-C_6)amino o un grupo di- (alquilo halogenado C_1-C_6)amino, o

A y R^1 junto con el átomo de carbono unido a este forman un grupo heterocíclico que se puede sustituir con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del Grupo Sustituyente α,

R^2 representa un grupo fenilo que se puede sustituir con 1 a 5 grupos seleccionados independientemente del Grupo Sustituyente α o un grupo heterocíclico que se puede sustituir con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del Grupo Sustituyente α,

R^3 representa un grupo hidroxi o un grupo alcoxi C_1-C_6, y

el Grupo Sustituyente α representa el grupo de sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6, un grupo alquilo halogenado C_1-C_6, un grupo alquenilo C_2-C_6, un grupo alquinilo C_2-C_6, un grupo hidroxi, un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido con 1 o 2 grupos hidroxi, un grupo alcoxi C_1-C_6, un grupo alcoxi halogenado C_1-C_6, un grupo (alcoxi C_1-C_6)-(alquilo C_1-C_6), un grupo (alcoxi C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), un grupo formilo, un grupo carboxilo, un grupo alquilcarbonilo C_2-C_7, un grupo alcoxicarbonilo C_2-C_7, un grupo alquilcarboniloxi C_2-C_7, un grupo alcoxicarboniloxi C_2-C_7, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono-alquilamino C_1-C_6, un grupo di- (alquilo C_1-C_6)amino, un grupo alquiltio C_1-

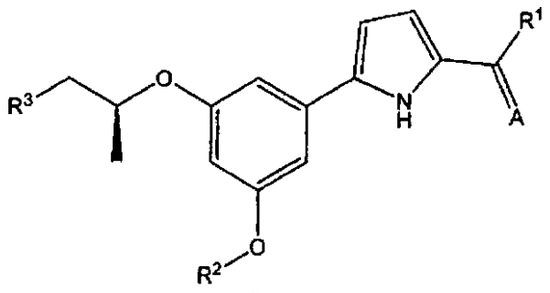
C_6, un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6, un grupo cicloalquilsulfonilo C_3-C_6, un grupo hidroxialquilsulfonilo C_1-C_6, un grupo (alcoxi C_1-C_6)-(alquilsulfonilo C_1-C_6), un grupo representado por la fórmula -V-NR^5R^6 (en donde V representa un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo, y R^5 y R^6 pueden ser iguales o diferentes y representan respectivamente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6, o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno unido a este forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros que se puede sustituir con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de un grupo alquilo C_1-C_6 y un grupo hidroxi, y el heterociclo saturado de 4 a 6 miembros puede contener adicionalmente un átomo de oxígeno o átomo de nitrógeno), un grupo mono- alquilcarbonilamino C_2-C_7, un grupo mono-alquilaminocarboniloxi C_1-C_6, un grupo di- aminocarboniloxi (alquilo C_1-C_6), un grupo mono- alcoxicarbonilamino C_2-C_7, un grupo mono-alquilsulfonilamino C_1-C_6, un grupo ciano, un grupo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 en la posición 5, un grupo 1,3,4-tiadiazol-2-ilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 en la posición 5, y un grupo oxo] o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

2. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

el Grupo Sustituyente α representa el grupo de sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6, un grupo alquilo halogenado C_1-C_6, un grupo alquenilo C_2-C_6, un grupo alquinilo C_2-C_6, un grupo hidroxi, un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido con 1 o 2 grupos hidroxi, un grupo alcoxi C_1-C_6, un grupo alcoxi halogenado C_1-C_6, un grupo (alcoxi C_1-C_6)-(alquilo C_1-C_6), un grupo (alcoxi C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), un grupo formilo, un grupo carboxilo, un grupo alquilcarbonilo C_2-C_7, un grupo alcoxicarbonilo C_2-C_7, un grupo alquilcarboniloxi C_2-C_7, un grupo alcoxicarboniloxi C_2-C_7, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo mono-alquilamino C_1-C_6, un grupo di- (alquilo C_1-C_6)amino, un grupo alquiltio C_1-C_6, un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6, un grupo cicloalquilsulfonilo C_3-C_6, un grupo hidroxialquilsulfonilo C_1-C_6, un grupo (alcoxi C_1-C_6)-(alquilsulfonilo C_1-C_6), un grupo representado por la fórmula -V-NR^5R^6 (en donde V representa un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo, y R^5 y R^6 pueden ser iguales o diferentes y representan respectivamente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6, o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno unido a este forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros que se puede sustituir

con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de un grupo alquilo C_1-C_6 y un grupo hidroxi, y el heterociclo saturado de 4 a 6 miembros puede contener adicionalmente un átomo de oxígeno o átomo de nitrógeno), un grupo mono- alquilcarbonilamino C_2-C_7, un grupo mono-alquilaminocarboniloxi C_1-C_6, un grupo di- aminocarboniloxi (alquilo C_1-C_6), un grupo mono- alcoxicarbonilamino C_2-C_7, un grupo mono-alquilsulfonilamino C_1-C_6, un grupo ciano, un grupo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 en la posición 5, y un grupo 1,3,4-tiadiazol-2-ilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 en la posición 5.

3. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la fórmula general (I) es una fórmula general (Ia):



(Ia)

4. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde A es un átomo de oxígeno.

5. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^1 es un grupo alquilo C_1-C_6, un grupo alcoxi C_1-C_6 o un grupo mono- alquilamino halogenado C_1-C_6.

6. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^1 es un grupo metilo o un grupo 2-cloroetilamino.

7. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el grupo heterocíclico formado por A y R^1 junto con el átomo de carbono unido a este

y que se puede sustituir con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del Grupo Sustituyente α es un grupo 2-piridilo, grupo 5,6-dihidro -4H-1,3-oxazin-2-ilo, grupo 1,3- tiazol-2-ilo, grupo 1,3-oxazol-2 -ilo, grupo 1,3,4 -oxadiazol-2-ilo, grupo 1,3,4- tiadiazol-2-ilo, grupo 4,5-dihidro -1,3- tiazol-2-ilo, grupo 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-ilo o grupo 1,3-benzotiazol-2-ilo que se puede sustituir con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del Grupo Sustituyente γ, y

el Grupo Sustituyente γ indica el grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6, un grupo alquilo halogenado C_1-C_6, un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido con 1 o 2 grupos hidroxi, un grupo alcoxi C_1-C_6, un grupo carboxilo, un grupo mono- alquilaminocarbonilo C_1-C_6, un grupo di- aminocarbonilo (alquilo C_1-C_6) y un grupo hidroxi.

8. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el grupo heterocíclico formado por A y R^1 junto con el átomo de carbono unido a este y que se puede sustituir con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del Grupo Sustituyente α es un grupo 1,3- tiazol-2-ilo, un grupo 5- metil-1,3- tiazol-2-ilo, un grupo 5-metil- 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, un grupo 4,5- dihidro -1,3- tiazol-2-ilo, un grupo 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (5S)-5-metil-4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (5R) -5-metil-4,5-dihidro -1,3- oxazol-2-ilo, un grupo 5-hidroximetil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (5R)-5- hidroximetil-4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R)-4-metil-4,5 -dihidro -1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R)-4-etil-4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R)-4- hidroximetil-4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4S)-4- [(1R)-1 -hidroxietil]-4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4S)- 4- [(1S)-1 -hidroxietil]-4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R,5S)-4,5-dimetil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (5S)- 4-hidroxi-5-metil-4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R,5S)- 4-hidroximetil-5-metil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R15R)-5-hidroximetil- 4- metil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-ilo, un grupo 5-carboxil-1,3- tiazol-2-ilo, un grupo 5-dimetilaminocarbonil-1,3- tiazol-2-ilo, un grupo 5-metil-1,3,4- tiadiazol-2-ilo o un grupo 5,6- dihidro -4H-1,3-oxazin-2-ilo.

9. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el grupo heterocíclico formado por A y R^1 junto con el átomo de carbono unido a este y que se puede sustituir con 1 a 3 grupos seleccionados

independientemente del Grupo Sustituyente α es un grupo 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R)- 4-metil- 4,5-dihidro -1,3- oxazol-2-ilo, un grupo (4R)- 4-etil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (5S)-5-metil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R)- 4-hidroximetil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (5R)-5- hidroximetil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4S)- 4-[(1R)-1 -hidroxietil]- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4S)- 4- [(1S)-1 -hidroxietil]- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R,5S)- 4,5-dimetil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R,5S)- 4-hidroximetil-5-metil- 4,5-dihidro -1, 3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R,5R)-5-hidroximetil- 4-metil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol- 2-ilo group, un grupo 1,3- tiazol-2-ilo, 5-carboxil-1,3-tiazol-2-ilo, un grupo 5- dimetilaminocarbonil-1,3- tiazol-2-ilo, un grupo 5-metil-1,3,4- tiadiazol-2-ilo, un grupo 5- metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, un grupo 4,5-dihidro -1,3- tiazol-2-ilo o un grupo 5,6-dihidro -4H-1,3- oxazin-2-ilo.

10. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el grupo heterocíclico formado por A y R^1 junto con el átomo de carbono unido a este y que se puede sustituir con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del Grupo Sustituyente α es un grupo 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R)- 4-metil- 4,5-dihidro -1,3- oxazol-2-ilo, un grupo (4R)- 4-etil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (5S)-5-metil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R)- 4-hidroximetil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (5R)-5- hidroximetil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4S)- 4-[(1R)-1 -hidroxietil]- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4S)- 4- [(1S)-1 -hidroxietil]- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R,5S)- 4,5-dimetil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-ilo, un grupo (4R,5S)- 4-hidroximetil-5-metil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-ilo o un grupo (4R,5R)-5-hidroximetil- 4-metil- 4,5-dihidro -1,3- oxazol-2-ilo.

11. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R^2 es un grupo fenilo que se puede sustituir con 1 a 5 grupos seleccionados independientemente del Grupo Sustituyente δ o un grupo 2-piridilo, grupo 3-piridilo o grupo 2- pirazinilo que se puede sustituir con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del Grupo Sustituyente δ, y

el Grupo Sustituyente δ indica el grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6, un grupo alquilo halogenado C_1-C_6, un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido con 1 o 2 grupos hidroxi, un grupo

alquilcarbonilo C_2-C_7, un grupo alcoxicarbonilo C_2-C_7, un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6, un grupo representado por la fórmula -V-NR^5R^6 (en donde V representa un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo, y R^5 y R^6 pueden ser iguales o diferentes y representan respectivamente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6, o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno unido a este forman un heterociclo saturado de 4 a 6 miembros que se puede sustituir con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de un grupo alquilo C_1-C_6 y un grupo hidroxi, y el heterociclo saturado de 4 a 6 miembros puede contener adicionalmente un átomo de oxígeno o átomo de nitrógeno), un grupo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 en la posición 5, y un grupo 1,3,4-tiadiazol-2-ilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 en la posición 5.

12. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R^2 es un grupo 4-metilsulfonilfenilo, un grupo 4-(1-azetidinil) carbonil-2- fluorofenilo, un grupo 2-fluoro- 4-(1-pirrolidinil) carbonilfenilo, un grupo 5-(1-azetidinil) carbonil- 3-cloro-2-piridilo, un grupo 2-metilsulfonil-5-piridilo, un grupo 5-(4-metil-1- piperazinil) carbonil-2-pirazinilo, un grupo 2-metilaminocarbonil-5-piridilo, un grupo 2- metilaminosulfonil-5-piridilo group o un grupo 5-metilsulfonil-2- pirazinilo.

13. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R^1 es un grupo 4-metilsulfonilfenilo, un grupo 2-metilsulfonil-5-piridilo, un grupo 5-metilsulfonil-2-pirazinilo o un grupo 5-(1-azetidinil) carbonil-3-cloro-2-piridilo.

14. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde R^3 es un grupo hidroxi o un grupo metoxi.

15. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto representado por la fórmula general (I) es:
(2S)- 2-{3-[5-(4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi] fenoxi} propan-1 -ol,
(2S)- 2-(3-{5- [(5S)-5-metil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi] fenoxi)propan-1-ol,

(2S)- 2-(3-{5- [(5S)-5-metil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}- 5-{[6-(metilsulfonil) piridin-3-il]oxi} fenoxi)propan-1-ol,

{(5R)-2-[5-(3- [(1S)-2-metoxi-1 -metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil) piridin-3-il]oxi} fenil)-1H-pirrol- 2-il]- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-5-il} metanol,

(2S)- 2-(3-{5- [(4R)- 4-metil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}- 5-{[6-(metilsulfonil) piridin-3-il]oxi} fenoxi)propan-1-ol,

(2S)- 2-(3-{5- [(4R)- 4-etil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-([6-(metilsulfonil) piridin-3-il]oxi} fenoxi)propan-1-ol,

{(4R)-2-[5-(3- [(1S)-2-metoxi-1 -metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil) piridin-3-il]oxi} fenil)-1H-pirrol- 2-il]- 4,5-dihidro -1,3-oxazol- 4-il} metanol,

(2S)- 2-(3-{5- [(4R,5S)- 4,5-dimetil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}- 5-{[6- (metilsulfonil) piridin-3-il]oxi} fenoxi)propan-1-ol,

{(4R,5R)-2-[5-(3- [(1S)-2-metoxi-1 -metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil) piridin-3-il]oxi} fenil)- 1H-pirrol-2-il]- 4-metil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-5-il}metanol,

{(4R,5S)-2-[5-(3- [(1S)-2-metoxi-1 -metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil) piridin-3-il]oxi} fenil)- 1H-pirrol-2-il]-5-metil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol- 4-il} metanol,

(1S)-1- {(4S)-2-[5-(3- [(1S)-2-metoxi-1 -metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil) piridin-3- il]oxi} fenil)-1H-pirrol-2-il]- 4,5-dihidro -1,3-oxazol- 4-il} etanol,

(1R)-1-{(4S) -2-[5-(3- [(1S)-2-metoxi-1 -metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil) piridin-3- il]oxi} fenil)-1H-pirrol-2-il]- 4,5-dihidro -1,3-oxazol- 4-il} etanol,

(2S)- 2-(3-{5- [(5S)- 5-metil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}- 5-{[5-(metilsulfonil) pirazin-2-il]oxi} fenoxi)propan-1-ol,

{(5R)-2-[5-(3- [(1S)-2-metoxi-1 -metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil) pirazin-2-il]oxi} fenil)- 1H-pirrol-2-il]- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-5-il}metanol,

(2S)- 2-(3-{5- [(4R)- 4-metil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}- 5-{[5-(metilsulfonil) pirazin-2-il]oxi} fenoxi)propan-1-ol,

(2S)- 2-(3-{5- [(4R)- 4-etil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-([5-(metilsulfonil) pirazin-2-il]oxi} fenoxi)propan-1-ol,

(2S)- 2-(3-{5- [(4R,5S)- 4,5-dimetil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-([5- (metilsulfonil) pirazin-2-il]oxi} fenoxi)propan-1-ol,

{(4R,5S)-2-[5-(3- {[(2S)-2-metoxipropan-2-iloxi}-5-{[5-(metilsulfonil) pirazin-2-il]oxi} fenil)-1H-pirrol- 2-il]-5-metil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol- 4-il} metanol,

(1S)-1- {(4S)-2-[5-(3- {[(2S)-1-metoxipropan-2 –iloxi}-5-{[5-(metilsulfonil) pirazin-2- il]oxi} fenil)-1H-pirrol-2-il]- 4,5-dihidro -1,3-oxazol- 4-il} etanol, o

(1R)-1- {(4S)-2-[5-(3- {[(2S)-1-metoxipropan-2 –iloxi}-5-{[5-(metilsulfonil) pirazin-2- il]oxi} fenil)-1H-pirrol-2-il]- 4,5-dihidro -1,3-oxazol- 4-il} etanol.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto representado por la fórmula general (I) es:

(2S)- 2-{3-[5-(4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi] fenoxi)propan-1-ol,

(2S)- 2-(3-{5- [(5S)-5-metil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi] fenoxi)propan-1-ol,

(2S)- 2-(3-{5- [(5S)-5-metil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil) piridin-3-il]oxi} fenoxi) propan-1-ol,

{(5R)-2-[5-(3- [(1S)-2-metoxi-1 -metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil) piridin-3-il]oxi} fenil)-1H-pirrol- 2-il]- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-5-il} metanol,

(2S)- 2-(3-{5- [(4R)- 4-metil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil) piridin-3-il]oxi} fenoxi) propan-1-ol,

(2S)- 2-(3-{5- [(4R)- 4-etil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil) piridin-3-il]oxi} fenoxi) propan-1-ol,

{(4R)-2-[5-(3- [(1S)-2-metoxi-1 -metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil) piridin-3-il]oxi)fenil) -1H-pirrol- 2-il]- 4,5-dihidro -1,3-oxazol- 4-il} metanol,

(2S)- 2-(3-{5- [(4R,5S)- 4,5-dimetil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6- (metilsulfonil) piridin-3-il]oxi} fenoxi) propan-1-ol,

{(4R,5R)-2-[5-(3- [(1S)-2-metoxi-1 -metiletoxi]-5- {[6-(metilsulfonil) piridin-3-il]oxi} fenil)- 1H-pirrol-2-il]- 4-metil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-5-il} metanol,

{(4R,5S)-2-[5-(3- [(1S)-2-metoxi-1 -metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil) piridin-3-il]oxi} fenil)- 1H-pirrol-2-il]-5-metil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol- 4-il} metanol,

(1S)-1 -{(4S)-2-[5-(3- [(1S)-2-metoxi-1 -metiletoxi]- 5-{[6-(metilsulfonil) piridin-3- il]oxi} fenil)-1H-pirrol-2-il]- 4,5-dihidro -1,3-oxazol- 4-il} etanol,

(1R)-1-{(4S)-2-[5-(3- [(1S)-2-metoxi-1 -metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil) piridin-3- il]oxi} fenil)-1H-pirrol-2-il]- 4,5-dihidro -1,3-oxazol- 4-il} etanol,

(2S)- 2-(3-{5- [(5S)- 5-metil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}- 5-{[5-(metilsulfonil) pirazin-2-il]oxi} fenoxi)propan-1-ol,

{(5R)-2-[5-(3- [(1S)-2-metoxi-1 -metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil) pirazin-2-il]oxi} fenil)- 1H-pirrol-2-il]- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-5-il}metanol,

(2S)- 2-(3-{5- [(4R)- 4-metil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}- 5-{[5-(metilsulfonil) pirazin-2-il]oxi} fenoxi)propan-1-ol,

(2S)- 2-(3-{5- [(4R)- 4-etil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-([5-(metilsulfonil) pirazin-2-il]oxi} fenoxi)propan-1-ol,

(2S)- 2-(3-{5- [(4R,5S)- 4,5-dimetil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-([5- (metilsulfonil) pirazin-2-il]oxi} fenoxi)propan-1-ol,

{(4R,5S)-2-[5-(3- {[(2S)-2-metoxipropan-2-iloxi}-5-{[5-(metilsulfonil) pirazin-2-il]oxi} fenil)-1H-pirrol- 2-il]-5-metil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol- 4-il} metanol,

(1S)-1- {(4S)-2-[5-(3- {[(2S)-1-metoxipropan-2 –iloxi}-5-{[5-(metilsulfonil) pirazin-2- il]oxi} fenil)-1H-pirrol-2-il]- 4,5-dihidro -1,3-oxazol- 4-il} etanol, o (1R)-1- {(4S)-2-[5-(3- {[(2S)-1-metoxipropan-2 –iloxi}-5-{[5-(metilsulfonil) pirazin-2- il]oxi} fenil)-1H-pirrol-2-il]- 4,5-dihidro -1,3-oxazol- 4-il} etanol.

17. (2S)- 2-(3-{5- [(5S)-5-Metil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil) piridin-3-il]oxi} fenoxi) propan-1-ol o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

18. {(5R)-2-[5-(3- [(1S)-2-Metoxi-1 -metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil) piridin-3-il]oxi} fenil)-1H-pirrol-2-il]- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-5-il} metanol o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

19. (2S)- 2-(3-{5- [(4R)- 4-Metil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil) piridin-3-il]oxi} fenoxi) propan-1-ol o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

20. {(4R)-2-[5-(3- [(1S)-2-Metoxi-1 -metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil) piridin-3-il]oxi} fenil)-1H-pirrol-2-il]- 4,5-dihidro -1,3-oxazol- 4-il} metanol o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

21. (1S)-1-{(4S)-2-[5-(3- [(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil) piridin-3- il]oxi} fenil)-1H-pirrol-2-il]- 4,5-dihidro -1,3-oxazol- 4-il}etanol o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

22. (1R)-1-{(4S)-2-[5-(3- [(1S)-2-Metoxi-1 -metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil) piridin-3- il]oxi} fenil)-1H-pirrol-2-il]- 4,5-dihidro -1,3-oxazol- 4-il} etanol o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

23. (2S)- 2-(3-{5- [(5S)-5-Metil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil) pirazin-2-il]oxi} fenoxi) propan-1-ol o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

24. (2S)- 2-(3-{5- [(4R)- 4-Metil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}- 5-{[5-(metilsulfonil) pirazin-2-il]oxi} fenoxi) propan-1-ol o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

25. (2S)- 2-(3-{5- [(5S)-5-Metil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il)-5-{[6-(metilsulfonil)piridazin-3-il]oxi} fenoxi) propan-1-ol o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

26. (2S)- 2-(3-{5- [(5S)-5-Metil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}- 5-{[6-(metilsulfonil) piridin-3-il]oxi} fenoxi)propan-1-ol.

27. {(5R)-2-[5-(3- [(1S)-2-Metoxi-1 -metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil) piridin-3-il]oxi} fenil)-1H-pirrol- 2-il]- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-5-il} metanol,

28. (2S)- 2-(3-{5- [(4R)- 4-Metil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}- 5-{[6-(metilsulfonil) piridin-3-il]oxi} fenoxi)propan-1-ol,

29. {(4R)-2-[5-(3- [(1S)-2-Metoxi-1 -metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil) piridin-3-il]oxi} fenil)-1H-pirrol-2-il]- 4,5-dihidro -1,3-oxazol- 4-il} metanol.

30. (1S)-1-{(4S)-2-[5-(3- [(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil) piridin-3- il]oxi} fenil)-1H-pirrol-2-il]- 4,5-dihidro -1,3-oxazol- 4-il} etanol.

31. (1R)-1-{(4S)-2-[5-(3- [(1S)-2-Metoxi-1 -metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil) piridin-3- il]oxi} fenil)-1H-pirrol-2-il]- 4,5-dihidro -1,3-oxazol- 4-il} etanol.

32. (2S)- 2-(3-{5- [(5S)-5-Metil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil) pirazin-2-il]oxi} fenoxi) propan-1-ol.

33. (2S)- 2-(3-{5- [(4R)- 4-Metil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}- 5-{[5-(metilsulfonil) pirazin-2-il]oxi} fenoxi) propan-1-ol.

34. (2S)- 2-(3-{5- [(5S)-5-Metil- 4,5-dihidro -1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il)-5-{[6-(metilsulfonil)piridazin-3-il]oxi} fenoxi) propan-1-ol.

35. Una composición farmacéutica que contiene como un ingrediente activo de la misma un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 000092

Bogotá D.C., Enero 02 de 2012 - 11:36:31

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427470842	02/01/2012	17.045.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr UNDITARIO	Vr CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACION EN N CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODOFICA	120.000.00	120.000.00
				$120.000.00

SON: *CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE*

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-109309- -00004-0000

Fecha: 2012-01-04 16:22:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 511

Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 513

COLO: 15869- 841-022-8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 117657

Bogotá D.C., Diciembre 05 de 2011 - 07:29:31

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411754512	02/12/2011	57.421.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	1609 S.DISTINTIVOS PRORROGA DE TERMINOS O PLAZO ADICIONAL	87.000.00	87.000.00
				$87.000.00

SON: **OCHENTA Y SIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-109309- -00004-0000

Fecha: 2012-01-04 16:22:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 511

Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 513

COLO : 15869 - 841 - 022 - 8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 125048

Bogotá D.C., Diciembre 23 de 2011 - 14:04:17

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427470901	23/12/2011	12.939.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				$1.000.00

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-109309- -00004-0000

Fecha: 2012-01-04 16:22:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 511

Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 513

0010 15869- 841- 022-8.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 125050

Bogotá D.C., Diciembre 23 de 2011 - 14:04:17

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427470901	23/12/2011	12.939.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr UNDITARIO	Vr CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				$1.000.00

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-***-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-109309- -00004-0000

Fecha: 2012-01-04 16:22:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 511

Act. 329 CTOINFORMACION Folios 513

COLO:15869-841-022-8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 125051

Bogotá D.C., Diciembre 23 de 2011 - 14:04:17

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427470901	23/12/2011	12.939.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				$1.000.00

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-109309- -00004-0000

Fecha: 2012-01-04 16:22:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 511

Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 513

C020: 15869- 841-022-8