

Industria y
SUPERINTE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-082377- -00000-0000

Fecha: 2013-04-04 17:18:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 253

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-140654- -00008-0000

Fecha: 2013-04-04 17:18:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 253

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____
COMPUESTOS DE ANILLO FUSIONADOS Y USO DE LOS
MISMOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

DOMICILIO _____
OSAKA, JAPÓN

74. APODERADO _____
LUZ CLEMENCA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-082377- -00000-0000

Fecha: 2013-04-04 17:18:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 253

DIRECCIÓN DE NUEVA
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión

☒ División

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-140654- -00008-0000

Fecha: 2013-04-04 17:18:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 253

2. Datos del solicitante

Persona Natural

☐

Persona Jurídica

☒

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro: Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Japón	1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045, Japón.	Osaka
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre
De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación
C.C. 35.456.344

Tarjeta profesional
T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio	Ciudad	
Carrera 4ª No. 72 -35	Bogotá	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

2

4. Datos del trámite

CONVERSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

DIVISION

Expediente : 10.140.654
De: _____
A: _____

FUSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

5. Comprobante de Pago No 13-0030581 Fecha: 2013/04/03
Comprobante de Pago No 13-0031470 Fecha 2013/04/04

6. Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$450.000

☒ Comprobante de pago por 14 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$ 420.000

☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☒ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma

Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

MAHAIHAINCAIID-AF239046WPC14656



NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 10.140.654 .La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No.21367 notificado por fijación en lista del 27 de noviembre de 2012. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es y la prioridad que allí se reivindica el 10 de abril de 2008

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 10.140.654

10
9

COMPUESTOS DE ANILLO FUSIONADOS Y USO DE LOS MISMOS

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a un compuesto de anillo fusionado que tiene una acción de activación de glucocinasa y es útil como un agente terapéutico para diabetes y similares.

Antecedentes de la Invención

La glucocinasa (algunas veces se abreviará como GK en la presente especificación) (EC2.7.1.1) es uno de los cuatro tipos de hexocinasas encontradas en mamíferos, y también es denominada hexocinasa IV. GK es una enzima que cataliza la conversión de glucosa a glucosa-6-fosfato, lo cual es el primer paso de la glucólisis. GK está presente principalmente en la célula β pancreática y el hígado, y actúa en la célula β pancreática como un sensor de concentración de glucosa extracelular que define la secreción de insulina estimulada por glucosa. En el hígado, la reacción de enzimas de GK se convierte en un factor que determina el rango y regula la síntesis de glucógeno y glucólisis. Las tres hexocinasas (I, II, III), además de GK, alcanzan la actividad enzimática máxima en una concentración de glucosa de 1 mM o menor. En contraste, GK muestra baja afinidad para glucosa y tiene un valor K_m de 8 a 15 mM que está cercano a un nivel de glucosa sanguíneo fisiológico. Por consiguiente, ocurre la promoción transmitida por GK- del metabolismo de glucosa intracelular, que corresponde a los cambios de glucosa sanguínea de glucosa en sangre normal (5 mM) a hiperglicemia postprandial (10 a 15 mM).

La hipótesis propuesta por Matschinsky y asociados en 1984 en el año de 1984, de que GK actúa como un sensor de glucosa en la célula β pancreática y hepatocitos, ha sido demostrada por el análisis de ratones transgénicos de glucocinasa en años recientes (ver las publicaciones de J. Biol. Chem., 1995, vol. 270, páginas 30253 a 30256; J. Biol. Chem., 1997, vol. 272, páginas 22564 a 22569; J. Biol. Chem., 1997, vol. 272, páginas 22570 a 22575; NIPPON RINSHO, 2002, vol. 60, páginas 523 a 534; y Cell, 1995, vol. 83, páginas 69 a 78). Esto es, los ratones con deficiencia de GK heterocigosa mostraron una condición hiperglucémica, y además, una respuesta de secreción de insulina estimulada por glucosa desordenada. Los ratones con deficiencia de GK homocigosa, mueren en breve después del nacimiento con

19
5

manifestaciones de hiperglucemia marcada y azúcar en la orina. Por otra parte, los ratones que sobreexpresaron GK (hetero tipo) mostraron nivel de glucosa sanguínea disminuido, rango de despeje de glucosa en sangre incrementado, contenido de glucógeno en hígado incrementado y similares. A partir de estos descubrimientos, se ha aclarado que GK desempeña un papel importante en la homeostasis de glucosa sistémica. En otras palabras, la actividad de GK disminuida origina la falla de secreción de insulina y disminuye el metabolismo de glucosa del hígado, lo cual desarrolla tolerancia dañada a la glucosa y diabetes. De manera inversa, la activación de GK o actividad GK incrementada debido a la sobreexpresión origina secreción de insulina promovida y metabolismo de glucosa en hígado promovida, lo cual a su vez, incrementa el uso sistémico de glucosa para mejorar la tolerancia a glucosa.

Además, se ha aclarado a partir del análisis de un reporte en cuanto a la anomalía del gen GK principalmente la familia de MODY2 (Diabetes de desencadenamiento en la madurez de los jóvenes) que GK también actúa como un sensor de glucosa en humanos, y desempeña un papel importante en la homeostasis de glucosa (ver la Publicación de Nature, 1992, vol. 356, páginas 721 a 722). En la anomalía del gen GK, debido a la afinidad disminuida de GK para glucosa (valor Km incrementado) y Vmax disminuido, el valor de umbral de glucosa en la sangre de la secreción de insulina incrementa y disminuye la capacidad de secreción de insulina. En el hígado, debido a la actividad GK disminuida, se observan captación de glucosa disminuida, gluconeogénesis promovida, síntesis de glucógeno y resistencia a insulina en el hígado disminuidas. Por otra parte, también se ha descubierto una familia con una mutación que incrementa la actividad de GK. En dicha familia, se observa hipoglucemia en ayuno asociada con concentración incrementada de insulina en plasma (ver la Publicación de England Journal Medicine, 1998, vol. 338, páginas 226 a 230).

Tal como se menciona anteriormente, GK actúa como un sensor de glucosa en mamíferos incluyendo humanos, y desempeña un papel importante en la regulación de glucosa sanguínea. Por otra parte, se considera que el control de glucosa en la sangre utilizando el sistema de sensor de glucosa de GK, abre una nueva forma para tratar diabetes en muchos pacientes de diabetes tipo 2. Particularmente, ya que una sustancia de activación GK muestre acción de secretagogo de insulina en célula β pancreática y promoción de captación de glucosa y

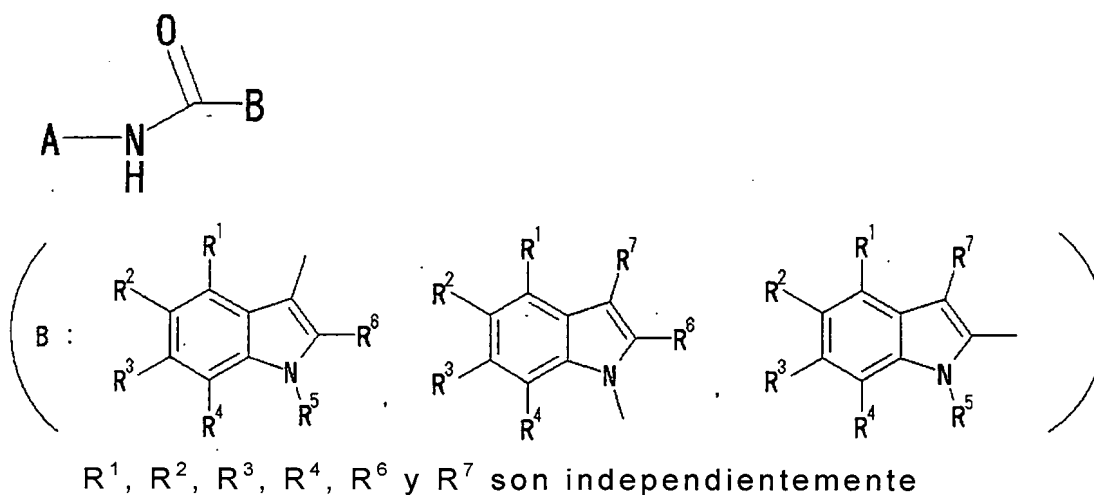
acción de supresión de liberación de glucosa en el hígado, sería útil como un fármaco profiláctico o terapéutico para diabetes tipo 2.

En años recientes, se ha aclarado que la glucocinasa tipo célula β pancreática se expresa localmente en el centro de alimentación (Hipotálamo Ventromedial: VHM) de cerebro de rata. Un subconjunto de células nerviosas presentes en VHM es denominado neuronas de respuesta a glucosa, y desempeña un papel importante en el control de peso corporal. A partir de los experimentos electrofisiológicos, la neurona se activa en respuesta a los cambios fisiológicos en la concentración de glucosa (5 a 20 mM). Sin embargo, ya que el sistema de sensor de concentración de glucosa de VHM se asume que tiene un mecanismo transmitido por glucocinasa como en el caso de secreción de insulina en la célula β pancreática, a diferencia de la célula B pancreática y el hígado, un agente farmacéutico con la capacidad de activar la glucocinasa de VHM tiene la posibilidad de proporcionar, no únicamente un efecto correctivo de glucosa sanguínea, sino también la mejoría de obesidad.

Tal como se menciona anteriormente, un agente farmacéutico con la capacidad de activar GK, es útil como un fármaco profiláctico o terapéutico para diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad y similares.

Como el compuesto de indol, se ha reportado el siguiente compuesto.

(1) Se ha reportado que un compuesto representado por la fórmula:

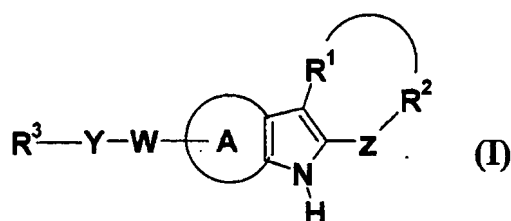


un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, nitro, -CN, -OH, -COOH, -CF₃, -NR¹⁰R¹¹ en donde R¹⁰ y R¹¹ son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo C₁₋₆ alquilo, -CO-C₁₋₆ alquilo, carboxi-C₁₋₆ alquilo, -C-C₁₋₆ alquil-COOH, -SO₂CH₃, un grupo arilo y similares, un grupo C₁₋₆ alquilo, un grupo C₃₋₈ cicloalquilo, un grupo heteroarilo y similares;

R⁵ es un grupo C₁₋₆ alquilo y similares; y

A es opcionalmente tiazolilo sustituido y similares, es un activador de glucocinasa el cual es útil para tratamiento de diabetes y similares (WO 2005/049019 (PTL 1)).

(2) Se ha reportado que un compuesto representado por la fórmula:



en donde

el anillo A es un anillo de 6 miembros opcionalmente sustituido, W es O, S(O)_m en donde m es 0, 1 ó 2, CR⁵R⁶ en donde R⁵ y R⁶ son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo C₁₋₆ alquilo, o NR⁷ en donde R⁷ es un átomo de hidrógeno o R^{3'}-Y'- en donde R^{3'} es un grupo de hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo mercapto generalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, y Y' es un enlace, CO, S(O)_q en donde q es 0, 1 ó 2 o CR^{8'}R^{9'}, en donde R^{8'} y R^{9'} son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo C₁₋₆ alquilo, Y es un enlace, CO, S(O)_p en donde p es 0, 1 ó 2, o CR⁸R⁹ en donde R⁸ y R⁹ son independientemente un átomo de hidrógeno o a C₁₋₆ alquilo,

R³ es un grupo de hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo mercapto opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, Z es un enlace, CO, O, S(O)_n en donde n es 0 1 ó 2, o NR¹⁰ en donde R¹⁰ es un átomo de hidrógeno o un grupo C₁₋₆ alquilo,

R¹ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo

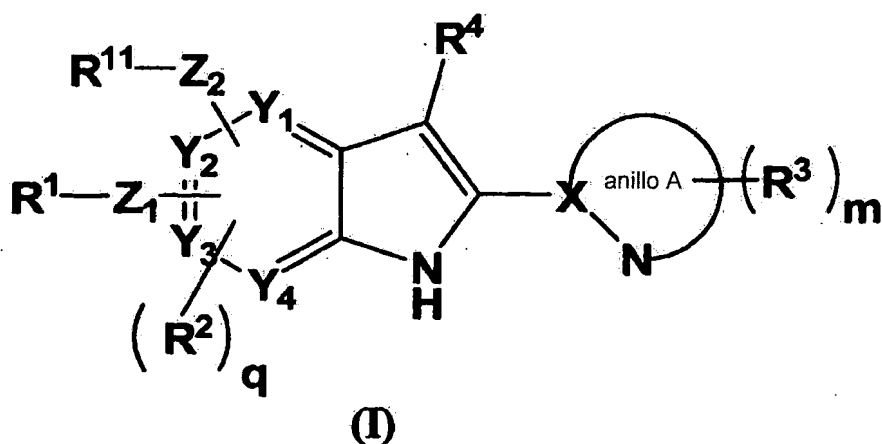
opcionalmente sustituido o un grupo mercapto opcionalmente sustituido,

R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo mercapto opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o

R^1 y R^2 se enlazan entre sí para formar un anillo opcionalmente sustituido,

es un activador de glucocinasa (WO 2006/112549 (PTL 2)).

(3) Se ha reportado que un compuesto representado por la fórmula:



es un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^{11} es un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico alifático de 5 a 7 miembros, o un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros;

R^2 es formilo, OH, un grupo C_{1-6} alquilo, $-CH_{3-a}F_a$, $-OCH_{3-a}F_a$ en donde a es de 1 a 3, amino, ciano, un átomo de halógeno o $-(CH_2)_{1-4}-OH$;

R^3 es un grupo C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_{1-6}-OH$, $-C(O)-OC_{1-6}$ alquilo, $-(CH_2)_{1-6}-OC_{1-6}$ alquilo, $-(CH_2)_{1-6}-NH_2$, ciano, $-C(O)-C_{1-6}$ alquilo, un átomo de halógeno, un grupo C_{2-6} alquenilo, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-COOH$ o OH;

R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo;

Y es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

Z_1 es $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ o $S(O)_2-$;

Z_2 es $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $S(O)_2-$ o $-CH_2-$ el cual es opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo C_{1-6} alquilo y similar, o un enlace simple;

23

9

al menos dos de Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 son independientemente átomos de carbono, y los otros son átomos de carbono o un átomo de nitrógeno; el anillo A es un grupo heteroarilo;

X es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

m es 0 a 2; y

q es 0 a 2, es un activador de glucocinasa, el cual es útil para el tratamiento de diabetes, obesidad y similares (WO 2007/037534 (PTL 3)).

Sin embargo, ninguno de los artículos mencionados anteriormente describe la siguiente fórmula (I).

Lista de Menciones

Literatura de Patentes

PTL 1: WO 2005/049019

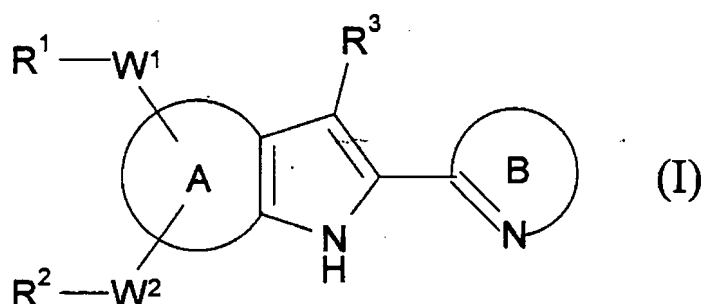
PTL 2: WO 2006/112549

PTL 3: WO 2007/037534

Breve Descripción de la Invención

El propósito de la presente invención es proporcionar un activador de glucocinasa el cual es útil como un agente farmacéutico, tal como agentes para la profilaxis o tratamiento de diabetes, obesidad y similares.

Los inventores de la presente invención han llevado a cabo estudios intensos y han descubierto que un compuesto representado por la fórmula (I):



en donde

el anillo A es un anillo de 6 miembros opcionalmente sustituido en forma adicional;

el anillo B es un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros;

W^1 y W^2 son independientemente O, S, SO, SO_2 o NR^4 , en donde R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo;

24
12

R^1 es un grupo metilo sustituido, un grupo C_{2-6} alquilo opcionalmente sustituido, un grupo C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo C_{6-14} arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

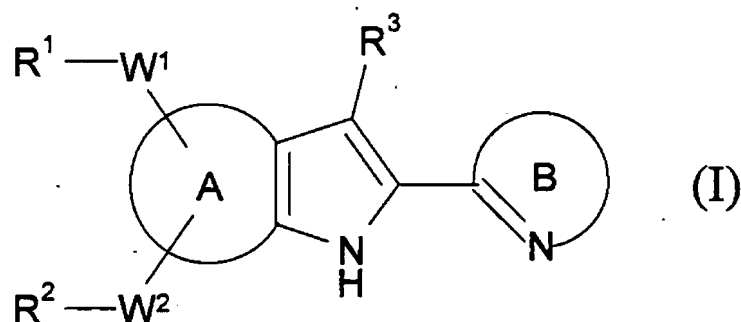
R^2 es un grupo sustituido C_{1-6} alquilo opcionalmente o un grupo C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido; y

R^3 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, siempre que se excluya N-metil-4-[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio]-2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indol-7-amina,

o una sal del mismo [en lo sucesivo será abreviado como el compuesto (I)] tiene inesperadamente una acción de activación de glucocinasa superior, así como propiedades superiores como un producto farmacéutico, tal como estabilidad y similares, y puede ser un agente farmacéutico seguro y útil, lo cual da como resultado el término de la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a

[1] un compuesto representado por la fórmula (I):



en donde

el anillo A es un anillo de 6 miembros sustituido opcionalmente en forma adicional;

el anillo B es un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

W^1 y W^2 son independientemente O, S, SO, SO_2 o NR^4 en donde R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo;

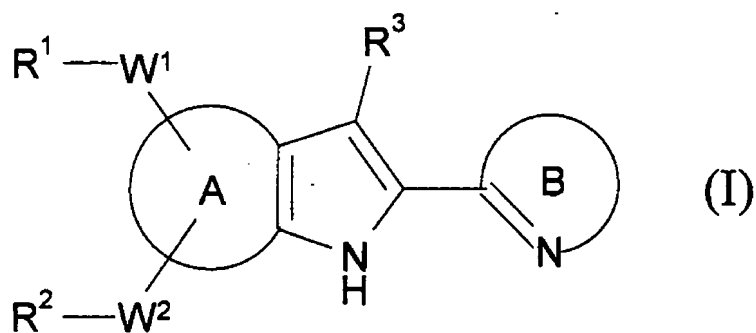
R^1 es un grupo metilo sustituido, un grupo C_{2-6} alquilo opcionalmente sustituido, un grupo C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo C_{6-14} arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R^2 es un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido o un grupo C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido; y

R^3 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, siempre que se excluya N-metil-4-[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio]-2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indol-7-amina,

o una sal del mismo;

[2] un compuesto representado por la fórmula (I)



en donde el anillo A es un anillo de 6 miembros opcionalmente sustituido en forma adicional; el anillo B es un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

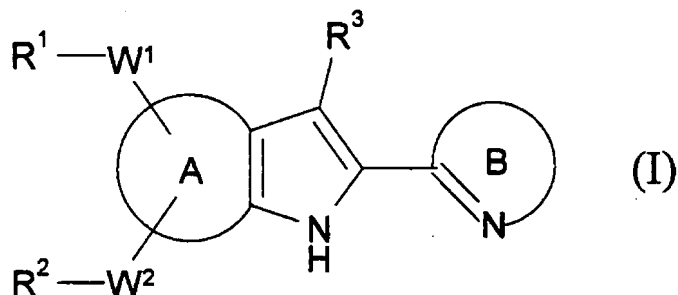
W^1 y W^2 son independientemente O, S, SO, SO_2 o NR^4 en donde R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo;

R^1 es un grupo C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo C_{6-14} arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R^2 es un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido o un grupo C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido; y

R^3 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, siempre que se excluya N-metil-4-[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio]-2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indol-7-amina, o una sal del mismo;

[3] un compuesto



en donde el anillo A es un anillo de 6 miembros opcionalmente sustituido en forma adicional;

el anillo B es un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros;

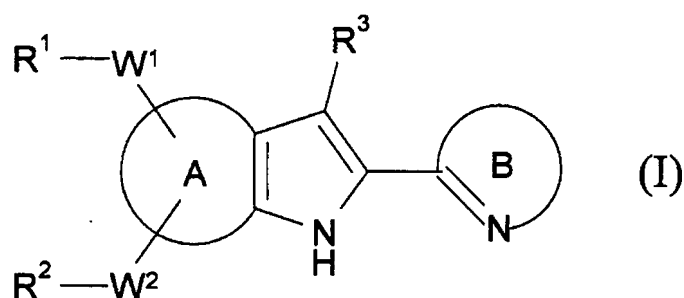
W^1 y W^2 son independientemente O, S, SO, SO_2 o NR^4 en donde R^4 es un grupo C_{1-6} alquilo;

R^1 es un grupo C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo C_{6-14} arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R^2 es un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido o un grupo C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido; y

R^3 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, o una sal del mismo;

[4] un compuesto representado por la fórmula (I):



en donde

el anillo A es un anillo de 6 miembros opcionalmente sustituido en forma adicional; el anillo B es un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

W^1 y W^2 son independientemente O, S, SO o SO_2 ;

R^1 es un grupo C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo C_{6-14} arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R^2 es un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido o un grupo C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido;

y R^3 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, una sal del mismo;

[5] el compuesto del inciso [1] antes mencionado, en donde el anillo A es benceno;

[6] el compuesto del inciso [1] antes mencionado, en donde el anillo B es un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 miembros opcionalmente sustituido;

[7] el compuesto del inciso [1] antes mencionado, en donde W^1 y W^2 ambos son O;

[8] el compuesto del inciso [1] antes mencionado, en donde R^1 es un grupo C_{6-14} arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

[9] el compuesto del inciso [1] antes mencionado, en donde R^2 es un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido;

[10] el compuesto del inciso [1] antes mencionado, en donde R^3 es un átomo de hidrógeno;

[11] el compuesto del inciso [1] antes mencionado, en donde el anillo A es benceno,

el anillo B es un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 miembros opcionalmente sustituido,

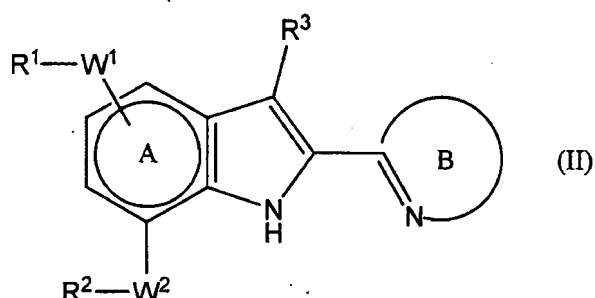
W^1 y W^2 ambos son O,

R^1 es un grupo C_{6-14} arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido,

R^2 es un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, y

R^3 es un átomo de hidrógeno;

[12] un compuesto representado por la fórmula (II):



en donde

el anillo A es un anillo de 6 miembros opcionalmente sustituido en forma adicional;

el anillo B es un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

W¹ y W² son independientemente O, S, SO o SO₂;

R¹ es un grupo C₃₋₁₀ cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo C₆₋₁₄ arilo grupo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R² es un grupo C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido o un grupo C₃₋₁₀ cicloalquilo opcionalmente sustituido; y

R³ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

o una sal del mismo [en lo sucesivo será abreviado como el compuesto (II)];

[13] 2-[2-(7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N-metilacetamida o una sal del mismo;

[14] 2-(2-{7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)etanol o una sal del mismo;

[15] 2-metil-1-{2-[7-(1-metiletoxi)-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}propan-2-ol o una sal del mismo;

[16] N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-[2-(7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetamida o una sal del mismo;

[17] 2-[2-(7-etoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N-metilacetamida o una sal del mismo;

[18] N-[2-hidroxipropil]-2-[2-(7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetamida o una sal del mismo;

[19] un profármaco del compuesto del inciso [I] antes mencionado;

[20] un activador de glucocinasa que comprende el compuesto del inciso [I] antes mencionado o un profármaco del mismo;

[21] un agente farmacéutico que comprende el compuesto del inciso [I] antes mencionado o un profármaco del mismo;

[22] un agente farmacéutico del inciso [21] antes mencionado, en donde el agente es para la profilaxis o tratamiento de diabetes u obesidad.

[23] un método para la profilaxis o tratamiento de diabetes u obesidad en un mamífero, en donde el método comprende administrar el compuesto del inciso [I] antes mencionado o un profármaco del mismo al mamífero;

[24] el uso del compuesto del inciso [I] antes mencionado o un profármaco del mismo para producción de un agente para la profilaxis o tratamiento de diabetes u obesidad; y similares.

Efecto de la Invención

Ya que el compuesto (I) tiene una acción de activación de glucocinasa superior, el compuesto (I) es útil como un agente farmacéutico, tal como agentes para la profilaxis o tratamiento de diabetes, obesidad y similares.

Descripción Detallada de la Invención

A menos que se especifique lo contrario, el término "átomo de halógeno", en la presente especificación significa un átomo de fluoro, átomo de cloro, átomo de bromo o átomo de yodo.

A menos que se especifique lo contrario, el grupo "C₁₋₃ alquilenodioxi" en la presente especificación significa metilenodioxi, etilenodioxi o similares.

A menos que se especifique lo contrario, el "grupo C₁₋₆ alquilo" en la presente especificación significa metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo o similares.

29
13

A menos que se especifique lo contrario, el "grupo C₂₋₆ alquilo" en la presente especificación significa etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo o similares.

A menos que se especifique lo contrario, el "grupo C₁₋₆ alcoxi en la presente especificación significa metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, ter-butoxi o similares.

A menos que se especifique lo contrario, el "grupo C₁₋₆ alcoxi-carbonilo" en la presente especificación significa metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, ter-butoxycarbonilo o similares.

A menos que se especifique lo contrario, el "grupo C₁₋₆ alquil-carbonilo" en la presente especificación significa acetilo, propanoilo, butanoilo, isobutanoilo, pentanoilo, isopentanoilo, hexanoilo o similares.

Cada símbolo en las fórmulas se describe con detalle a continuación.

R¹ es un grupo metilo sustituido, un grupo C₂₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, un grupo C₃₋₁₀ cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo C₆₋₁₄ arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido.

El "grupo C₂₋₆ alquilo" del "grupo C₂₋₆ alquilo opcionalmente sustituido" y "metilo" del "grupo metilo sustituido" para R¹, tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes en posiciones sustituibles.

Los ejemplos del sustituyente incluyen

(1) un grupo C₃₋₁₀ cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclohexilo);

(2) un grupo C₆₋₁₄ arilo (por ejemplo, fenilo, naftilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

(b) un grupo hidroxilo,

(c) un grupo C₁₋₆ alcoxi, y

(d) un átomo de halógeno;

(3) un grupo heterocíclico no aromático (por ejemplo, tienilo, furilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, tiazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, quinolilo, indolilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,

(b) un grupo hidroxilo,

(c) un grupo C_{1-6} alcoxi, y

(d) un átomo de halógeno;

(4) un grupo heterocíclico no aromático (por ejemplo, tetrahydrofurilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, dioxolilo, dioxolanilo, 1,3-dihidro-2-benzofuranilo, tiazolidinilo, tiazolinilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,

(b) un grupo hidroxilo,

(c) un grupo C_{1-6} alcoxi,

(d) un grupo C_{1-6} alquil-carbonilo,

(e) un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo,

(f) un grupo oxo, y

(g) un átomo de halógeno;

(5) un grupo amino opcionalmente mono o di-sustituido por un sustituyente(s) seleccionado de

(a) un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo y un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo),

(b) un grupo C_{1-6} alquil-carbonilo,

(c) un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos C_{6-14} arilo (por ejemplo, fenilo),

(d) un grupo C_{6-14} aril-carbonilo (por ejemplo, benzoilo),

(e) un grupo C_{7-13} aralquil-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo, fenetilcarbonilo),

(f) un grupo carbamoilo opcionalmente mono o di-sustituido por un sustituyente(s) seleccionado de un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{6-14} arilo (por ejemplo, fenilo) y un grupo C_{7-13} aralquilo (por ejemplo, bencilo),

(g) un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, isopropilsulfonilo),

(h) un grupo C_{6-14} arilsulfonilo (por ejemplo, bencensulfonilo, 1-naftalensulfonilo, 2-naftalensulfonilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos C_{1-6} alquilo,

(i) un grupo C_{7-13} aralquilsulfonilo (por ejemplo, bencilsulfonilo)

(j) un grupo C_{3-10} cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo y un grupo C_{1-6} alquilo,

(k) un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, triazolilo),

y

(l) un grupo heterocíclico no aromático (por ejemplo, tetrahidrotiopirano, 1-oxidotetrahidrotiopirano, 1,1-dioxidotetrahidrotiopirano);

(6) un grupo amidino;

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

(8) un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno;

(9) un grupo heterociclil-carbonilo aromático (por ejemplo, tienilcarbonilo, indolilcarbonilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos amino [los grupos amino son cada uno opcionalmente mono o di-sustituidos por un sustituyente(s) seleccionado de un grupo C_{1-6} alquilo y un grupo heterociclil-sulfonilo aromático (por ejemplo, tienilsulfonilo)];

(10) un grupo heterociclil-carbonilo no aromático (por ejemplo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, tiomorfolinilcarbonilo, 1-oxidotiomorfolinilcarbonilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, azetidilcarbonilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo hidroxilo,

(b) un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos hidroxilo,

(c) un átomo de halógeno,

(d) un grupo carboxi,

(e) un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo,

(f) un grupo amino, y (g) un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo;

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

(12) un grupo carbamoilo opcionalmente mono o di-sustituido por un sustituyente(s) seleccionado de

(a) un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo, un grupo C_{1-6} alcoxi, un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo) y un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, furilo),

(b) un grupo C_{6-14} arilo (por ejemplo, fenilo),

(c) un grupo C_{7-13} aralquilo (por ejemplo, bencilo),

(d) un grupo C_{1-6} alcoxi,

(e) un grupo C_{3-10} cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo),

- (f) un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo),
(g) un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, triazolilo, tetrazolilo), y
(h) un grupo heterocíclico no aromático (por ejemplo, tetrahidropiraniilo);
(13) un grupo tiocarbamoilo opcionalmente mono- o di-sustituido por un grupo(s) C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno;
(14) un grupo sulfamoilo opcionalmente mono- o di-sustituido por un grupo(s) C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno;
(15) un grupo carboxi;
(16) un grupo hidroxilo;
(17) un grupo C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
(a) un átomo de halógeno,
(b) un grupo carboxi,
(c) un grupo C_{1-6} alcoxi, y
(d) un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo;
(18) un grupo C_{2-6} alquenilo (por ejemplo, etenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno;
(19) un grupo C_{3-10} cicloalcoxi (por ejemplo, ciclohexilo);
(20) un grupo C_{7-13} aralquilo (por ejemplo, bencilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno;
(21) un grupo C_{6-14} arilo (por ejemplo, fenilo, naftilo);
(22) un grupo C_{1-6} alquil-carbonilo (por ejemplo, acetilo, ter-butilcarbonilo);
(23) un grupo mercapto;
(24) un grupo C_{1-6} alquiltio (por ejemplo, metiltio, etiltio) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
(a) un átomo de halógeno,
(b) un grupo C_{6-14} arilo, y
(c) un grupo carboxi;
(25) un grupo C_{6-14} ariltio (por ejemplo, feniltio, naftiltio);
(26) un grupo heterociclil-tio aromático (por ejemplo, tetrazoliltio) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos C_{1-6} alquilo;
(27) un grupo sulfo;
(28) un grupo ciano;
(29) un grupo azido;
(30) un grupo nitro;
(31) un grupo nitroso;
(32) un átomo de halógeno;
(33) un grupo C_{1-6} alquilsulfinilo (por ejemplo, metilsulfinilo);

(34) un grupo C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquiloxi (por ejemplo, ciclopropilmetiloxi);

(35) un grupo C_{1-3} alquilendioxi;

(36) un grupo heterociclicil-carboniltio aromático (por ejemplo, indolilcarboniltio) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos amino [los grupos amino son cada uno opcionalmente mono- o disustituídos por un sustituyente(s) seleccionado de un grupo C_{1-6} alquilo y un grupo heterociclicil-sulfonilo aromático (por ejemplo, tienilsulfonilo)];

(37) un grupo formilo;

(38) un grupo heterociclicil-oxi aromático (por ejemplo, pirimidiloxi, piraziniloxi);

(39) un grupo C_{1-6} alquilsulfoniloxi (por ejemplo, metilsulfoniloxi);

(40) un grupo C_{2-6} alquenil-carbonilo (por ejemplo, vinilcarbonilo);

(41) un grupo heterociclicil-carboniloxi no aromático (por ejemplo, morfolinilcarboniloxi) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos C_{1-6} alquilo;

(42) un grupo di-ter-butilfenilsililoxi; y similares. Cuando se utilizan dos o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes.

Los ejemplos de "grupo C_{3-10} cicloalquilo" del "grupo C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido" para R^1 , incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.

El grupo C_{3-10} cicloalquilo antes mencionado, se condensa opcionalmente con un anillo de benceno para formar un grupo de anillo fusionado. Los ejemplos del grupo de anillo fusionado incluyen indanilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, fluorenilo y similares. Además, el grupo C_{3-10} cicloalquilo antes mencionado comprende un grupo de hidrocarburo reticulado tal como biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[3.2.2]nonilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[4.2.1]nonilo, biciclo[4.3.1]decilo, adamantilo, norbornanilo y similares.

El "grupo C_{3-10} cicloalquilo" del "grupo C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido" para R^1 , tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes en posiciones sustituibles.

Los ejemplos del sustituyente incluyen

(1) los grupos ejemplificados como los sustituyentes en donde el "grupo C₂₋₆ alquilo" del "grupo C₂₋₆ alquilo opcionalmente sustituido" para R¹ tiene opcionalmente;

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

(a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo carboxi,

(c) un grupo hidroxí,

(d) un grupo C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo carboxi y un grupo C₁₋₆ alcoxi-carbonilo,

(e) un grupo C₁₋₆ alquil-carbonilo,

(f) un grupo C₁₋₆ alcoxi-carbonilo,

(g) un grupo C₁₋₆ alquil-carboniloxi (por ejemplo, acetiloxi, ter-butilcarboniloxi),

(h) un grupo carbamoilo opcionalmente mono o di-sustituido por un sustituyente(s) seleccionado de

(i) un grupo C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo carboxi, un grupo hidroxí, un grupo C₁₋₆ alcoxi, un grupo C₁₋₆ alcoxi-carbonilo, un grupo amino y un grupo C₁₋₆ alquilsulfonilo,

(ii) un grupo C₃₋₁₀ cicloalquilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo C₁₋₆ alquilo, un grupo carboxi, un grupo hidroxí, un grupo C₁₋₆ alcoxi-carbonilo, un grupo amino y un grupo C₁₋₆ alquilsulfonilo,

(iii) un grupo C₁₋₆ alquilsulfonilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo C₁₋₆ alquilo, un grupo carboxi, un grupo hidroxí, un grupo C₁₋₆ alcoxi-carbonilo y un grupo amino, y

(iv) un grupo amino opcionalmente mono o di-sustituido por un sustituyente(s) seleccionado de un grupo C₁₋₆ alquilo, un grupo carboxi, un grupo hidroxí, un grupo C₁₋₆ alcoxi-carbonilo y un grupo C₁₋₆ alquilsulfonilo,

(i) un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, tienilo, tetrazolilo, imidazolilo, furilo, piridilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos C₁₋₆ alquilo,

(j) un grupo heterocíclico no aromático (por ejemplo, tetrahidrofuranilo, piperidino, piperazinilo, morfolinilo, dihidrooxadiazolilo, hexahidropirazinooxazinilo (por ejemplo, hexahidropirazin[2,1-c][1,4]oxazinilo), tiomorfolinilo, 1-oxidotiomorfolinilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo C₁₋₆ alquil-carbonilo y un grupo oxo,

(k) un grupo amino opcionalmente mono o di-sustituido por un sustituyente(s) seleccionado de

(i) un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo heterocíclico no aromático (por ejemplo, morfolinilo), un grupo C_{1-6} alcoxi y un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo, y

(ii) un grupo C_{3-10} cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclohexilo),

(l) un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos carboxi,

(m) un grupo C_{1-6} alquiltio opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo carboxi, un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo, un grupo hidroxilo y un grupo carbamoilo, (n) un grupo fosfono opcionalmente mono- o di-sustituido por un grupo(s) C_{1-6} alquilo,

(o) un grupo heterociclil-carbonilo no aromático (por ejemplo, morfolinilcarbonilo),

(p) un grupo heterociclil-carbonilo aromático (por ejemplo, tienilcarbonilo, indolilcarbonilo);

(q) un grupo ciano, y

(r) un grupo C_{6-14} ariloxi opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo carboxi y un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo;

(3) un grupo C_{2-6} alquenilo (por ejemplo, etenilo, 1-propenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo carboxi,

(c) un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo, y

(d) un grupo carbamoilo;

(4) un grupo C_{7-13} aralquilo (por ejemplo, bencilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,

(b) un grupo hidroxilo,

(c) un grupo C_{1-6} alcoxi, y

(d) un átomo de halógeno;

y similares. Cuando se utilizan dos o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes.

Los ejemplos de un "grupo C_{6-14} arilo" del "grupo C_{6-14} arilo opcionalmente sustituido" para R^1 incluyen fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, acenaftilo, bifenililo y similares. De éstos, se prefieren fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo y similares.

El "grupo C_{6-14} arilo" de "grupo C_{6-14} arilo opcionalmente sustituido" para R^1 , tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes en las

posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen los similares al sustituyente el cual tiene opcionalmente el "grupo C₃₋₁₀ cicloalquilo" del "grupo C₃₋₁₀ cicloalquilo opcionalmente sustituido" para R¹. Cuando se utilizan dos o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes.

Los ejemplos del "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" para R¹, incluyen un grupo heterocíclico aromático y un grupo heterocíclico no aromático.

Los ejemplos del grupo heterocíclico aromático incluyen un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 4 a 7 miembros (preferentemente 5 a 6 miembros) que contiene, en la forma de un átomo constituyente de anillo además de átomos de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, átomo de azufre (el átomo de azufre está opcionalmente oxidado) y un átomo de nitrógeno y un grupo heterocíclico aromático fusionado. Los ejemplos del grupo heterocíclico aromático fusionado incluyen un grupo derivado de un anillo fusionado en donde un anillo que corresponde al grupo heterocíclico aromático monocíclico de 4 a 7 miembros y 1 ó 2 anillos seleccionados de un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno (por ejemplo, pirrol, imidazol, pirazol, pirazina, piridina, pirimidina), un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene un átomo de azufre (por ejemplo, tiofeno) y un anillo de benceno son condesados y similares.

Los ejemplos preferidos del grupo heterocíclico aromático incluyen grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos tales como furilo (por ejemplo, 2-furilo, 3-furilo), tienilo (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo), piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo (por ejemplo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo), piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo), pirazinilo (por ejemplo, 2-pirazinilo), pirrolilo (por ejemplo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), imidazolilo (por ejemplo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo), pirazolilo (por ejemplo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), isotiazolilo (por ejemplo, 4-isotiazolilo), oxazolilo (por ejemplo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), isoxazolilo, oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo), triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-

1-ilo, tetrazol-5-ilo), triazinilo (por ejemplo, 1,2,4-triazin-1-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo) y similares;

grupos heterocíclicos fusionados tales como quinolilo (por ejemplo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 6-quinolilo), isoquinolilo (por ejemplo, 3-isoquinolilo), quinazolilo (por ejemplo, 2-quinazolilo, 4-quinazolilo), quinoxalilo (por ejemplo, 2-quinoxalilo, 4-quinoxalilo), benzofurilo (por ejemplo, 2-benzofurilo, 3-benzofurilo), benzotienilo (por ejemplo, 2-benzotienilo, 3-benzotienilo), benzoxazolilo (por ejemplo, 2-benzoxazolilo), bencisoxazolilo (por ejemplo, 7-bencisoxazolilo), benzotiazolilo (por ejemplo, 2-benzotiazolilo), bencimidazolilo (por ejemplo, bencimidazol-1-ilo, bencimidazol-2-ilo, bencimidazol-5-ilo), benzotriazolilo (por ejemplo, 1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilo), indolilo (por ejemplo, indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-5-ilo), indazolilo (por ejemplo, 1H-indazol-3-ilo), pirrolpirazinilo (por ejemplo, 1H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-ilo, 1H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-ilo), imidazopiridinilo (por ejemplo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, 2H-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo), imidazopirazinilo (por ejemplo, 1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ilo), imidazotiazolilo (por ejemplo, imidazo[2,1-b]tiazol-5-il)pirazolpiridinilo (por ejemplo, 1H-pirazol[4,3-c]piridin-3-ilo), pirazoltienilo (por ejemplo, 2H-pirazol[3,4-b]tiofen-2-ilo), pirazoltriazinilo (por ejemplo, pirazol[5,1-c][1,2,4]triazin-3-ilo) y similares;

y similares.

Los ejemplos de un grupo heterocíclico no aromático incluyen un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros (preferentemente 5 ó 6 miembros) que contiene, como un átomo de constitución de anillo además de átomos de carbono, 1 a 4 hetero átomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (el átomo de azufre está opcionalmente oxidado) y un átomo de nitrógeno, y un grupo heterocíclico no aromático fusionado. Los ejemplos de grupo heterocíclico no aromático fusionado incluyendo un grupo derivado de un anillo fusionado, en donde se condensa un anillo que corresponde al grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros y 1 ó 2 anillos seleccionados de un heterociclo aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno (por ejemplo pirrol, imidazol, pirazol, pirazina, piridina, pirimidina, pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina, piperazina), un heterociclo aromático o no aromático de 5 miembros que contiene un átomo de azufre (por ejemplo, tiofeno, tetrahidrotiofeno) y un anillo de benceno, un grupo en donde el grupo antes mencionado está parcialmente saturado y similares.

27

Los ejemplos preferidos del grupo heterocíclico no aromático incluyen:

grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos tales como tetrahidrofuranilo (por ejemplo, 2-tetrahidrofuranilo), pirrolidinilo (por ejemplo, 1-pirrolidinilo), piperidinilo (por ejemplo, piperidino, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo), morfolinilo (por ejemplo, morfolino), tiomorfolinilo (por ejemplo, tiomorfolino), 1-oxidotiomorfolinilo (por ejemplo, 1-oxidotiomorfolin-4-ilo), 1,1-dioxidotiomorfolinilo (por ejemplo, 1,1-dioxidotiomorfolin-4-ilo), piperazinilo (por ejemplo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, 3-piperazinilo), hexameteniminilo (por ejemplo, hexametenimin-1-ilo), oxazolidinilo (por ejemplo, oxazolidin-2-ilo), tiazolidinilo (por ejemplo, tiazolidin-2-ilo), imidazolidinilo (por ejemplo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-3-ilo), oxazolinilo (por ejemplo, oxazolin-2-ilo), tiazolinilo (por ejemplo, tiazolin-2-ilo), imidazolinilo (por ejemplo, imidazolin-2-ilo, imidazolin-3-ilo), dioxolilo (por ejemplo, 1,3-dioxol-4-ilo), dioxolanilo (por ejemplo, 1,3-dioxolan-4-ilo), dihidrooxadiazolilo (por ejemplo, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo), tiooxazolidinilo (por ejemplo, 2-tioxo-1,3-oxazolidin-5-ilo), piranilo (por ejemplo, 4-piranilo), tetrahidropiranilo (por ejemplo, 4-tetrahidropiranilo), tiopiranilo (por ejemplo, 4-tiopiranilo), tetrahidrotiopiranilo (por ejemplo, 4-tetrahidrotiopiranilo), 1-oxidotetrahidrotiopiranilo (por ejemplo, 1-oxidotetrahidrotiopiran-4-ilo), 1,1-dioxidotetrahidrotiopiranilo (por ejemplo, 1,1-dioxidotetrahidrotiopiran-4-ilo), pirazolidinilo (por ejemplo, pirazolidin-1-ilo), tetrahidropirimidinilo, dioxanilo (por ejemplo, 1,3-dioxan-2-ilo, 1,3-dioxan-4-ilo, 1,3-dioxan-5-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo), dioxenilo (por ejemplo, 4H-1,3-dioxin-2-ilo, 4H-1,3-dioxin-4-ilo, 4H-1,3-dioxin-5-ilo, 4H-1,3-dioxin-6-ilo, 2,3-dihidro-1,4-dioxin-2-ilo, 2,3-dihidro-1,4-dioxin-5-ilo) y similares;

grupos heterocíclicos no aromáticos fusionados tales como dihidroindolilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ilo), dihidroisoindolilo (por ejemplo, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo), dihidrobenzofuranilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilo), dihidrobenzodioxinilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo), dihidrobenzodioxepinilo (por ejemplo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepinilo), tetrahidrobenzofuranilo (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-3-ilo), cromenilo (por ejemplo, 4H-cromen-2-ilo, 2H-cromen-3-ilo), dihidroquinolinilo (por ejemplo, 1,2-dihidroquinolin-4-ilo), tetrahidroquinolinilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-ilo), dihidroisoquinolinilo (por ejemplo, 1,2-dihidroisoquinolin-4-ilo), tetrahidroisoquinolinilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ilo), dihidroftalazinilo (por ejemplo, 1,4-dihidroftalazin-4-ilo), hexahidropirazinooxazinilo (por ejemplo, hexahidropirazino [2,1-c][1,4]oxazinilo) y similares;

39
25
y similares.

El "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" para R^1 , tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen los similares al sustituyente el cual tiene opcionalmente el "grupo C_{3-10} cicloalquilo" del "grupo C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido" para R^1 . Cuando se utilizan dos o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes.

R^1 es preferentemente un grupo C_{6-14} arilo opcionalmente sustituido (preferentemente fenilo) o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido (preferentemente un grupo heterocíclico aromático (preferentemente piridilo)).

Los ejemplos preferidos del sustituyente para el grupo C_{6-14} arilo o grupo heterocíclico incluyen

(1) un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo (preferentemente metilsulfonilo),

(2) un grupo C_{1-6} alquilo (preferentemente metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos C_{1-6} alcoxi (preferentemente metoxi) y similares, particularmente preferentemente un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo (preferentemente metilsulfonilo).

R^1 es más preferentemente un grupo C_{6-14} arilo (preferentemente fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos C_{1-6} alquilsulfonilo (preferentemente metilsulfonilo).

En otra modalidad, R^1 es más preferentemente un grupo C_{6-14} arilo (preferentemente fenilo) o un grupo heterocíclico (preferentemente un grupo heterocíclico aromático (preferentemente piridilo)), cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo (preferentemente metilsulfonilo), y

(2) un grupo C_{1-6} alquilo (preferentemente metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos C_{1-6} alcoxi (preferentemente metoxi).

En la modalidad, R^1 es particularmente preferentemente un grupo C_{6-14} arilo (preferentemente fenilo) o un grupo heterocíclico (preferentemente un grupo heterocíclico aromático (preferentemente piridilo)), cada uno de los cuales está

opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos C_{1-6} alquilsulfonilo (preferentemente metilsulfonilo).

R^2 es un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido o un grupo C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido.

El "grupo C_{1-6} alquilo" del "grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido" para R^2 tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen los similares al sustituyente el cual tiene opcionalmente el "grupo C_{2-6} alquilo" del "grupo C_{2-6} alquilo opcionalmente sustituido" para R^1 . Cuando se utilizan dos o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes.

Los ejemplos de "un grupo C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido" para R^2 , incluyen los similares al "grupo C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido" para R^1 .

R^2 es preferentemente un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido (preferentemente metilo, etilo, isopropilo).

Los ejemplos preferidos del sustituyente para el grupo C_{1-6} alquilo incluyen

- (1) un grupo C_{6-14} arilo (preferentemente fenilo),
- (2) un grupo heterocíclico aromático (preferentemente piridilo, imidazolilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (a) un átomo de halógeno (preferentemente átomo de cloro),y
 - (b) un grupo C_{1-6} alquilo (preferentemente metilo),
 - (3) un grupo heterocíclico no aromático (preferentemente tetrahidropiraniilo),
 - (4) un grupo hidroxilo,
 - (5) un grupo C_{1-6} alcoxi (preferentemente metoxi),
 - (6) un grupo di-ter-butilfenilsililoxi y similares.

R^2 es más preferentemente un grupo C_{1-6} alquilo (preferentemente metilo, etilo, isopropilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (1) un grupo C_{6-14} arilo (preferentemente fenilo),
- (2) un grupo heterocíclico aromático (preferentemente piridilo, imidazolilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (a) un átomo de halógeno (preferentemente átomo de cloro),y
 - (b) un grupo C_{1-6} alquilo (preferentemente metilo),
 - (3) un grupo heterocíclico no aromático (preferentemente tetrahidropiraniilo),
 - (4) un grupo hidroxilo,

- 41
27
- (5) un grupo C₁₋₆ alcoxi (preferentemente metoxi), y
 - (6) un grupo di-ter-butilfenilsililoxi.
- R³ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.
R³ es preferentemente un átomo de hidrógeno.

El anillo A es un anillo de 6 miembros sustituido en forma opcionalmente adicional.

Los ejemplos del "anillo de 6 miembros" del "anillo de 6 miembros opcionalmente sustituido en forma adicional" del anillo A incluyen benceno, ciclohexeno, ciclohexadieno, un heterociclo aromático de 6 miembros y un heterociclo no aromático de 6 miembros.

Los ejemplos de heterociclo aromático de 6 miembros incluyen un anillo de 6 miembros, de entre los anillos que corresponden al grupo heterocíclico aromático ejemplificado como el "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" para R¹, específicamente piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina y similares.

Los ejemplos del heterociclo no aromático de 6 miembros incluyen un anillo de 6 miembros, de entre los anillo correspondientes al grupo heterocíclico no aromático ejemplificado como el "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" para R¹, específicamente, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, pirano, tetrahidropirano, tiopirano, tetrahidrotiopirano, 1-oxidotetrahidrotiopirano, 1,1-dioxidotetrahidrotiopirano, tetrahidropirimidina, dioxano y similares.

El "anillo de 6 miembros" del "anillo de 6 miembros opcionalmente sustituido en forma adicional" para el anillo A es preferentemente benceno.

El "anillo de 6 miembros" del "anillo de 6 miembros sustituido opcionalmente en forma adicional para el anillo A, tiene opcionalmente además de -W¹-R¹ y -W²-R², 1 ó 2 sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen los similares al sustituyente el cual tiene opcionalmente el "grupo C₃₋₁₀ cicloalquilo" del "grupo C₃₋₁₀ cicloalquilo opcionalmente sustituido" para R¹. Cuando se utilizan dos o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes.

42
28

Los ejemplos preferidos del sustituyente para el "anillo de 6 miembros" incluyen un átomo de halógeno (preferentemente átomo de fluoro) y similares.

El anillo A es preferentemente un anillo de 6 miembros (preferentemente benceno) opcionalmente sustituido por, además de $-W^1-R^1$ y $-W^2-R^2$, 1 a 3 átomos de halógeno (preferentemente átomo de fluoro).

El anillo A es más preferentemente un anillo de 6 miembros (preferentemente benceno) que no tiene sustituyentes excepto $-W^1-R^1$ y $-W^2-R^2$.

El anillo B es un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros.

Los ejemplos del "heterociclo que contienen nitrógeno de 5 a 7 miembros" del "heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido" para el anillo B incluye un anillo de 5 a 7 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno, dentro de los átomos de anillo que corresponden al "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" para R^1 , específicamente, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, pirrolina, imidazol, pirazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol, triazina, pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, hexametenimina, oxazolidina, tiazolidina, imidazolidina, oxazolina, tiazolina, imidazolina, dihidrooxadiazolina, pirazolidina, tetrahidropirimidina y similares.

El "heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros" del "heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido" para el anillo B es preferentemente un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 miembros (preferentemente tiazolina, tiazol, tiadiazol), más preferentemente un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno de 5 miembros (preferentemente tiazolina).

El "heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros" del "heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido" para el anillo B tiene opcionalmente 1 a 5 (preferentemente 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen los similares al sustituyente el cual tiene opcionalmente el "grupo C_{3-10} cicloalquilo" del "grupo C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente

43
29

sustituido" para R^1 . Cuando se utilizan dos o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes.

Cuando se utilizan dos o más sustituyentes, los dos sustituyentes enlazado al átomo simple o a los átomos adyacentes, en combinación, forman un "anillo opcionalmente sustituido". Los ejemplos del "anillo del anillo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo C_{3-10} cicloalcano, un C_{3-10} cicloalqueno, un C_{4-10} cicloalcadieno, un grupo C_{6-4} arilo, un heterociclo y similares.

Los ejemplos del C_{3-10} cicloalcano incluyen un anillo que corresponde al "grupo C_{3-10} cicloalquilo" del "grupo C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido" para R^1 .

Los ejemplos del C_{6-14} incluyen un anillo que corresponde al "grupo C_{6-14} arilo" del "grupo C_{6-14} arilo opcionalmente sustituido" para R^1 .

Los ejemplos del heterociclo incluyen un anillo que corresponde al grupo heterocíclico aromático y al grupo heterocíclico no aromático ejemplificado como el "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" para R^1 .

Los ejemplos del C_{3-10} cicloalqueno incluyen ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno y similares.

Los ejemplos del C_{4-10} cicloalcadieno incluyen 1,3-ciclopentadieno, 1,3-ciclohexadieno, 1,4-ciclohexadieno, 1,3-cicloheptadieno y similares.

El "anillo" del "anillo opcionalmente sustituido" tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen los similares al sustituyente el cual tiene opcionalmente el "grupo C_{3-10} cicloalquilo" del "grupo C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido" para R^1 . Cuando se utilizan dos o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes.

Los ejemplos preferidos del sustituyente incluyen

- (1) un grupo alquilo C_{1-6} (preferentemente metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (a) un grupo hidroxilo,
 - (b) un grupo carbamilo,

- (c) un grupo carboxi,
- (d) un grupo C₁₋₆ alcoxi-carbonilo (preferentemente etoxycarbonilo), y
- (e) un grupo heterocíclico no aromático (preferentemente tiomorfolinilo, 1-oxidotiomorfolinilo),
- (2) un grupo C₁₋₆ alcoxi-carbonilo (preferentemente etoxycarbonilo) y similares.

En otra modalidad, los ejemplos preferidos del sustituyente incluyen

- (1) un grupo C₁₋₆ alquilo (preferentemente metilo, etilo, isobutilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (a) un grupo hidroxí,
- (b) un grupo carbamoilo opcionalmente mono o disustituido por un sustituyente(s) seleccionados de

- (i) un grupo C₁₋₆ alquilo (preferentemente metilo, etilo, propilo, isobutilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxí y un grupo C₁₋₆ alcoxi (preferentemente metoxi), y

- (ii) un grupo C₃₋₁₀ cicloalquilo (preferentemente ciclopropilo),
- (c) un grupo C₁₋₆ alcoxi (preferentemente metoxi),
- (d) un grupo carboxi,
- (e) un grupo C₁₋₆ alcoxi-carbonilo (preferentemente etoxycarbonilo),

- (f) un grupo heterocíclico no aromático (preferentemente tiomorfolinilo, 1-oxidotiomorfolinilo), y

- (g) un grupo heterociclí-carbonilo no aromático (preferentemente morfolinilcarbonilo),

- (2) un grupo C₁₋₆ alcoxi-carbonilo (preferentemente etoxycarbonilo) y similares.

El anillo B es preferentemente un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros (preferentemente un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 miembros (preferentemente tiazolina, tiazol, tiadiazol), más preferentemente un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno de 5 miembros (preferentemente tiazolina)) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (1) un grupo C₁₋₆ alquilo (preferentemente metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (a) un grupo hidroxí,
- (b) un grupo carbamoilo,
- (c) un grupo carboxi,
- (d) un grupo C₁₋₆ alcoxi-carbonilo (preferentemente etoxycarbonilo), y

(e) un grupo heterocíclico no aromático (preferentemente tiomorfolinilo, 1-oxidotiomorfolinilo), y

(2) un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo (preferentemente etoxycarbonilo).

En otra modalidad, el anillo B es preferentemente un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros (preferentemente un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 miembros (preferentemente tiazolina, tiazol, tiadiazol), más preferentemente a un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno de 5 miembros (preferentemente tiazolina)) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo C_{1-6} alquilo (preferentemente metilo, etilo, isobutilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo hidroxilo,

(b) un grupo carbamoilo opcionalmente mono o disustituido por un sustituyente(s) seleccionados de

(i) un grupo C_{1-6} alquilo (preferentemente metilo, etilo, propilo, isobutilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo y un grupo C_{1-6} alcoxi (preferentemente metoxi), y

(ii) un grupo C_{3-10} cicloalquilo (preferentemente ciclopropilo),

(c) un grupo C_{1-6} alcoxi (preferentemente metoxi),

(d) un grupo carboxi,

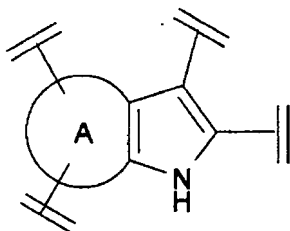
(e) un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo (preferentemente etoxycarbonilo]

(f) un grupo heterocíclico no aromático (preferentemente tiomorfolinilo, 1-oxidotiomorfolinilo), y

(g) un grupo heterociclicil-carbonilo no aromático (preferentemente morfolinilcarbonilo), y

(2) un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo (preferentemente etoxycarbonilo).

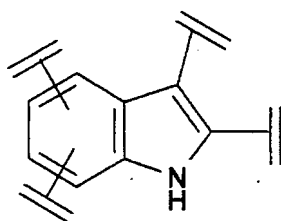
En la fórmula (I), la estructura representada por



significa un grupo derivado de un biciclo formado por un anillo A y el anillo tiene teniendo un enlace común (esto es, están condensados). La multiplicidad de enlace del anillo A y la que tiene para el anillo pirrol, implicada en la formación de bíciclica,

son las mismas. Por ejemplo, cuando la estructura está representada por

es la estructura representada por



El anillo A es "benceno".

W^1 y W^2 son independientemente O, S, SO, SO_2 o NR^4 en donde R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo.

W^1 y W^2 son independientemente O, S, SO o SO_2 .

W^1 y W^2 son más preferentemente ambos O.

El compuesto (I) no comprende N-metil-4-[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio]-2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indol-7-amina.

El compuesto (I) es preferentemente el siguiente compuesto.
[El compuesto (A'-I)]

El compuesto (I) en donde el anillo A es benceno;

El anillo B es un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 miembros opcionalmente sustituido;

W^1 y W^2 ambos son O;

R^1 es un grupo C_{6-14} arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R^2 es un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido; y

R^3 es un átomo de hidrógeno.

[El compuesto (A-I)] compuesto (I)
en donde

El anillo A es un anillo de 6 miembros (preferentemente benceno) que tiene no sustituyente excepto $-W^3-R^1$ y $-W^2-R^2$;

El anillo B es un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros (preferentemente un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 miembros) (preferentemente tiazolina, tiazol, tiadiazol), más preferentemente un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno de 5 miembros (preferentemente tiazolina)) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo C_{1-6} alquilo (preferentemente metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo hidroxilo,

(b) un grupo carbamilo,

(c) un grupo carboxi,

(d) un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo (preferentemente etoxycarbonilo), y

(e) un grupo heterocíclico no aromático (preferentemente tiomorfolinilo, 1-oxidotiomorfolinilo), y

(2) un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo (preferentemente etoxycarbonilo);

W^1 y W^2 ambos son O;

R^1 es un grupo C_{6-14} arilo (preferentemente fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos C_{1-6} alquilsulfonilo (preferentemente metilsulfonilo);

R^2 es un grupo C_{1-6} alquilo (preferentemente metilo, isopropilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo C_{6-14} arilo (preferentemente fenilo),

(2) un grupo heterocíclico aromático (preferentemente piridilo, imidazolilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (preferentemente un átomo de cloro), y

(b) un grupo C_{1-6} alquilo (preferentemente metilo),

(3) un grupo heterocíclico no aromático (preferentemente tetrahidropiranilo),

(4) un grupo hidroxilo,

(5) un grupo C_{1-6} alcoxi (preferentemente metoxi), y

(6) un grupo di-ter-butilfenilsililoxi; y

R^3 es un átomo de hidrógeno.

[El compuesto (B-I)]

El compuesto (I) en donde

El anillo A es un anillo de 6 miembros (preferentemente benceno) opcionalmente sustituido, además de $-W^1-R^1$ y $-W^2-R^2$, por 1 a 3 átomos de halógeno (preferentemente un átomo de

fluoro); el anillo B es un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros (preferentemente un heterociclo que contiene de 5 miembros (preferentemente tiazolina, tiazol, tiadiazol), más preferentemente un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno de 5 miembros (preferentemente tiazolina)) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo C_{1-6} alquilo (preferentemente metilo, etilo, isobutilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo hidroxilo,

(b) un grupo carbamilo opcionalmente mono o disustituido por un sustituyente(s) seleccionados de

(i) un grupo C_{1-6} alquilo (preferentemente metilo, etilo, propilo, isobutilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo y un grupo C_{1-6} alcoxi (preferentemente metoxi), y

(ii) un grupo C_{3-10} cicloalquilo (preferentemente ciclopropilo),

(c) un grupo C_{1-6} alcoxi (preferentemente metoxi),

(d) un grupo carboxi,

(e) un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo (preferentemente etoxicarbonilo),

(f) un grupo heterocíclico no aromático (preferentemente tiomorfolinilo, 1-oxidotiomorfolinilo), y

(g) un grupo heterocíclico-carbonilo no aromático (preferentemente morfolinilcarbonilo), y

(2) un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo (preferentemente etoxicarbonilo);

W^1 y W^2 ambos son O;

R^1 es un grupo C_{6-14} arilo (preferentemente fenilo) o un grupo heterocíclico (preferentemente un grupo heterocíclico aromático (preferentemente piridilo)),

cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo (preferentemente metilsulfonilo), y

(2) un grupo C_{1-6} alquilo (preferentemente metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos C_{1-6} alcoxi (preferentemente metoxi);

R^2 es un grupo C_{1-6} alquilo (preferentemente metilo, etilo, isopropilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo C_{6-14} arilo (preferentemente fenilo),

(2) un grupo heterocíclico aromático (preferentemente piridilo, imidazolilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (preferentemente átomo de cloro),
y

(b) un grupo de C₁₋₆ alquilo (preferentemente metilo),

(3) un grupo heterocíclico no aromático (preferentemente tetrahidropiraniilo),

(4) un grupo hidroxilo,

(5) un grupo C₁₋₆ alcoxi (preferentemente metoxi), y

(6) un grupo di-ter-butilfenilsililoxi; y

R³ es un átomo de hidrógeno.

Del compuesto (I), el compuesto (II) es el preferido, más preferentemente los siguientes compuestos.

[Compuesto (A-II)]

El compuesto (II) en donde

El anillo A es un benceno;

El anillo B es un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido;

W¹ y W² ambos son O;

R¹ es un grupo C₆₋₁₄ arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R² es un grupo C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido; y

R³ es un átomo de hidrógeno.

[El compuesto (B-II)]

El compuesto (II) en donde

El anillo A es un anillo de 6 miembros (preferentemente benceno) opcionalmente sustituido, además de -W¹-R¹ y -W²-R², por 1 a 3 átomos de halógeno (preferentemente un átomo de fluoro);

El anillo B es un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros (preferentemente un heterociclo que contiene de 5 miembros (preferentemente tiazolina, tiazol, tiadiazol), más preferentemente un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno de 5 miembros (preferentemente tiazolina)) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo C₁₋₆ alquilo (preferentemente metilo, etilo, isobutilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo hidroxilo,

(b) un grupo carbamilo opcionalmente mono o disustituido por un sustituyente(s) seleccionados de

(i) un grupo C_{1-6} alquilo (preferentemente metilo, etilo, propilo, isobutilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes

seleccionados de un grupo hidroxilo y un grupo C_{1-6} alcoxi (preferentemente metoxi), y

(ii) un grupo C_{3-10} cicloalquilo (preferentemente ciclopropilo),

(c) un grupo C_{1-6} alcoxi (preferentemente metoxi),

(d) un grupo carboxi,

(e) un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo (preferentemente etoxicarbonilo),

(f) un grupo heterocíclico no aromático (preferentemente tiomorfolinilo, 1-oxidotiomorfolinil), y

(g) un grupo heterociclicil-carbonilo no aromático (preferentemente morfolinilcarbonilo), y

(2) un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo (preferentemente etoxicarbonilo);

W^1 y W^2 ambos son O;

R^1 es un grupo C_{6-14} arilo (preferentemente fenilo) o un grupo heterocíclico (preferentemente un grupo heterocíclico aromático (preferentemente piridilo)), cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo (preferentemente metilsulfonilo), y

(2) un grupo C_{1-6} alquilo (preferentemente metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos C_{1-6} alcoxi (preferentemente metoxi);

R^2 es un grupo C_{1-6} alquilo (preferentemente metilo, etilo, isopropilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo C_{6-14} arilo (preferentemente fenilo),

(2) un grupo heterocíclico aromático (preferentemente piridilo, imidazolilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (preferentemente átomo de cloro), y

(b) un grupo C_{1-6} alquilo (preferentemente metilo),

(3) un grupo heterocíclico no aromático (preferentemente tetrahidropiranilo),

(4) un grupo hidroxilo,

(5) un grupo C_{1-6} alcoxi (preferentemente metoxi), y

(6) un grupo di-ter-butilfenilsililoxi; y

R^3 es un átomo de hidrógeno.

Cuando el compuesto (I) o el compuesto (II) [en lo sucesivo se abreviará correctamente como el compuesto (I)] está en la

81
37

forma de una sal, tal como sales, por ejemplo, una sal con base inorgánica, una sal con base orgánica, una sal con ácido inorgánico, una sal con ácido orgánico, una sal con aminoácido básico o ácido y similares.

Los ejemplos preferidos de sal con base inorgánica incluyen sales de metal alcali tales como sal de sodio y sal de potasio y similares; sales de metal de tierra alcalina tal como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sales de aluminio; sales de amonio y similares.

Los ejemplos preferidos de la sal con base orgánica incluyen las sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, N,N-dibenciletilendiamina y similares.

Los ejemplos preferidos de la sal con ácido inorgánico incluyen sal con ácido hidroclicrico, ácido hidrobromico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares.

Los ejemplos preferidos de la sal con ácido orgánico incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares.

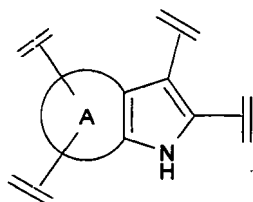
Los ejemplos preferidos de la sal con aminoácido básico incluyen sales con arginina, lisina, ornitina y similares. Los ejemplos preferidos de la sal con aminoácido, ácido incluye sales con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

Un profármaco del compuesto (I) significa un compuesto que se convierte al compuesto (I) con una reacción debido a una enzima, un ácido gástrico, etc, bajo la condición fisiológica en el cuerpo vivo, esto es, un compuesto el cual se convierte al compuesto (I) con oxidación enzimática, reducción, hidrólisis y similar; un compuesto que se convierte al compuesto (I) mediante hidrólisis y similar debido al ácido gástrico y similar. Un profármaco del compuesto (I) puede ser un compuesto obtenido sometiendo un grupo amino en el compuesto (I) a acilación, alquilación o fosforilación (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo amino en el compuesto (I) a eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metoxycarbonilación, tetrahidrofuranilación,

pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación o ter-butilación); un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxilo en el compuesto (I) a acilación, alquilación, fosforilación, o boración (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxilo en el compuesto (I) a un proceso de acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación, o dimetilaminometilcarbonilación); un compuesto obtenido sometiendo un grupo carboxilo en el compuesto (I) a un proceso de esterificación o amidación (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo carboxilo en el compuesto (I) a un proceso de esterificación con etilo, esterificación con fenilo, esterificación con carboximetilo, esterificación con dimetilaminometilo, esterificación con pivaloiloximetilo, esterificación con etoxycarboniloxietilo, esterificación con ftalidilo, esterificación con (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo, esterificación conciclohexiloxycarboniletilo o metilamidación) y similares. Estos compuestos se pueden producir a partir del compuesto (I) de acuerdo con el método conocido *per se*.

Un profármaco del compuesto (I) también puede ser uno el cual se convierte en el compuesto (I) bajo una condición fisiológica, tal como la descrita en la Publicación de IYAKUHIN NO KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Vol. 7, Design of Molecules, p.163 a 198, Publicado por HIROKAWA SHOTEN (1990).

Los ejemplos específicos preferidos del profármaco del compuesto (I) incluyen un compuesto en donde el grupo amino de la porción pirrol en la estructura representada por la fórmula (I)



es acilado, alquilado, sulfonilado, o fosforilado.

El compuesto (I) puede etiquetarse con un isotopo (por ejemplo, ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I etc.) y similar.

Además, el compuesto (I) puede ser un no hidrato o un hidrato.

El compuesto convertido con deuterio en donde ^1H ha sido convertido a $^2\text{H}(\text{D})$ también se contemplan en el compuesto (I).

El compuesto (I) o un profármaco del mismo (en lo sucesivo algunas veces será abreviado como el compuesto de la presente invención) muestra baja toxicidad y se puede utilizar como un agente para profilaxis o tratamiento de diversas enfermedades que serán mencionadas más adelante para mamíferos (por ejemplo, humanos, ratones, ratas, conejos, perros, gatos, bovinos, caballos, cerdos, monos) tal como están o mezclando en adiciones con un transportador farmacológicamente aceptable y similares, para proporcionar una composición farmacéutica.

Aquí, se utilizan diversos transportadores orgánicos o inorgánicos utilizados convencionalmente como materiales para preparaciones farmacéuticas, en la forma de un transportador farmacológicamente aceptable, los cuales se agregan en la forma de excipientes, lubricantes, enlazadores y desintegrantes para preparaciones sólidas; solventes, agentes de solubilización, agentes de suspensión, agentes de isotonicidad, amortiguadores y agentes para manchado de hollín para preparaciones líquidas y similares. Cuando es necesario, se puede utilizar un aditivo para preparaciones farmacéuticas, tales como un agente de conservación, antioxidante, colorante, edulcorante y similares.

Los ejemplos preferidos de excipientes incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, D-sorbitol, almidón, α -almidón, dextrina, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida en bajo nivel, carboximetilcelulosa de sodio, acacia de acacia, pululan, ácido silícico anhídrido ligero, silicato de aluminio sintético, metasilicato de aluminato de magnesio, y similares.

Los ejemplos preferidos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal, y similares.

Los ejemplos preferidos del enlazador incluyen un α -almidón, sacarosa, gelatina, goma de acacia, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, trehalosa, dextrina, pululan, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares.

Los ejemplos preferidos del desintegrante incluyen lactosa, sacarosa, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, almidón de carboximetilo de sodio, ácido silícico anhídrido ligero, hidroxipropilcelulosa sustituida de bajo nivel y similares.

54
70

Los ejemplos preferidos del solvente incluyen agua para inyección, salmuera fisiológica, solución de Ringer, alcohol, propilenglicol, polietilenglicol, aceite de ajonjolí, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón y similares.

Los agentes preferidos del agente de solubilización incluyen polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, trehalosa, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, salicilicato de sodio, acetato de sodio y similares.

Los ejemplos preferidos del agente de suspensión incluyen tensoactivos tales como esteariltrietanolamina, sulfato laurilo de sodio, ácido aminopropiónico de laurilo, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencentonio, monoestearato de glicerilo y similares; polímeros hidrofílicos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares; polisorbatos, aceite de castor hidrogenado con polioxietileno y similares.

Los ejemplos preferidos del agente de isotonicidad incluyen cloruro de sodio, glicerol, D-manitol, D-sorbitol, glucosa y similares.

Los ejemplos preferidos del amortiguador incluyen amortiguador tales como fosfato, acetato, carbonato, citrato y similares.

Los ejemplos preferidos del agente para manchado de hollín incluyen alcohol bencílico y similares.

Los ejemplos preferidos del conservador incluyen p-oxibenzoatos, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenético, ácido deshidroacético, ácido sórbico y similares.

Los ejemplos preferidos del antioxidante incluyen sulfito, ascorbato y similares.

Los ejemplos preferidos del colorante incluyen pigmentos de alquitrán comestibles, solubles en agua (por ejemplo, colores para alimentos tales como Color para Alimentos Rojo Nos. 2 y 3, Color para Alimentos Amarillos Nos. 4 y 5, Color para Alimentos Azul Nos. 1 y 2 y similares), pigmentos de lacustre insolubles en agua (por ejemplo, sal de aluminio del pigmento de alquitrán comestible

soluble en agua antes mencionado), pigmentos naturales, (por ejemplo, beta caroteno, clorofila, óxido de hierro rojo) y similares.

Los ejemplos preferidos del agente de edulcoración incluyen sodio de sacarina, glicirrihizinato de dipotasio, aspartame, estevia, y similares.

La forma de dosificación de la formulación farmacéutica antes mencionada, es por ejemplo, un agente oral tal como tabletas (incluyendo tabletas recubiertas con azúcar, tabletas recubiertas con película, tabletas sublinguales y tabletas desintegrables oralmente) cápsulas (incluyendo cápsulas blandas y microcápsulas), gránulos, polvos, trociscos, jarabes, emulsiones, suspensiones, películas (por ejemplo, película desintegrable oralmente) y similares; un agente parenteral tal como inyecciones (por ejemplo inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares, inyecciones intraperitoneales, infusiones de goteo) agentes externos (por ejemplo, preparaciones transdérmicas, ungüento), supositorios (por ejemplo, supositorio rectales, supositorios vaginales, pelets, preparaciones nasales, preparaciones pulmonares, (inhalaciones, preparaciones oftálmicas), y similares. Esto se puede administrar en forma segura a través de una ruta oral o parenteral (por ejemplo, tópica, rectal, intravenosa, etc).

Estos agentes pueden ser preparaciones de liberación controlada tal como preparaciones de liberación rápida y preparaciones de liberación sostenida (por ejemplo, microcápsulas y liberación sostenida).

La composición farmacéutica puede producirse de acuerdo con un método convencionalmente utilizado en el campo de las preparaciones farmacéuticas tales como el método descrito en la Farmacopea Japonesa, y similares. Los métodos de preparación de producción concretos se describen con detalle más adelante.

Aunque el contenido del compuesto de la presente invención en la composición farmacéutica varía dependiendo de la forma de dosificación, dosis del compuesto de la presente invención y similares, es por ejemplo de aproximadamente 0.1 a 100% en peso.

El compuesto de la presente invención tiene una acción de activación GK superior, y se puede utilizar como un agente para la profilaxis o tratamiento de diversas enfermedades para

mamíferos (por ejemplo, humano, bocino, caballo, perro, gato, mono, ratón, rata, específicamente humano). Además, como el compuesto de la presente invención tiene una acción de activación GK selectiva, muestra baja toxicidad (por ejemplo, toxicidad aguda, toxicidad crónica, cardiotoxicidad, toxicidad carcinogénica, o genética), lo cual origina menos efectos secundarios.

El compuesto de la presente invención se puede utilizar como un agente para la profilaxis o tratamiento de diabetes (por ejemplo, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes gestacional, diabetes por obesidad, etc); un agente para profilaxis o tratamiento de obesidad; un agente para profilaxis o tratamiento de hiperlipidemia (por ejemplo, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipo-HDL-emia, postprandial hiperlipidemia etc.); un agente para la profilaxis o tratamiento de arterioesclerosis; un agente para profilaxis o tratamiento de intolerancia a glucosa dañada (IGT); y un agente para evitar el progreso de la tolerancia a glucosa dañada de diabetes.

Para el criterio de diagnóstico de diabetes, la Sociedad Japonesa de Diabetes reportó un nuevo criterio de diagnóstico en el año de 1999.

De acuerdo con este reporte, la diabetes es una condición que muestra cualquiera de un nivel de glucosa en sangre en ayuno (concentración de glucosa de plasma intravenoso) no menor a 126 mg/dl, una prueba de tolerancia de glucosa oral de (75 g OGTT), nivel de 2 horas (concentración de glucosa de plasma intravenoso) no menor a 200 mg/dl, y un nivel de glucosa sanguínea sin ayuno (concentración de glucosa de plasma intravenoso) no menor a 200 mg/dl. Una condición que no cae dentro de la diabetes antes mencionada y que es diferente a una "condición que muestra un nivel de glucosa sanguíneo en ayuno" (concentración de glucosa de plasma intravenoso) menor a 110 mg/dl o 75 g de la prueba de tolerancia de glucosa oral (75 g OGTT) nivel de 2 horas (concentración de glucosa de plasma intravenoso) menor a 140 mg/dl" (tipo normal) es denominado un "tipo de límite".

Además, la ADA (Asociación Americana de Diabetes) WHO reportaron nuevos criterios de diagnóstico de diabetes.

Por consiguiente, de acuerdo con estos reportes, la diabetes es una condición que muestra un nivel de glucosa en sangre en

87
43

ayuno (concentración en glucosa de plasma intravenoso) no menor a 126 mg/dl, o una prueba de tolerancia de glucosa oral de 75 g de nivel de 2 horas (concentración en glucosa de plasma intravenosa) no menor a 200 mg/dl.

De acuerdo con los reportes antes mencionados por la ADA y WHO, la tolerancia a glucosa dañada es una condición que muestra una prueba de tolerancia de glucosa oral 75 g de nivel de 2 horas (concentración en glucosa de plasma intravenoso) no menor a 140 mg/dl y menor a 200 mg/dl. De acuerdo con el reporte de la ADA, una condición que muestra un nivel de glucosa en sangre en ayuno (concentración en glucosa de plasma intravenoso) no menor a 100 mg/dl y menor a 126 mg/dl es denominado IFG (Glucosa en Ayuno Dañada). De acuerdo con el reporte de la WHO, entre la IFG (Glucosa en Ayuno Dañada), una condición que muestra una prueba de tolerancia de glucosa oral de 75 g de nivel de 2 horas (concentración en glucosa de plasma intravenoso) no menor a 110 mg/dl y menor a 126 mg/dl es denominado IFG (Glicemia en Ayuno Dañada).

El compuesto de la presente invención también puede utilizarse como un agente para la profilaxis o tratamiento de diabetes, tipo límite, tolerancia a glucosa dañada, IFG (Glucosa en Ayuno Dañada) y IFG (Glicemia en Ayuno Dañada), tal como se determina de acuerdo con el nuevo criterio de diagnóstico mencionado anteriormente. Además, el compuesto de la presente invención puede prevenir progreso de la tolerancia a glucosa dañada, tipo límite IFG (Glucosa en Ayuno Dañada) o IFG (Glicemia en Ayuno Dañada) en diabetes.

El compuesto de la presente invención también puede utilizarse como un agente para la profilaxis o tratamiento de, por ejemplo, complicaciones diabéticas (por ejemplo, neuropatía, nefropatía, retinopatía, cataratas, macroangiopatía, osteopenia, diabético hiperosmolar, enfermedad infecciosa (por ejemplo, infección respiratoria, infección del tracto urinario, infección gastrointestinal, infecciones de tejido blando dérmicas, infección de extremidad inferior), lesión de pie diabético (por ejemplo, gangrena, úlcera), xerostomia, hipacusis, trastorno cerebrovascular, trastorno de circulación sanguínea periférica, diarrea diabética), obesidad, osteoporosis, caquexia (por ejemplo, caquexia cancerígena, caquexia tuberculosa, caquexia diabética, caquexia por enfermedad sanguínea, caquexia de enfermedad endocrina, caquexia por enfermedad infecciosa o caquexia debido a síndrome de inmunodeficiencia adquirido), hígado graso,

hipertensión, síndrome de ovario poliquístico, enfermedad de riñón (por ejemplo, nefropatía diabética, nefritis glomerular, glomerulosclerosis, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensa, enfermedad de riñón de etapa terminal, pielonefritis, hidronefrosis), distrofia muscular, infarto al miocardio, angina pectoris, accidente cerebrovascular (por ejemplo, infarto cerebral, aplopejía cerebral), metabolismo de azúcar anormal, metabolismo de lípido normal, síndrome de resistencia a insulina, Síndrome X, síndrome metabólico (de acuerdo con el reporte de la WHO antes mencionado, estado concurrentemente asociado con al menos uno de diabetes tipo 2, tolerancia a glucosa dañada y resistencia a insulina) y al menos dos de obesidad, metabolismo de lípidos anormal, hipertensión y urina de albúmina residual), síndrome de Cushing, hiperinsulinemia, trastorno sensorial inducido por hiperinsulinemia, tumor (por ejemplo, leucemia, cáncer de seno, cáncer de próstata, cáncer de piel), síndrome de intestino irritable, diarrea aguda o crónica, enfermedades inflamatorias (por ejemplo, artritis reumatoide crónica), espondolitis deformante, osteoartritis, lumbago, gota, inflamación post-operatoria o traumática, inflamación neuralgia, faringolaringitis, cistitis, hepatitis (incluyendo esteatohepatitis no alcohólica), neumonía, pancreatitis, enfermedad de intestino inflamatoria, colitis ulcerativa, lesión de membrana de mucosa de estómago (incluyendo lesión de membrana de mucosas de estómago originada por aspirina), síndrome de grasa visceral, enfermedad de Alzheimer, demencia cerebrovascular, depresión y similares.

El compuesto de la presente invención también se puede utilizar para mejorar la resistencia a insulina, promover o incrementar la secreción de insulina, disminuir la grasa visceral, suprimir la acumulación de grasa visceral, mejoría del metabolismo de azúcar, mejoría del metabolismo de lípido (incluyendo supresión de producción LDL oxidativa, mejoría de metabolismo de lipoproteína, disminución de residuo sanguíneo), mejoría de metabolismo coronario, profilaxis o tratamiento de complicación cardiovascular, profilaxis o tratamiento de complicación de falla cardíaca, profilaxis o tratamiento de anovulación, profilaxis o tratamiento de hirsutismo, profilaxis o tratamiento de hiperandrogenismo, mejoría de función pancreática (célula β), regeneración de páncreas (célula β), promoción de regeneración de páncreas (célula β) y similares.

El compuesto de la presente invención también se puede utilizar para la prevención secundaria y supresión del progreso de

diversas de las enfermedades mencionadas anteriormente (por ejemplo, evento cardiovascular tal como infarto al miocardio, etc).

El compuesto de la presente invención es particularmente como un agente (para profilaxis o tratamiento de diabetes tipo 2, diabetes por obesidad y similar).

Aunque la dosis del compuesto de la presente invención varía dependiendo del sujeto de administración, ruta de administración, enfermedad objetivo, condición y similar, el compuesto de la presente invención generalmente se proporciona como una dosis simple de aproximadamente 0.01 a 100 mg/kg de peso corporal, preferentemente 0.05 a 30 mg/kg de peso corporal, más preferentemente 0.1 a 10 mg/kg de peso corporal, en el caso de por ejemplo, administración oral a pacientes diabéticos adultos. Esta dosis se proporciona en forma deseable de 1 a 3 veces al día.

El compuesto de la presente invención se puede utilizar en combinación con fármacos tales como un agente terapéutico para diabetes, agente diabético para complicaciones diabéticas, un agente terapéutico para hiperlipidemia, un agente anti-hipertensión, un agente anti-obesidad, un diurético, un agente quimioterapéutico, un agente inmunoterapéutico, un agente anti-trombótico, un agente terapéutico para osteoporosis, un agente antidemencia, un mejorador de disfunción eréctil, un agente terapéutico para polakiuria o incontinencia urinaria, un agente terapéutico para disuria y similar (en lo sucesivo ser referido como un fármaco de combinación). En este caso, la programación de administración del compuesto de la presente invención y un fármaco de combinación no están limitadas. Esto se puede administrar en forma simultánea a la administración a un sujeto o administrarse en una forma por etapas. Además el compuesto de la presente invención y el fármaco de combinación se puede administrar como dos tipos de preparaciones, que contiene cada uno un ingrediente activo, o puede administrarse como una sola preparación que contiene ambos ingredientes activos.

La dosis del fármaco de combinación se puede determinar según sea adecuado con base en la dosis clínicamente empleada. La proporción del compuesto de la presente invención y el fármaco de combinación pueden determinarse en forma adecuada dependiendo del sujeto de administración, ruta de administración, enfermedad objetivo, condición, combinación y similares. Cuando por ejemplo, el sujeto de administración es un humano, el fármaco

de combinación se utiliza en una cantidad de 0.01 a 100 partes en peso por 1 parte en peso del compuesto de la presente invención.

Los ejemplos de los agentes terapéuticos para diabetes incluyen preparaciones de insulina (por ejemplo, preparaciones de insulina animal, extraídas de páncreas de bovino o cerdo; preparaciones de insulina humana sintetizadas genéticamente utilizando *Escherichia coli* o levadura; insulina de zinc, insulina de zinc de protamina; un fragmento o derivado de insulina (por ejemplo, INS-1), preparación de insulina oral), sensibilizadores de insulina (por ejemplo, pioglitazona o una sal del mismo (preferentemente clorhidrato), rosiglitazona o una sal del mismo (preferentemente maleato), Tesaglitazar, Ragaglitazar, Muraglitazar, Edaglitazona, Metaglidasen, Naveglitazar, AMG-131, THR-0921), inhibidores de α -glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitalto), biguanidas (por ejemplo, metformin, buformin o una sal del mismo (por ejemplo, clorhidrato, fumarato, succinato)), secretagogos de insulina 5 [sulfonilurea (por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, gliclopiramida, glimepirida, glipizida, glibuzol), repaglinida, nateglinida, mitiglinida o un hidrato de sal de calcio del mismo], inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV (por ejemplo, Alogliptin o una sal del mismo (preferentemente benzoato), Vildagliptin, Sitagliptin, Saxagliptin, T-6666, TS-021), agonistas $\beta 3$ (por ejemplo, AJ-9677), secretagogo de insulina dependiente de glucosa (por ejemplo, TAK- 875), agonistas GPR40 (por ejemplo, compuestos descritos en las Publicaciones de Patente WO2006083781A1 y US 2007/0265332A1), agonista GPR119 (por ejemplo, 15 MBX-2982, PSN-821, APD-668), agonistas de receptor GLP-1 [por ejemplo, GLP-1, agente GLP-IMR, NN-2211, AC-2993 (exendin-4), BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂, CJC-1131], agonistas de amilina (por ejemplo, pramlintida), inhibidores de fosfatasa de fosfotirosina (por ejemplo, vanadato de sodio), inhibidores de gluconeogénesis (por ejemplo, inhibidores de fosforilasa de glucogen, inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, antagonistas de glucagon), inhibidores de SGLT (contrantransportador de sodio-glucosa) (por ejemplo, T-1095), inhibidores de deshidrogenasa 11 β -hidroxiesteroide de (por ejemplo, BVT-3498, dapagliflozin, remogliflozin), adiponectina o agonistas del mismo, inhibidores IKK (por ejemplo, AS-25 2868), fármacos que mejoran la resistencia de leptina, agonistas de receptor de somatostatina, activadores de glucocinasa (por ejemplo, Ro-28-1675), GIP (péptido insulínotropico dependiente de Glucosa) y similares.

61
47

Los ejemplos de los agentes terapéuticos para complicaciones diabéticas incluyen inhibidores de reductasa de aldosa (por ejemplo, Tolrestat, Epalrestat, Zenarestat, Zopolrestat, Minalrestat, Fidarestat, CT-112, ranirestat (AS-3201)), factores neurotróficos y fármacos de incremento de los mismos (por ejemplo, NGF, NT-3, BDNF, promotores de secreción de producción de neurotrofina descritos en la Publicación de Patente WO01/14372 (por ejemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenoxi)propil]oxazol)), agentes que promueven la regeneración de nervios (por ejemplo, Y-128), inhibidores PKC (por ejemplo, mesilato de ruboxistaurina), inhibidores AGE (por ejemplo, ALT-946, pimagedina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT-766), ALT-711, EXO-226, Piridorin, Piridoxamina), depuradores de oxígeno activo (por ejemplo, ácido tioctico), vasodilatadores cerebrales (por ejemplo, tiapurida, mexiletino), agonistas de receptor de somatostatina (BIM23190), inhibidores de cinasa-1 de regulación de señal de apoptosis (ASK-1) y similares.

Los ejemplos de agentes terapéuticos para hiperlipidemia incluyen inhibidores de reductasa HMG-CoA (por ejemplo, pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, rosuvastatina y sales de los mismos (por ejemplo, sal de sodio, sal de calcio)), inhibidores de sintasa de escualeno (por ejemplo, lapaquistat o una sal del mismo (preferentemente acetato), compuestos de fibrato (por ejemplo, bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato), inhibidores de ACAT (por ejemplo, Avasimiba, Eflucimiba), resinas de intercambio de aniones (por ejemplo, colestiramina), probucol, fármacos de ácido nicotínico (por ejemplo, nicomol, niceritrol), icosapentato de etilo, fitosteroles (por ejemplo, soisterol, γ -orizanol) y similares.

Los ejemplos de agentes hipertensión incluyen inhibidores de enzima de conversión de angiotensina (por ejemplo, captoprilo, enalaprilo, delaprilo), y antagonistas de angiotensina II (por ejemplo, cilhexetilo de candesartan, losartan, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, tasosartan, ácido 1-[[2'-(2,5-dihidro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-2-etoxi-1H-benzimidazol-7-carboxílico), antagonistas de calcio (por ejemplo, manidipina, nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardipina), abridores del canal de potasio (por ejemplo, levcromakalim, L-27152, AL 0671, NIP-121), clonidina y similares.

62
48

Los ejemplos de los agentes antiobesidad incluyen agentes antiobesidad que actúan en sistema nervioso central (por ejemplo, dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, amfepramona, dexamfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex; antagonistas de receptor MCH (por ejemplo, SB-568849; SNAP-7941; compuestos descritos en la Publicaciones de Patente WO01/82925 y WO01/87834); antagonistas de neuropéptido Y (por ejemplo, CP-422935); antagonistas de receptor canabinoide (por ejemplo, SR-141716, SR-147778); antagonistas de grelina), inhibidores de lipasa pancreática (por ejemplo, orlistat, ATL-962), agonistas $\beta 3$ (por ejemplo, AJ-9677), anorexiantes de péptido (por ejemplo, leptina, CNTF (Factor Neurotrópico Ciliar)), agonistas de colecistoquinina (por ejemplo, lintitript, FPL-15849), disuasivos de alimentación (por ejemplo, P-57) y similares.

Los ejemplos del diuréticos incluyen derivados de xantina (por ejemplo, salicilato y teobromina de sodio, salicilato y teobromuro de calcio), preparaciones de tiazida (por ejemplo, etiazida, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidroc lorotiazida, hidroflometiazida, bencilhidroc lorotiazida, penflutizida, politiazida, meticlotiazida), preparaciones de antialdosterona (por ejemplo, espironolactona, triamtereno), inhibidores de deshidratasa de carbonato (por ejemplo, acetazolamida), preparaciobes de clorobencensulfonamida (por ejemplo, clortalidona, mefrusida, indapamida), azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida y similares.

Los ejemplos de los agentes quimioterapéuticos incluyen agentes de alquilación (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida), antagonistas metabólicos (por ejemplo, metotrexato, 5-fluorouracilo y derivados del mismo), antibióticos antitumor (por ejemplo, mitomicina, adriamicina), agentes anti-tumor, derivados de planta (por ejemplo, vincristina, vindesina, Taxol), cisplatín, carboplatín, etoposida y similares. De estos, Furtulon o NeoFurtulon, los cuales son derivados de 5-fluorouracilo, y similares son los preferidos.

Los ejemplos de los agentes inmunoterapéuticos incluyen microorganismos o componentes bacterianos (por ejemplo, derivados de dipéptido de muramilo, Picibanil), polisacáridos que tienen actividad de potenciación de inmunidad (por ejemplo, lentinana, esquizofillan, krestin), citocinas obtenidas mediante técnicas de construcción genética (por ejemplo, interferón, interleucina (IL)), factores de estimulación de colonia (por

ejemplo, factor de estimulación de colonia de granulocito, eritropoyetina) y similares, dando preferencia a interleucinas tales como IL-1, IL-2, IL-12 y similares.

Los ejemplos de los agentes antitrombóticos incluyen heparina (por ejemplo, sodio de heparina, calcio de heparina, sodio de dalteparina), warfarinas (por ejemplo, potasio de warfarina), fármacos anti-trombina (por ejemplo, aragatroban), agentes trombolíticos (por ejemplo, urocinasa, tisocinasa, alteplasa, nateplasa, monteplasa, pamiteplasa), inhibidores de agregación de plaquetas (por ejemplo, clorhidrato de ticlopidina, cilostazol, icosapentato de etilo, sodio de beraprost, clorhidrato de sarpogrelato) y similares.

Los ejemplos de los agentes terapéuticos para osteoporosis incluyen alfacalcidol, calcitriol, elcatonina, salmón de calcitonina, estriol, ipriflavona, disodio de risedronato, disodio de pamidronato, hidrato de sodio de alendronato, disodio de incadronato y similares.

Los ejemplos de los agentes antidemencia incluyen tacrina, donepezilo, rivastigmina, galantamina y similares.

Los ejemplos de los mejoradores de disfunción eréctil incluyen apomorfina, citrato de sildenafil y similares.

Los ejemplos de agentes terapéuticos para polakiuria o incontinencia urinaria incluyen clorhidrato de flavoxato, clorhidrato de oxibutinina, clorhidrato de propiverina y similares.

Los ejemplos de agentes terapéuticos para disuria incluyen inhibidores de estearasa de acetilcolina (por ejemplo, distigmina) y similares.

Además, los fármacos que tienen una acción para mejorar la caquexia establecida en modelos animales y situaciones clínicas, tal como inhibidores de ciclooxigenasa (por ejemplo, indometacina), derivados de progesterona (por ejemplo, acetato de megestrol), glucosteroides (por ejemplo, dexametasona), agentes de metoclopramida, agentes de tetrahidrocanabinol, agentes que mejoran el metabolismo de grasa (por ejemplo, ácido eicosapentanoico), hormonas de crecimiento, IGF-1, o anticuerpos para un factor que induce la caquexia tal como TNF- α , LIF, IL-6, oncostatina M y similares, se puede utilizar en combinación con el compuesto de la presente invención.

64
58

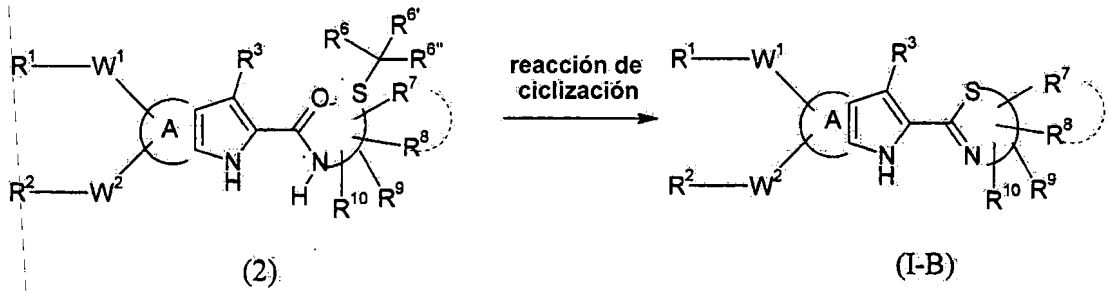
El fármaco de combinaciones preferentemente una preparación de insulina, sensibilizador de insulina, inhibidor de α -glucosidasa, biguanida, secretagogo de insulina (preferentemente sulfonilurea) y similares.

Se pueden utilizar dos o más tipos de fármacos de combinación antes mencionados en una combinación adecuada.

Cuando el compuesto de la presente invención se utiliza en combinación con un fármaco de combinación, la cantidad del mismo puede reducirse dentro de un rango seguro en consideración a la contra-acción de estos agentes. Particularmente, la dosis de un sensibilizador de insulina, un secretagogo de insulina (preferentemente una sulfonilurea) y una biguanida pueden reducirse en comparación con la dosis normal. Por consiguiente, un efecto adverso que puede ser originado por estos agentes puede evitarse en forma segura. Además, la dosis del agente terapéutico para complicaciones diabéticas, el agente terapéutico para hiperlipidemia y el agente antihipertensión, se puede reducir, por lo cual se puede evitar en forma efectiva un efecto adverso el cual pueda ser originado por estos agentes.

El compuesto (I) puede ser producido, por ejemplo de acuerdo con el método mostrado en los siguientes Esquemas de Reacción 1, 2, 3 o 4.

Esquema de Reacción 1



en donde R^6 , $R^{6'}$ y $R^{6''}$ son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido o un grupo C_{6-14} arilo opcionalmente sustituido; R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son independientemente un átomo de hidrógeno o el "sustituyente" antes mencionado para el anillo B; y los otros símbolos son tal como se definió anteriormente.

Los ejemplos del "grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido" o para R^6 , $R^{6'}$ o $R^{6''}$ incluyen los similares al "grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido" para R^2 , y el grupo metilo y grupo etilo son los preferidos.

57

Los ejemplos del "grupo C₆₋₁₄ arilo opcionalmente sustituido" para R⁶, R^{6'} o R^{6''} incluyen los similares al "grupo C₆₋₁₄ arilo opcionalmente sustituido" para R¹, y un grupo fenilo y un grupo 4-metoxifenilo son los preferidos.

El compuesto (I-B) puede producirse a partir del compuesto (2) de acuerdo con el método descrito en la Publicación de Angew. Chem., Int. Ed., 2003, vol. 42, página 83; Tetrahedron, 1999, vol. 55, página 10271, o similares.

Esta reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto (2) con óxido de trifenilfosfina y anhídrido de trifluorometansulfónico o pentacloruro fosforoso.

Esta reacción se lleva a cabo sin un solvente o en un solvente inerte para la reacción. El solvente no está particularmente limitado siempre que proceda la reacción, y los ejemplos del mismo incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano y similares; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetileno y similares. Estos solventes se pueden utilizar en una mezcla en una proporción adecuada.

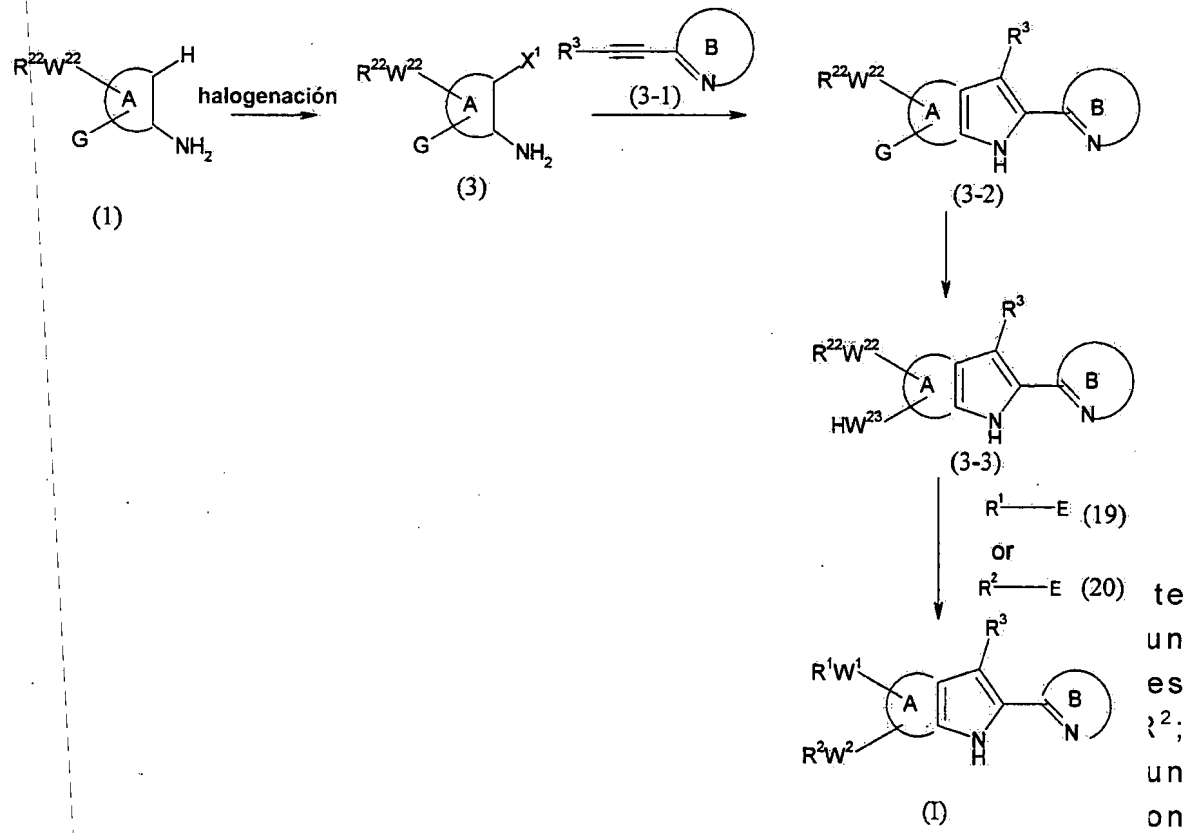
La cantidad de óxido de trifenilfosfina que será utilizada generalmente es de 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 6 mol, por 1 mol del compuesto (2).

La cantidad del anhídrido trifluorometanosulfónico o pentacloruro fosforoso que será utilizada generalmente es de 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 6 mol, por 1 mol del compuesto (2).

La temperatura de reacción generalmente es de -70°C a 100°C, preferentemente -30°C a 60°C. El tiempo de reacción es generalmente de 0.5 a 20 horas, preferentemente 0.5 a 6 horas.

El compuesto (2) utilizado como un material de partida para esta reacción puede ser producido por ejemplo, de acuerdo con el método mostrado en el esquema de reacción 5 antes mencionado o en un método análogo al mismo.

Esquema de Reacción 2



como se definió anteriormente.

Los ejemplos del "grupo de partida" para E incluyen un átomo de halógeno; un grupo C_{1-6} alquilsulfoniloxi opcionalmente halogenado (por ejemplo, metanosulfoniloxi, etansulfoniloxi, triclorometansulfoniloxi, trifluorometansulfoniloxi); un grupo C_{6-10} arilsulfoniloxi que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{1-6} alcoxi y un grupo nitro (por ejemplo, fenilsulfoniloxi, m-nitrofenilsulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi); un grupo C_{1-6} alcoxisulfoniloxi; un grupo C_{6-10} ariloxisulfoniloxi y similares.

Los ejemplos del grupo de protección para un grupo amino del "grupo amino opcionalmente protegido" para G incluyen los mencionados más adelante.

Los ejemplos del grupo de protección para un grupo hidroxilo del "grupo hidroxilo opcionalmente protegido" para G incluyen los que se mencionan más adelante.

El compuesto (3) se puede producir mediante halogenación del compuesto (1) con un agente de halogenación, de acuerdo a un método conocido *per se* (por ejemplo, el método descrito en la Publicación de "Jikken Kagaku Koza (Curso de Química

67
53
Experimental)", 4° edición, vol. 19, páginas 424 a 467) o un método de análogo al mismo.

Los ejemplos del agente de halogenación incluyen N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, yodina, dicloroyodato de benciltrimetilamonio y similares.

Esta reacción se lleva a cabo preferentemente en un solvente inerte a la reacción. El solvente no se limita particularmente, siempre que proceda la reacción, y los ejemplos del mismo incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, ter-butanol y similares; ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido fórmico y similares; éteres tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter ter-butilmetílico; éter di-isopropílico, 1,2-dimetoxietano y similares; ésteres tales como formato de etilo, acetato de etilo, acetato de n-butilo, acetato de ter-butilo y similares; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, tricloroetileno y similares; hidrocarburos tales como n-hexano, benceno, tolueno y similares; amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares; sulfolano; hexametilfosforamida; agua y similares. Estos solventes se pueden utilizar en una mezcla en una proporción adecuada.

La cantidad del agente de halogenación será utilizada generalmente es de 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 3 mol, per 1 mol del compuesto (1).

La temperatura de reacción es generalmente de -30°C a 120°C, preferentemente de -10°C a 100°C.

El tiempo de reacción es generalmente de 0.5 a 24 horas, preferentemente de 1 a 20 horas.

El compuesto (3-2) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (3) con el compuesto (3-1) en la presencia de un reactivo de metal, de acuerdo con un método conocido per se (por ejemplo, el método descrito en la publicación de Síntesis, 2005, página 1706; Organic Letters, 2003, página 3843 o similares) o un método análogo al mismo.

Los ejemplos del reactivo de metal utilizado para esta reacción incluyen reactivos de paladio tales como acetato de

54

paladio(II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y similares; reactivos de cobre tales como yoduro de cobre(I), nitrato de (1,10-fenantrolin)bis(trifenilfosfina)cobre(I), y similares. Estos se pueden utilizar en una mezcla en una proporción adecuada.

La producción de esta reacción se puede mejorar cuando se lleva a cabo en la presencia conjunta de una base. Los ejemplos de la base incluyen hidróxidos de metal alcali tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares; hidróxidos de metal de tierra alcalina tales como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio y similares; carbonatos de metal alcali tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares; carbonatos de hidrógeno de metal alcali tales como carbonato de hidrógeno de sodio, carbonato de hidrógeno de potasio y similares; fosfatos de metal alcali tales como fosfato de potasio, fosfato de sodio y similares; C₁₋₆ alcóxidos de metal alcali tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de potasio y similares; bases orgánicas tales como trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, picolina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-5-noneno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo [5.4.0]-7-undeceno, y similares.

Esta reacción se lleva a cabo preferentemente en un solvente inerte para la reacción. Los ejemplos del solvente incluyen los significados en el método de producción del compuesto (3) antes mencionado. Además, las bases orgánicas antes mencionadas tales como trietilamina, piridina y similares pueden utilizarse como un solvente.

La cantidad del compuesto (3-1) que será utilizada generalmente es de 1 a 5 mol, preferentemente de 1 a 3 mol, por 1 mol del compuesto (3).

La cantidad del reactivo de metal que será utilizada generalmente es de 0.05 a 3 mol, preferentemente de 0.1 a 1 mol, por 1 mol del compuesto (3).

La cantidad de la base que será utilizada generalmente es de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 3 mol, por 1 mol del compuesto (3).

La temperatura de reacción generalmente es de -30°C a

140°C, preferentemente de -10°C a 100°C.

Aunque el tiempo de reacción varía del tipo y cantidad del reactivo de metal que será utilizado, generalmente es de 0.5 a 24 horas, preferentemente de 1 a 20 horas.

Cuando G es un grupo amino protegido o un grupo hidroxilo protegido, el compuesto (3-3) puede producirse sometiendo el compuesto (3-2) a desprotección, utilizada generalmente en química de péptido y similar (por ejemplo, un tratamiento ácido, un tratamiento alcali, una reducción catalítica y similar), si se desea.

Cuando G es un grupo nitro, el compuesto (3-3) puede producirse reduciendo el compuesto (3-2) con un agente de reducción.

Los ejemplos del agente de reducción incluyen metales tales como hierro, zinc, estaño y similares; sulfuros tales como ditonita de sodio y similares.

La cantidad del agente de reducción que será utilizada se determina adecuadamente dependiendo del tipo del agente de reducción. Por ejemplo, la cantidad de metal que será utilizada generalmente es de 1 a 20 mol, preferentemente de 1 a 5 mol, por 1 mol del compuesto (3-2), y la cantidad del sulfuro que será utilizada generalmente es de 1 a 20 mol, preferentemente de 1 a 5 mol, por 1 mol del compuesto (3-2).

Esta reacción de reducción también puede llevarse a cabo mediante reacción de hidrogenación. En este caso, por ejemplo, se utiliza un catalizador tal como carbono de paladio, negro de paladio, dióxido de paladio, níquel Raney, cobalto Raney, tricloruro de hierro y similares.

La cantidad del catalizador que será utilizada generalmente es de 5% a 1000% en peso, preferentemente de 10% a 300% en peso, relativa al compuesto (3-2).

La reacción de hidrogenación también se puede llevar a cabo utilizando hidrógeno de gas o diversas fuentes de hidrógeno. Los ejemplos de la fuente de hidrógeno incluyen ácido fórmico, formato de amonio, formato de trietilamonio, fosfinato de sodio, hidrazina y similares.

10
18

La cantidad de la fuente de hidrógeno que será utilizada generalmente es de 1 a 100 mol, preferentemente de 1 a 5 mol, por 1 mol del compuesto (3- 2).

La reacción de reducción preferentemente se lleva a cabo en un solvente inerte para la reacción. El solvente no se limita particularmente siempre que la reacción proceda, y los ejemplos del mismo incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2- propanol, alcohol ter-butílico y similares; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1, 2-dimetoxietano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, hexametilfosforamida y similares; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico y similares. Estos solventes se pueden utilizar en una mezcla en una proporción adecuada.

Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo y cantidad del agente de reducción y el catalizador utilizado, generalmente es de 0.5 horas a 100 horas, preferentemente de 1 hora a 50 horas.

La temperatura de reacción generalmente es de -20°C a 120°C, preferentemente de 0°C a 80°C.

El compuesto (I) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (3-3) con el compuesto (19) o el compuesto (20).

Cuando E es un grupo hidroxilo, esta reacción se lleva a cabo de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en la publicación de Síntesis, 1981, página 1, o un método análogo al mismo. Específicamente, esta reacción se lleva a cabo generalmente en la presencia de un compuesto de fósforo orgánico y un agente electrofílico, en un agente que no influencia adversamente la reacción.

Los ejemplos del compuesto de fósforo orgánico incluyen trifenilfosfina, tributilfosfina y similares.

Los ejemplos del agente electrofílico incluyen azodicarboxilato de dimetilo, azodicarboxilato de diisopropilo, azodicarbonildipiperazina y similares.

La cantidad del compuesto de fósforo orgánico y el agente electrofílico que será utilizado preferentemente es de 1 a 5 mol, por 1 mol del compuesto (3-3), respectivamente.

La cantidad del compuesto (19) o el compuesto (20) que será utilizada generalmente es de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 3 mol, por 1 mol del compuesto (3-3).

Esta reacción se lleva a cabo preferentemente en un solvente inerte para la reacción. El solvente no está particularmente limitado siempre que la reacción proceda, y los ejemplos del mismo incluyen éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano y similares; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares. Estos solventes se pueden utilizar en una mezcla en una proporción adecuada.

La temperatura de reacción generalmente es de -50°C a 150°C , preferentemente de -10°C a 100°C .

El tiempo de reacción generalmente es de 0.5 a 20 horas, preferentemente de 1 a 15 horas.

Cuando E es un grupo de partida, esta reacción se lleva a cabo en la presencia de una base, de acuerdo con un método convencional.

Los ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de hidrógeno de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares; aminas tales como piridina, trietilamina, N,N-dimetilanilina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en y similares; hidruros de metal tales como hidruro de potasio, hidruro de sodio, y similares; alcóxidos de metal alcali tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de potasio y similares; alquil-litios tales como n-butil-litio, ter-butil-litio, metil-litio y similares.

La cantidad de la base que será utilizada preferentemente es de 1 a 5 mol, por 1 mol del compuesto (3-3).

La cantidad del compuesto (19) o el compuesto (20) que

72
58
será utilizada generalmente de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 3 mol, por 1 mol del compuesto (3-3).

Esta reacción se lleva a cabo preferentemente en un solvente inerte para la reacción. El solvente no está limitado particularmente siempre que la reacción proceda, y los ejemplos del mismo incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico y similares; cetonas tales como acetona, 2-butanona y similares; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares. Estos solventes se pueden utilizar en una mezcla en una proporción adecuada.

La temperatura de reacción generalmente es de -50°C a 150°C, preferentemente de -10°C a 100°C.

El tiempo de reacción generalmente es de 0.5 a 20 horas, preferentemente de 1 a 15 horas.

El compuesto (I) también se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (3-3) con un agente de alquilación.

Los ejemplos del agente de alquilación incluyen análogos de diazometano tales como diazometano, trimetilsilildiazometano y similares; sulfato de dialquilo tales como sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo y similares.

La cantidad del agente de alquilación que será utilizada preferentemente es de 1 a 5 mol, por 1 mol del compuesto (3-3).

Esta reacción se lleva a cabo preferentemente en un solvente inerte para la reacción. El solvente no está particularmente limitado siempre que la reacción proceda, y los ejemplos del mismo incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico y similares; cetonas tales como acetona, 2-butanona y similares; nitrilos tales como acetonitrilo propionitrilo y similares; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares; agua y similares. Estos solventes se pueden utilizar en una mezcla en una proporción adecuada.

Cuando se utiliza un sulfato de dialquilo o similares, la reacción se puede llevar a cabo en la presencia de una base. Los ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de hidrógeno de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares; aminas tales como piridina, trietilamina, N,N-dimetilanilina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en y similares; hidruros de metal tales como hidruro de potasio, hidruro de sodio y similares; alcóxidos de metal alcali tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de potasio y similares; alquil-litios tales como n-butil-litio, ter-butil-litio, metil-litio y similares.

La cantidad de la base que será utilizada preferentemente es de 1 a 5 mol, por 1 mol del compuesto (3-3).

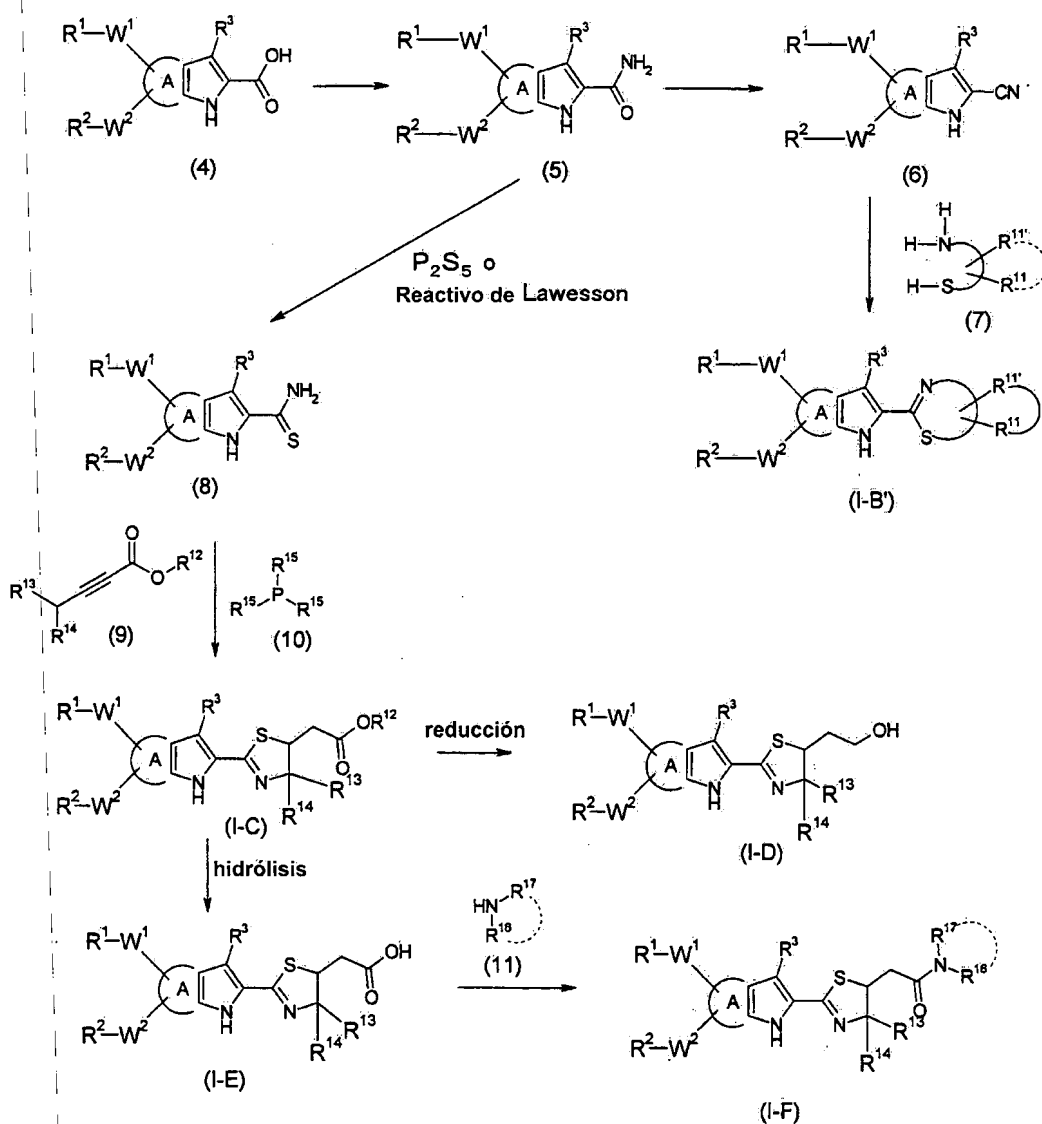
La temperatura de reacción generalmente es de -50°C a 150°C, preferentemente de -10°C a 120°C.

El tiempo de reacción generalmente es de 0.5 a 100 horas, preferentemente de 1 a 60 horas.

El compuesto (1) utilizado como material de partida para esta reacción se puede producir de acuerdo con el método que se muestra en el Esquema de Reacción 8 que se menciona más adelante, un método conocido per se o un método análogo al mismo.

El compuesto (3-1), el compuesto (19) y el compuesto (20) utilizados como materiales de partida para esta reacción, pueden ser producidos de acuerdo con un método conocido per se o un método análogo al mismo.

Esquema de Reacción 3



en donde R^{11} , $R^{11'}$, R^{13} y R^{14} son independientemente un átomo de hidrógeno, o el "sustituyente" antes mencionado para el anillo B; R^{12} es un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido o un grupo C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido; R^{15} es un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido o un grupo arilo opcionalmente sustituido; R^{16} y R^{17} son independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo carboxi, un grupo hidroxilo, un grupo C_{1-6} alcoxi, un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo, un grupo amino y un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo; un grupo C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo carboxi, un grupo hidroxilo, un grupo C_{1-6} alcoxi, un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo, un grupo amino y un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo; un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo carboxi, un

75
61

grupo hidroxilo, un grupo C₁₋₆ alcoxi-carbonilo y un grupo amino; o un grupo amino opcionalmente mono- o di-substituido por un sustituyente(s) seleccionado de un grupo C₁₋₆ alquilo, un grupo carboxi, un grupo hidroxilo, un grupo C₁₋₆ alcoxi-carbonilo y un grupo C₁₋₆ alquilsulfonilo, o R¹⁶ y R¹⁷ en combinación, forman opcionalmente un heterociclo que contiene nitrógeno (por ejemplo, morfolina) opcionalmente substituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo C₁₋₆ alquilo, un grupo carboxi, un grupo hidroxilo, un grupo C₁₋₆ alcoxi-carbonilo, un grupo amino y un grupo C₁₋₆ alquilsulfonilo; y los otros símbolos son tal como se definieron anteriormente.

Los ejemplos del "grupo C₁₋₆ alquilo opcionalmente substituido" para R¹² o R¹⁵ incluyen los similares al "grupo C₁₋₆ alquilo opcionalmente substituido" para R².

Los ejemplos del "grupo C₃₋₁₀ cicloalquilo opcionalmente substituido" para R¹² incluyen los similares al "grupo C₃₋₁₀ cicloalquilo opcionalmente substituido" para R¹.

Los ejemplos del "grupo C₆₋₁₄ arilo opcionalmente substituido" para R¹⁵ incluyen los similares al "grupo C₆₋₁₄ arilo opcionalmente substituido" para R¹.

El compuesto (1-B') se puede producir utilizando el compuesto (4) en tres pasos.

En el primer paso, el compuesto (5) se puede producir sometiendo al compuesto (4) a una reacción de amidación.

Esta reacción se lleva a cabo de acuerdo con el método conocido per se, por ejemplo, (A) un método para someter el compuesto (4) o una sal del mismo y amonía, o una sal del mismo a condensación directa con un agente de condensación (por ejemplo, dicitcloexilcarbodiimida), o (B) un método para hacer reaccionar en forma adecuada un derivado reactivo del grupo carboxi del compuesto (4) o una sal del mismo con amonía o una sal del mismo, y similares.

Los ejemplos del derivado reactivo del grupo carboxi del compuesto (4) incluyen

- 1) un haluro ácido;
- 2) una azida ácida;
- 3) un anhídrido de ácido mezclado con un ácido (por

ejemplo, fosfatos substituidos tales como dialquifosfato, fenilfosfato, difenilfosfato, dibencilfosfato, fosfato halogenado y similares; ácido dialquifosforoso; ácido sulfuroso; ácido tiosulfúrico; ácido sulfúrico; ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico y similares; ácidos carboxílicos alifáticos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido píválico, ácido pentanoico, ácido isopentanoico, ácido tricloroacético y similares; ácidos carboxílicos aromáticos tales como ácido benzoico y similares);

4) un anhídrido de ácido simétrico;

5) una amida activada con imidazol, imidazol substituido-4, dimetilpirazol, triazol o tetrazol;

6) un éster activado tal como éster cianometílico, éster metoximetílico, éster dimetiliminometílico, éster vinílico, éster propargílico, éster p-nitrofenílico, éster triclorofenílico, éster pentaclorofenílico, éster mesilfenílico, éster fenilazofenílico, tioéster fenílico, éster p-nitrofenílico, tioéster p-cresílico, tioéster carboximetílico, éster piranílico, éster piridílico, éster piperidílico, éster 8-quinoliltioílico y similares;

7) un éster con un compuesto N-hidroxi (por ejemplo, N,N-dimetilhidroxiamina, 1-hidroxi-2-(1H)-piridona, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxi-ftalimida, 1-hidroxi-1H-benzotriazol); y similares. Estos derivados reactivos se determinan en forma adecuada de acuerdo con el tipo del compuesto (4) que será utilizado.

Los ejemplos preferidos de la sal del compuesto (4) o un derivado reactivo del grupo carboxi incluyen sales con una base, tal como sales de metal alcali (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio y similares), sales de metal de tierra alcalina (por ejemplo, sal de calcio, sal de magnesio y similares), sales de amonio, sales de base orgánica (por ejemplo, sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de dicitclohexilamina, sal de N,N-dibenciletiléndiamina y similares) y similares.

Los ejemplos de la amonia o una sal del mismo incluyen amonia acuosa, acetato de amonio, cloruro de amono, complejo de 1-hidroxibenzotriazo amonia y similares.

Cuando se utiliza un haluro de ácido como un derivado reactivo del grupo carboxi, la reacción se lleva a cabo en la presencia de una base, en un solvente que no influencia adversamente la reacción.

37
63

Los ejemplos de la base incluyen metales alcali, tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares; hidróxidos de metal de tierra alcalina tales como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio y similares; carbonatos de metal alcali tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares; carbonatos de hidrógeno de metal alcali tales como carbonato de hidrógeno de sodio, carbonato de hidrógeno de potasio y similares; C₁₋₆ alcóxidos de metal alcali tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de potasio y similares; bases orgánicas tales como trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, picolina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-5-noneno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno y similares; amidas de litio tales como metil-litio, n-butil-litio, sec-butil-litio, ter-butil-litio y similares.

La cantidad de la base que será utilizada generalmente es de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 3 mol, por 1 mol del compuesto (4).

Los ejemplos del solvente que no influyen adversamente la reacción incluyen hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico y similares; acetato de etilo, agua y similares. Estos solventes se pueden utilizar en una mezcla en una proporción adecuada. La cantidad de amoníaco o una sal del mismo que será utilizada generalmente es de 1 a 10 moles, preferentemente 1 a 5 moles, por 1 mol del compuesto (4).

La temperatura de reacción generalmente es de -30°C a 100°C, preferentemente de 0°C a 50°C.

El tiempo de reacción generalmente es de 0.5 a 20 horas, preferentemente 1 a 15 horas.

Cuando se utiliza un anhídrido de ácido mezclado como un derivado reactivo del grupo carboxi, la reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto (4) con el clorocarbonato (por ejemplo, clorocarbonato de metilo, clorocarbonato de etilo, clorocarbonato de isobutilo etc.) en la presencia de una base (por ejemplo, trietilamina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilanilina, carbonato de hidrógeno de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio etc.), en un solvente que no influya de manera

adversa la reacción, posteriormente haciendo reaccionar el compuesto resultante con una amonia o una sal del mismo.

La cantidad del clorocarbonato que será utilizada generalmente es de 1 a 5 moles, preferentemente 1 a 3 moles, por 1 mol del compuesto (4).

La cantidad de la base que será utilizada generalmente es de 1 a 10 moles, preferentemente 1 a 3 moles, por 1 mol del compuesto (4).

La cantidad de la amonia o sal del mismo que será utilizada generalmente es de 1 a 10 moles, preferentemente 1 a 5 moles, por 1 mol del compuesto (4).

Los ejemplos del solvente que no influncian de manera adversa la reacción incluyen hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico y similares; acetato de etilo, agua y similares. Estos solventes pueden utilizarse en una mezcla en una proporción adecuada.

La temperatura de reacción generalmente es de -30°C a 100°C.

El tiempo de reacción generalmente es de 0.5 a 20 horas.

Cuando el compuesto (4) se utiliza en la forma de un ácido libre o una sal del mismo, la reacción se lleva a cabo en un solvente inerte para la reacción, en la presencia de un agente de condensación convencional tal como carbodiimida (por ejemplo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-morfolinoetilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-(4-dietilaminociclohexil)carbodiimida, N,N'-dietilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida, N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y similares), N,N'-carbonilbis (2-metilimidazol), un fosfato de trialquilo, un polifosfafo (por ejemplo, polifosfafo de etilo, polifosfafo de isopropilo y similares), oxiclورو fosforoso, difenilfosforilazida, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, un haloformato de alquilo inferior (por ejemplo, cloroformato de etilo, cloroformato de isopropilo y similares), trifenilfosfina, N-hidroxibenzotriazol, 1-(p-clorobencensulfonilo)-6-cloro-1H-benzotriazol, reactivo-Vilsmeier (preparado a través de la reacción de N,N'-dimetilformamida y cloruro de tionilo, fosgeno,

29
45

cloroformato de triclorometilo, oxiclورو fosforoso o similares), y similares. La cantidad del agente de condensación que será utilizada generalmente es de 1 a 5 moles, preferentemente 1 a 3 moles, por 1 mol del compuesto (4).

La cantidad de la amonia o sal del mismo que será utilizada generalmente es de 1 a 10 moles, preferentemente 1 a 5 moles, por 1 mol del compuesto (4).

Esta reacción se puede llevar a cabo en la presencia de una base, si se desea. Los ejemplos de la base incluyen trietilamina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilanilina, carbonato de hidrógeno de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares.

La cantidad de la base que será utilizada generalmente es de 1 a 10 moles, preferentemente 1 a 3 moles, por 1 mol del compuesto (4).

Los ejemplos del solvente que no influyen adversamente la reacción incluyen hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico y similares; acetato de etilo, agua y similares. Estos solventes se pueden utilizar en una mezcla en una proporción adecuada.

La temperatura de reacción generalmente es de -30°C a 100°C , preferentemente 0°C a 60°C . El tiempo de reacción generalmente es de 0.5 a 20 horas, preferentemente 1 a 15 horas.

Cuando se utiliza una azida de ácido, un anhídrido de ácido simétrico, una amida activada, un éster activado, un éster con un compuesto N-hidroxi, o similares como un derivado reactivo del grupo carboxi, la reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método conocido por se.

El compuesto (4), utilizado como un material de partida para esta reacción se puede producir de acuerdo con el método mostrado en el esquema de reacción 6 mencionado más adelante o un método análogo al mismo.

En el segundo paso, el compuesto (6) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (5) con un agente de deshidratación. Los ejemplos del agente de deshidratación incluyen anhídrido acético, anhídrido trifluoroacético, pentóxido difosforoso, pentacloruro fosforoso, oxiclورو fosforoso, cloruro

de tionilo, cloruro de oxalilo, 1,3-diciclohexilcarbodiimida, cloruro cianúrico y similares.

Esta reacción se puede llevar a cabo en la presencia de una base, si se desea. Los ejemplos de la base incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina y similares; bases inorgánicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares.

Esta reacción se lleva a cabo sin solvente o en un solvente inerte para la reacción. Los ejemplos del solvente incluyen hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico y similares; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de etilo, acetato de n-butilo, acetato de ter-butilo y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares, y similares. Estos solventes se pueden utilizar en una mezcla en una proporción adecuada.

La cantidad de agente de deshidratación y la base que será utilizada generalmente es de 1 a 10 moles, preferentemente 1 a 3 moles, por 1 mol del compuesto (5), respectivamente.

La temperatura de reacción generalmente es de -30°C a 120°C, preferentemente -10°C a 100°C. El tiempo de reacción generalmente es de 0.5 a 20 horas, preferentemente 1 a 15 horas.

En el tercer paso, el compuesto (1-B') se puede producir a partir del compuesto (6).

Esta reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto (6) con el compuesto (7), de acuerdo con el método descrito en la publicación de Eur. J. Med. Chem., 1993, vol. 28, página 29.

Esta reacción se lleva a cabo sin un solvente o en un solvente inerte para la reacción. El solvente no está limitado particularmente siempre que la reacción proceda, y los ejemplos del mismo incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol ter-butílico y similares; éteres tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter ter-butilmetílico, éter diisopropílico, 1,2-dimetoxietano y similares; ésteres tales como formato de etilo, acetato de etilo, acetato de

81
67

n-butilo y similares; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetileno y similares; hidrocarburos tales como n-hexano, benceno, tolueno y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares. Estos solventes se pueden utilizar en una mezcla en una proporción adecuada.

Esta reacción se puede llevar a cabo en la presencia de un ácido, si se desea. Los ejemplos del ácido incluyen ácidos minerales tales como ácido hidrocórico, ácido sulfúrico y similares; ácidos de Lewis tales como trihaluro de boro (por ejemplo, tricloruro de boro, trifluoruro de boro), tetrahaluro de titanio (por ejemplo, tetracloruro de titanio, tetrabromuro de titanio), haluro de aluminio (por ejemplo, cloruro de aluminio, bromuro de aluminio) y similares; ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético y similares, y similares.

La cantidad del compuesto (7) y el ácido que se utilizarán generalmente es de 0.1 a 10 moles, preferentemente 1 a 3 moles, por 1 mol del compuesto (6), respectivamente.

La temperatura de reacción generalmente es de -30°C a 120°C, preferentemente 0°C a 100°C. El tiempo de reacción generalmente es de 0.5 a 20 horas, preferentemente 1 a 15 horas.

El compuesto (7) utilizado como un material de partida para esta reacción se puede producir de acuerdo con un método conocido por se o un método análogo al mismo.

El compuesto (I-C) se puede producir utilizando el compuesto (5) en dos pasos.

En el primer paso, se puede producir el compuesto (8) haciendo reaccionar el compuesto (5) con pentasufuro difosforoso o reactivo de Lawesson.

Esta reacción se lleva a cabo sin un solvente o en un solvente inerte para la reacción. El solvente no está limitado particularmente siempre que la reacción proceda, y los ejemplos del mismo incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano y similares; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono,

82
68

tricloroetileno y similares; bases tales como piridina, N,N-dimetilanilina, y similares, y similares. Estos solventes se pueden utilizar en una mezcla en una proporción adecuada.

La cantidad del pentasulfuro difosforoso o reactivo de Lawesson que será utilizada generalmente es de 0.5 a 10 moles, preferentemente 0.5 a 3 moles, por 1 mol del compuesto (5).

La temperatura de reacción generalmente es de -30°C a 140°C, preferentemente -10°C a 120°C. El tiempo de reacción generalmente es de 0.5 a 20 horas, preferentemente 1 a 15 horas.

En el segundo paso, el compuesto (I-C) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (8) con el compuesto (9) en la presencia del compuesto (10). Esta reacción se lleva a cabo de acuerdo con el método descrito en la Publicación de J. Org. Chem., 2002, vol. 67, página 4595.

Esta reacción se lleva a cabo sin un solvente o en un solvente inerte para la reacción. El solvente no está limitado particularmente siempre que la reacción proceda, y los ejemplos del mismo incluye éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano y similares; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetileno y similares, y similares. Estos solventes se pueden utilizar en una mezcla en una proporción adecuada.

La cantidad del compuesto (9) que será utilizada generalmente es de 1 a 10 moles, más preferentemente 1 a 4 moles, por 1 mol del compuesto (8).

La cantidad del compuesto (10) que será utilizada generalmente es de 0.1 a 10 moles, preferentemente 0.1 a 4 moles, por 1 mol del compuesto (8).

La temperatura de reacción generalmente es de -30°C a 140°C, preferentemente -10°C a 120°C. El tiempo de reacción generalmente es de 0.5 a 20 horas, preferentemente 1 a 15 horas.

Los compuestos (9) y (10) utilizados como materiales de partida para esta reacción se puede producir de acuerdo con un método conocido por se o un método análogo al mismo.

El compuesto (I-D) se puede producir sometiendo el compuesto (I-C) a una reacción de reducción.

Los ejemplos del agente de reducción utilizados para esta reacción incluyen hidruros de metal tales como hidruro de aluminio, hidruro de diisobutiluminio, hidruro de tributilestaño y similares; los compuestos de complejo de hidrógeno de metal tales como hidruro de aluminio de litio, borohidruro de sodio, borohidruro de litio, borohidruro de calcio y similares; complejos de borano tales como complejo de borano-tetrahidrofurano, complejo de borano-sulfuro de dimetilo y similares; alquilboranos tales como texilborano, disiamilborano y similares; diborano y similares.

La cantidad del agente de reducción que se utilizará se determina en forma adecuada dependiendo del tipo del agente de reducción. Por ejemplo, la cantidad del hidruro de metal o compuesto del complejo de hidruro de metal que será utilizada es de 0.25 a 10 moles, preferentemente 0.5 a 5 moles, por 1 mol del compuesto (I-C), y la cantidad del complejo de borano, alquilborano o diborano que será utilizado es de 1 a 10 moles, preferentemente 1 a 5 moles, por 1 mol del compuesto (I-C).

La reacción de reducción se lleva a cabo de manera conveniente en un solvente inerte para la misma. El solvente no se limita particularmente siempre que la reacción proceda, y los ejemplos del mismo incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol ter-butílico y similares; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica y similares; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido metansulfónico y similares, y similares. Estos solventes se pueden utilizar en una mezcla en una proporción adecuada.

Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo y cantidad del agente de reducción que será utilizado, generalmente es de 0.5 horas a 100 horas, preferentemente 1 hora a 50 horas. La temperatura de reacción generalmente es de -20 a 120°C, preferentemente 0 a 80°C.

24
70

El compuesto (I-E) se puede producir sometiendo el compuesto (I-C) a hidrólisis. La hidrólisis se lleva a cabo utilizando un ácido o una base de acuerdo con un método convencional.

Los ejemplos del ácido incluyen ácidos minerales tales como ácido hidroc্লórico, ácido sulfúrico y similares; ácidos de Lewis tales como tricloruro de boro, tribromuro de boro, tricloruro de aluminio, tribromuro de aluminio y similares; ácidos orgánicos tales como ácido trifluoroacético, ácido p-toluensulfónico y similares, y similares. El ácido de Lewis se puede utilizar en combinación con un tiol (por ejemplo, etanotiol) o un sulfuro (por ejemplo, dimetilsulfuro).

Los ejemplos de la base incluyen hidróxido de metal alcali tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario y similares; carbonatos de metal alcali tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares; C₁₋₆ alcóxidos de metal alcali tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de potasio y similares; bases orgánicas tales como trietilamina, imidazol, formamidina y similares, y similares.

La cantidad del ácido o base que será utilizada generalmente es de aproximadamente 0.5 a 10 moles, preferentemente de aproximadamente 0.5 a 6 moles, por 1 mol del compuesto (I-C).

La hidrólisis se lleva a cabo sin un solvente o en un solvente inerte para la reacción. El solvente no se limita particularmente siempre que la reacción proceda, y los ejemplos del mismo incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano y similares; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; cetonas tales como acetona, cetona de etil metilo y similares; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo y similares; agua y similares. Estos solventes se pueden utilizar en una mezcla en una proporción adecuada.

85
71

El tiempo de reacción generalmente es de 10 minutos a 60 horas, preferentemente 10 minutos a 12 horas. La temperatura de reacción generalmente es de -10 a 200°C, preferentemente 0 a 120°C.

El compuesto (I-F) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (I-E) o un derivado reactivo del grupo carboxi o una sal del mismo con el compuesto (11).

Los ejemplos del derivado reactivo del grupo carboxi del compuesto (I-E), incluyen los ejemplificados en la reacción para producir el compuesto (5) a partir del compuesto (4) en el Esquema de Reacción (3).

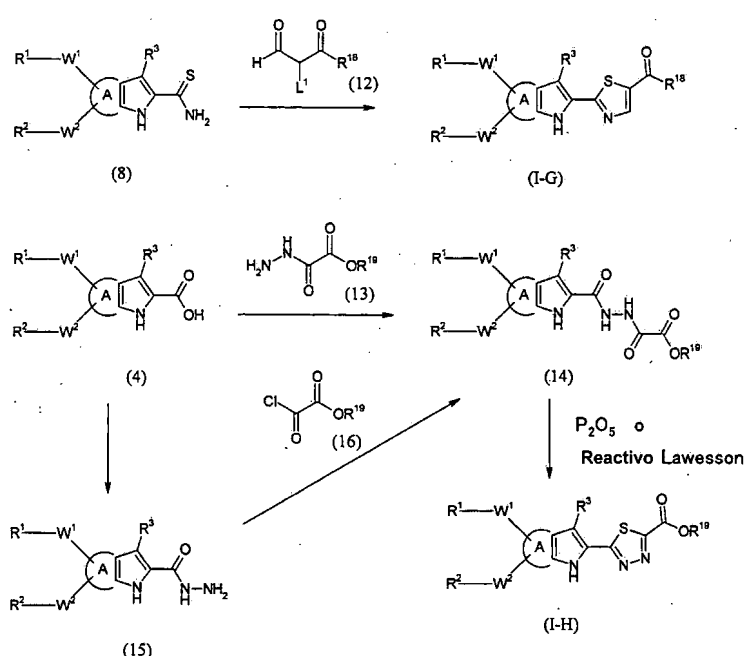
Esta reacción se lleva a cabo en la misma forma que la reacción para producir el compuesto (5) a partir del compuesto (4) en el Esquema de Reacción 3.

La cantidad del compuesto (11) que será utilizada generalmente es de 1 a 10 moles, preferentemente 1 a 5 moles, por 1 mol del compuesto (I-E)

La temperatura de reacción generalmente es de -30°C a 100°C, preferentemente 0°C a 80°C. El tiempo de reacción generalmente es de 0.5 a 20 horas, preferentemente 1 a 15 horas.

El compuesto (11) como un material de partida para esta reacción se puede producir de acuerdo con un método conocido por se o un método análogo al mismo.

Esquema de Reacción 4



86
72

en donde R^{18} es un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido o un grupo C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido; R^{19} es un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno; L^1 es un grupo de partida; y los otros símbolos son tal como se define anteriormente.

Los ejemplos del "grupo de partida" para L^1 incluyen los ejemplificados como el E antes mencionado.

El compuesto (I-G) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (8) con el compuesto (12).

Esta reacción se puede llevar a cabo en la presencia de un ácido o a base, si se desea.

Los ejemplos del ácido incluyen ácidos minerales tales como ácido hidroc্লórico, ácido sulfúrico y similares; ácidos de Lewis tales como trihaluro de boro (por ejemplo, tricloruro de boro, trifluoruro de boro), tetrahaluro de titanio (por ejemplo, tetracloruro de titanio, tetrabromuro de titanio), haluro de aluminio (por ejemplo, cloruro de aluminio, bromuro de aluminio) y similares; ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético y similares, y similares.

Los ejemplos de la base incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina y similares; bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares, y similares.

Esta reacción se lleva a cabo sin un solvente o en un solvente inerte para la reacción. El solvente no está limitado particularmente siempre que la reacción proceda, y los ejemplos del mismo incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, hexametilfosforamida y similares, y similares.

Estos solventes se pueden utilizar en una mezcla en una proporción adecuada.

81
73

Cuando se utiliza un ácido, la cantidad del compuesto (12) y el ácido que será utilizada generalmente es de 1 a 10 moles, preferentemente 1 a 3 moles, por 1 mol del compuesto (8), respectivamente.

Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo y cantidad del compuesto (8), el compuesto (12) y el ácido, generalmente es de 0.5 horas a 100 horas, preferentemente 1 hora a 50 horas. La temperatura de reacción generalmente es de -20 a 120°C, preferentemente 0 a 80°C.

Cuando se utiliza una base, la cantidad del compuesto (12) y la base que será utilizada generalmente es de 1 a 10 moles, preferentemente 1 a 3 moles, por 1 mol del compuesto (8), respectivamente.

Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo y cantidad del compuesto (8), el compuesto (12) y la base, generalmente es de 1 a 100 horas, preferentemente 1 a 50 horas. La temperatura de reacción generalmente es de -20°C a 120°C, preferentemente 0°C a 80°C.

El compuesto (12) se puede producir de acuerdo con un método conocido por se o un método análogo al mismo.

El compuesto (14) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (4) o un derivado reactivo del grupo carboxi o una sal del mismo con el compuesto (13).

Los ejemplos del derivado reactivo del grupo carboxi del compuesto (4) o una sal del mismo incluyen los ejemplificados en la reacción para producir el compuesto (5) a partir del compuesto (4) en el Esquema de Reacción 3.

Esta reacción se lleva a cabo en la misma forma que en la reacción para producir el compuesto (5) a partir del compuesto (4) en el Esquema de Reacción 3.

El compuesto (14) también se puede producir utilizando el compuesto (4) o un derivado reactivo del grupo carboxi o una sal del mismo en dos pasos.

En el primer paso, el compuesto (15) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (4) o un derivado reactivo del

grupo carboxi o una sal del mismo con hidrazina o una sal del mismo.

Los ejemplos del derivado reactivo del compuesto (4) del grupo carboxi o una sal del mismo, incluyen los ejemplificados en la reacción para producir el compuesto (5) a partir del compuesto (4) en el Esquema de Reacción 3.

Los ejemplos de la hidrazina o sal del mismo incluyen hidrato de hidrazina, clorhidrato de hidrazina, sulfato de hidrazina y similares.

La cantidad de la hidrazina o sal del mismo que será utilizada generalmente es de 1 a 10 moles, preferentemente 1 a 5 moles, por 1 mol del compuesto (4).

Esta reacción se lleva a cabo en la misma forma que en la reacción para producir el compuesto (5) a partir del compuesto (4) en el Esquema de Reacción 3.

En el segundo paso, el compuesto (14) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (15) con el compuesto (16).

Esta reacción se lleva a cabo en un solvente que no influencia adversamente la reacción. Los ejemplos del solvente que no influyen adversamente la reacción incluyen hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico y similares, acetato de etilo, agua y similares. Estos solventes se pueden utilizar en una mezcla en una proporción adecuada.

Esta reacción se puede llevar a cabo en la presencia de una base, si se desea. Los ejemplos de la base incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina y similares; bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares, y similares.

La cantidad del compuesto (16) y la base que será utilizada generalmente es de 1 a 10 moles, preferentemente 1 a 3 moles, por 1 mol del compuesto (15), respectivamente.

La temperatura de reacción generalmente es de -30°C a 100°C , preferentemente -10°C a 80°C . El tiempo de reacción generalmente es de 0.5 a 20 horas, preferentemente 1 a 15 horas.

Los compuestos (13) y (16) se pueden producir de acuerdo con un método conocido por se o un método análogo al mismo.

El compuesto (I-H) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (14) con pentasulfuro difosforoso o reactivo de Lawesson.

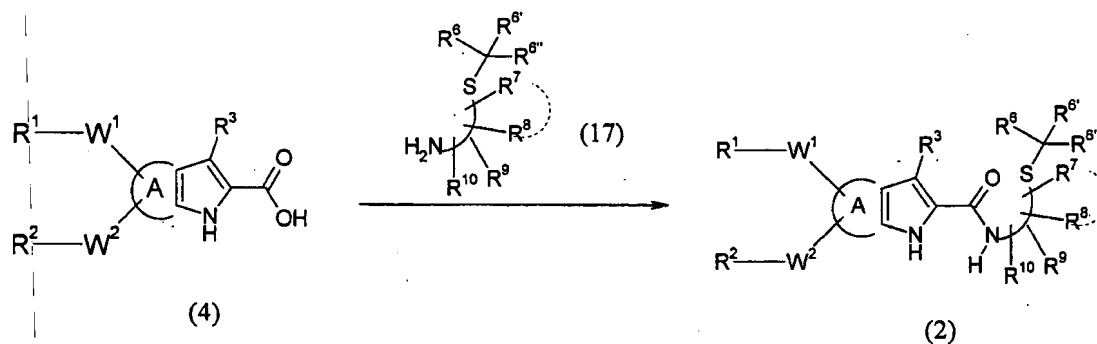
Esta reacción se lleva a cabo sin un solvente o en un solvente inerte para la reacción. El solvente no se limita particularmente, siempre que la reacción proceda, y los ejemplos del mismo incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano y similares; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares; bases tales como piridina, N,N-dimetilanilina, y similares, y similares. Estos solventes se pueden utilizar en una mezcla en una proporción adecuada.

La cantidad del pentasulfuro difosforoso o reactivo de Lawesson que será utilizada generalmente es de 0.5 a 10 moles, preferentemente 0.5 a 3 moles, por 1 mol del compuesto (14).

La temperatura de reacción generalmente es de -30°C a 100°C , preferentemente -10 a 80°C . El tiempo de reacción generalmente es de 0.5 a 20 horas, preferentemente 1 a 15 horas.

El compuesto (2) se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente método.

Esquema de Reacción 5



en donde cada símbolo es tal como se definió anteriormente.

El compuesto (2) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (4) o un derivado reactivo del grupo carboxi o una sal del mismo con el compuesto (17).

Los ejemplos del derivado reactivo del compuesto (4) del grupo carboxi o una sal del mismo incluyen los ejemplificados en la reacción para producir el compuesto (5) a partir del compuesto (4) en el Esquema de Reacción 3.

Esta reacción se lleva a cabo en la misma forma que en la reacción para producir el compuesto (5) a partir del compuesto (4) en el Esquema de Reacción 3. Esta reacción se puede llevar a cabo en la presencia de una base, si se desea.

La cantidad del compuesto (17) que será utilizada generalmente es de 1 a 10 moles, preferentemente 1 a 3 moles, por 1 mol del compuesto (4).

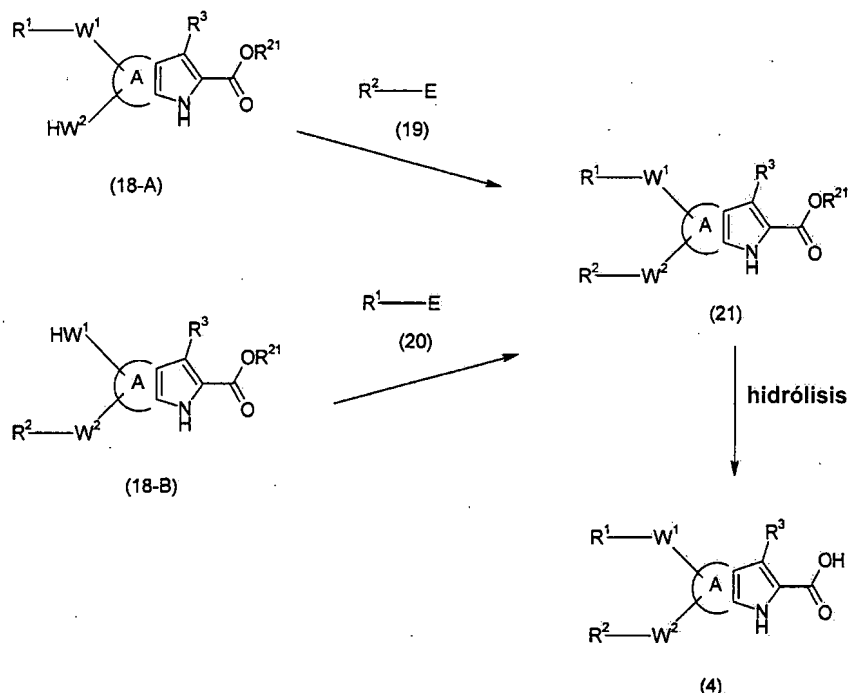
La cantidad de la base que será utilizada generalmente es de 1 a 10 moles, preferentemente 1 a 3 moles, por 1 mol del compuesto (4).

La temperatura de reacción generalmente es de -30°C a 100°C, preferentemente 0°C a 80°C. El tiempo de reacción generalmente es de 0.5 a 20 horas, preferentemente 1 a 15 horas.

El compuesto (17) como un material de partida para esta reacción se puede producir de acuerdo con un método conocido por se o un método análogo al mismo.

El compuesto (4) será producido, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente método.

Esquema de Reacción 6



en donde R²¹ es un grupo C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido; y los otros símbolos son tal como se definió anteriormente.

Los ejemplos del "grupo C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido" para R²¹ incluyen los similares al "grupo C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido" para R².

El compuesto (4) se puede producir utilizando el compuesto (18-A) o un compuesto (18-B) como un material de partida en dos pasos.

En el primer paso, el compuesto (21) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (18-A) con el compuesto (19). Como alternativa, el compuesto (21) se puede producir también haciendo reaccionar el compuesto (18-B) con el compuesto (20). Como alternativa, el compuesto (21) también se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (18-A) o el compuesto (18-B) con un agente de alquilación. Esta reacción se lleva a cabo en la misma forma que en la reacción para producir compuesto (I) a partir del compuesto (3-3) en el Esquema de Reacción 2.

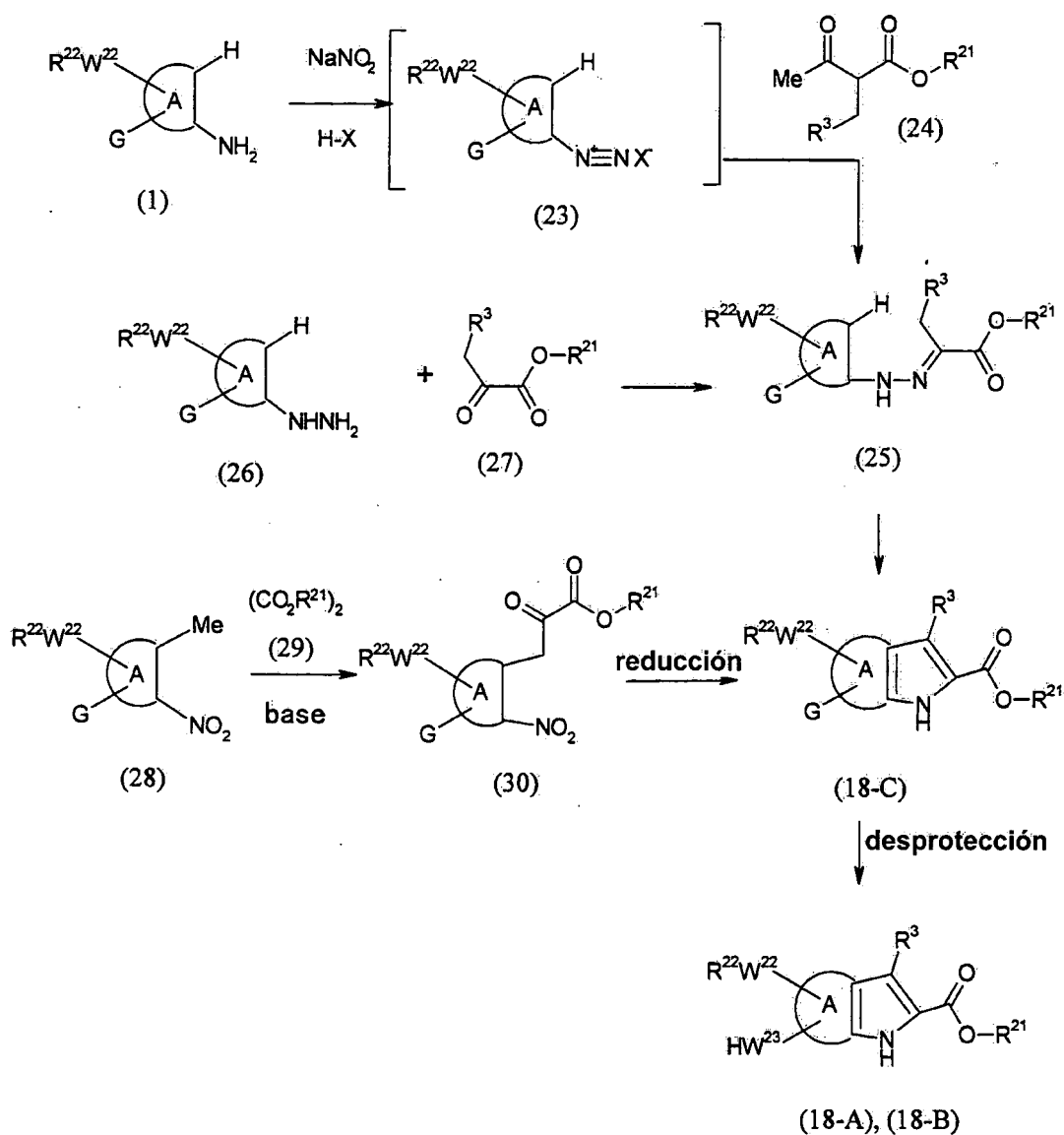
En el segundo paso, el compuesto (4) se puede producir sometiendo el compuesto (21) a hidrólisis.

Esta reacción se lleva a cabo en la misma forma que en la reacción para producir el compuesto (I-E) a partir del compuesto (I-C) en el Esquema de Reacción 3.

Los compuestos (19) y (20) como materiales de partida para esta reacción, se pueden producir de acuerdo con un método conocido por se o un método análogo al mismo.

El compuesto (18-A) o compuesto (18-B) como un material de partida para esta reacción se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente método.

Esquema de Reacción 7



en donde H-X es un ácido mineral tal como ácido hidroclicórico, ácido sulfúrico y similares, o un ácido orgánico tal

como ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético y similares, y cada símbolo es tal como se definió anteriormente.

El compuesto (25) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (26) con el compuesto (27). Esta reacción se lleva a cabo sin un solvente o en un solvente inerte para la reacción. El solvente no se limita particularmente siempre que la reacción proceda, y los ejemplos del mismo incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, hexametilfosforamida y similares, y similares. Estos solventes se pueden utilizar en una mezcla en una proporción adecuada.

La reacción se puede promover utilizando un catalizador de ácido. Los ejemplos del catalizador de ácido incluyen ácidos minerales tales como ácido hidrocórico, ácido sulfúrico y similares; ácidos de Lewis tales como trihaluro de boro (por ejemplo, tricloruro de boro, trifluoruro de boro), un tetrahaluro de titanio (por ejemplo, tetracloruro de titanio, tetrabromuro de titanio), un haluro de aluminio (por ejemplo, cloruro de aluminio, bromuro de aluminio) y similares; ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético y similares, y similares.

La cantidad del compuesto (27) y el catalizador de ácido que será utilizada generalmente es de 1 a 10 moles, preferentemente 1 a 3 moles, por 1 mol del compuesto (26), respectivamente. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo y cantidad del compuesto (26), el compuesto (27) y el catalizador de ácido que será utilizado, generalmente es de 0.5 horas a 100 horas, preferentemente 1 hora a 50 horas. La temperatura de reacción generalmente es de -20 a 120°C, preferentemente 0 a 80°C.

El compuesto (25) también se puede producir sustituyendo el compuesto (1) por la Reacción de Japp-Klingemann [Org. Reactions, 1959, vol. 10, página 143; J. Chem. Soc, 1927, página 1].

Esta reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto (23) (el cual se produce haciendo reaccionar el compuesto (1) con un ácido (H-X) y nitrito de sodio de acuerdo

99
80

con un método conocido per se) con el compuesto (24) en la presencia de una base.

Los ejemplos de la base incluyen hidróxidos de metal alcali tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares; hidróxidos de metal de tierra alcalina tales como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio y similares; carbonatos de metal alcali tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares; carbonatos de hidrógeno de metal alcali tales como carbonato de hidrógeno de sodio, carbonato de hidrógeno de potasio y similares; bases orgánicas tales como trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, picolina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo [4.3.0]-5-noneno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno y similares, y similares. Esta reacción se lleva a cabo preferentemente en un solvente inerte para la reacción. El solvente no se limita particularmente siempre que la reacción proceda, y los ejemplos de la misma incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, ter-butanol y similares; éteres tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter difenílico, éter ter-butilmetílico, éter diisopropílico, 1,2-dimetoxietano y similares; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetileno, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno y similares; hidrocarburos tales como n-hexano, benceno, tolueno, xileno y similares; amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; agua y similares. Estos solventes se pueden utilizar en una mezcla en una proporción adecuada. La cantidad del compuesto (24) que será utilizada generalmente es de 1 a 10 moles, preferentemente 1 a 3 moles, por 1 mol del compuesto (23).

La cantidad de la base que será utilizada generalmente es de 1 a 10 moles, preferentemente 1 a 3 moles, por 1 mol del compuesto (23).

La cantidad del ácido (H-X) que será utilizada generalmente es de 1 a 10 moles, preferentemente 1 a 5 moles, por 1 mol del compuesto (1).

La cantidad del nitrito de sodio que será utilizada generalmente es de 1 a 5 moles, preferentemente 1 a 3 moles, por 1 mol del compuesto (1).

El tiempo de reacción generalmente es de 1 hora a aproximadamente 100 horas, preferentemente 1 hora a 50 horas. La temperatura de reacción generalmente es de -20°C a 120°C , preferentemente 0°C a 80°C .

El compuesto (18-C) se puede producir sometiendo el compuesto (25) al método Fischer [Berichte, 1883, vol. 16, página 2241].

Esta reacción se lleva a cabo calentando el compuesto (25) con un ácido.

Los ejemplos del ácido incluyen cloruro de zinc, cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido acético, fluoruro de boro, ácido polifosfórico, pentóxido difosforoso, ácido metansulfónico, toluensulfónico y similares. Esto se puede utilizar en una mezcla en una proporción adecuada.

La cantidad del ácido que será utilizada generalmente es de 0.1 a 10 moles, preferentemente 0.5 a 3 moles, por 1 mol del compuesto (25).

Esta reacción se lleva a cabo preferentemente sin un solvente o en un solvente inerte para la reacción. El solvente no se limita particularmente siempre que la reacción proceda, y los ejemplos del mismo incluyen los ejemplificados en el método de producción del compuesto (25).

Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo y cantidad del ácido que será utilizado, generalmente es de 0.5 a 100 horas, preferentemente 1 a 50 horas. La temperatura de reacción generalmente es de 0°C a 200°C , preferentemente 50°C a 190°C . El compuesto (18-C) también se puede producir sometiendo el compuesto (28) al método de Reissert [Berichte, 1897, vol. 30, página 1030] en dos pasos.

En el primer paso, el compuesto (30) se produce haciendo reaccionar el compuesto (28) con el compuesto (29) en la presencia de una base. En el segundo paso, el compuesto (18-C) se produce sometiendo el compuesto (30) a una reacción de reducción.

Los ejemplos de la base que será utilizada en el primer paso incluyen C_{1-6} alcóxidos de metal alcali tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, etóxido de potasio, ter-butóxido de

potasio y similares, y similares. Esta reacción se lleva a cabo preferentemente en un solvente inerte para la reacción.

El solvente no se limita particularmente siempre que la reacción proceda, y los ejemplos del mismo incluyen los ejemplificados en el método de producción del compuesto (25).

La cantidad del compuesto (29) y la base que será utilizada generalmente es de 1 a 10 moles, preferentemente 1 a 3 moles, por 1 mol del compuesto (28), respectivamente.

La temperatura de reacción generalmente es de -30°C a 140°C, preferentemente -10°C a 110°C. El tiempo de reacción generalmente es de 0.5 a 20 horas, preferentemente 1 a 15 horas.

En el segundo paso, la reacción de reducción se lleva a cabo utilizando un agente de reducción.

Los ejemplos del agente de reducción incluyen metales tales como hierro, zinc, estaño y similares; sulfuros tales como ditionito de sodio y similares; y similares.

La cantidad del agente de reducción que será utilizado se determina en forma adecuada dependiendo del tipo del agente de reducción. Por ejemplo, la cantidad del metal que será utilizada generalmente es de 1 a 20 moles, preferentemente 1 a 5 moles, por 1 mol del compuesto (30), y la cantidad del sulfuro que será utilizada generalmente es de 1 a 20 moles, preferentemente 1 a 5 moles, por 1 mol del compuesto (30).

La reacción de reducción también se puede llevar a cabo a través de una reacción de hidrogenación. En este caso, por ejemplo, se pueden utilizar catalizadores tales como carbono de paladio, negro de paladio, dióxido de platino, níquel Raney, cobalto Raney, tricloruro de hierro y similares.

La cantidad del catalizador que será utilizada generalmente es de 5 a 1000% en peso, preferentemente aproximadamente 10 a 300% en peso, en forma relativa al compuesto (30).

La reacción de hidrogenación también se puede llevar a cabo utilizando gas de hidrógeno o diversas fuentes de hidrógeno. Los ejemplos de la fuente de hidrógeno incluyen ácido fórmico, formato de amonio, formato de trietilamonio, fosfinato de sodio, hidrazina y similares.

La cantidad de la fuente de hidrógeno que será utilizada generalmente es de aproximadamente 1 a 100 moles, preferentemente de aproximadamente 1 a 5 moles, por 1 mol del compuesto (30).

La reacción de reducción se lleva a cabo preferentemente en un solvente inerte para la misma. El solvente no se limita particularmente siempre que la reacción proceda, y los ejemplos de la misma incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol ter-butílico y similares; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, hexametilfosforamida y similares; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido metansulfónico y similares, y similares. Estos solventes se pueden utilizar en una mezcla en una proporción adecuada.

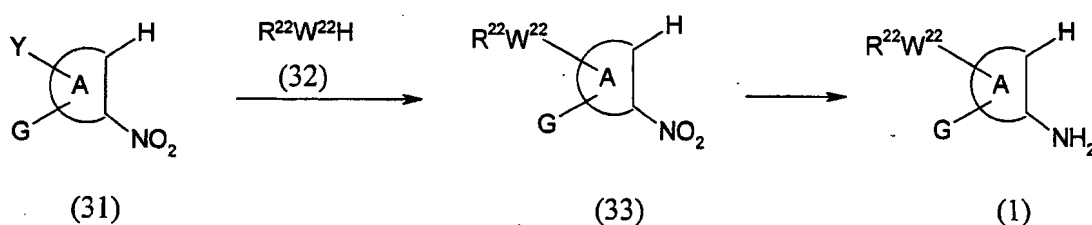
Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo y cantidad del agente de reducción y catalizador que será utilizado, generalmente es de 0.5 a 100 horas, preferentemente 1 a 50 horas. La temperatura de reacción generalmente es de -20°C a 120°C , preferentemente 0°C a 80°C .

El compuesto (18-A) o el compuesto (18-B) se pueden producir sometiendo el compuesto (18-C) en donde G es un grupo amino protegido, un grupo sulfanilo protegido, o un grupo hidroxilo protegido contra desprotección generalmente utilizada en la química de péptidos y similares, tal como un tratamiento de ácido, un tratamiento alcali o una reducción catalítica y similares, si se desea.

Los compuestos (24), (26), (27), (28) y (29) se pueden producir de acuerdo con un método conocido por se o un método análogo al mismo.

El compuesto (1) también se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con el método mostrado en el siguiente Esquema de Reacción.

Esquema de Reacción 8



en donde Y es un átomo de halógeno; y los otros símbolos son tal como se definió anteriormente.

El compuesto (1) se puede producir utilizando el compuesto (31) como un material de partida en dos pasos.

En el primer paso, el compuesto (33) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (31) con el compuesto (32).

Esta reacción se puede llevar a cabo en la presencia de una base, si se desea.

Los ejemplos de la base incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina y similares; bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio y similares, y similares.

Esta reacción se lleva a cabo sin un solvente o en un solvente inerte para la reacción. El solvente no se limita particularmente siempre que la reacción proceda, y los ejemplos del mismo incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, hexametilfosforamida y similares, y similares.

Estos solventes se pueden utilizar en una mezcla en una proporción adecuada.

Cuando se utiliza una base, la cantidad del compuesto (32) y la base que será utilizada generalmente es de 1 a 10 moles, preferentemente 1 a 3 moles, por 1 mol del compuesto (31), respectivamente.

Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo y cantidad del compuesto (31), el compuesto (32) y la base, generalmente es de 0.5 a 100 horas, preferentemente 1 a 50 horas. La temperatura de reacción generalmente es de -20°C a 120°C, preferentemente 0°C a 80°C.

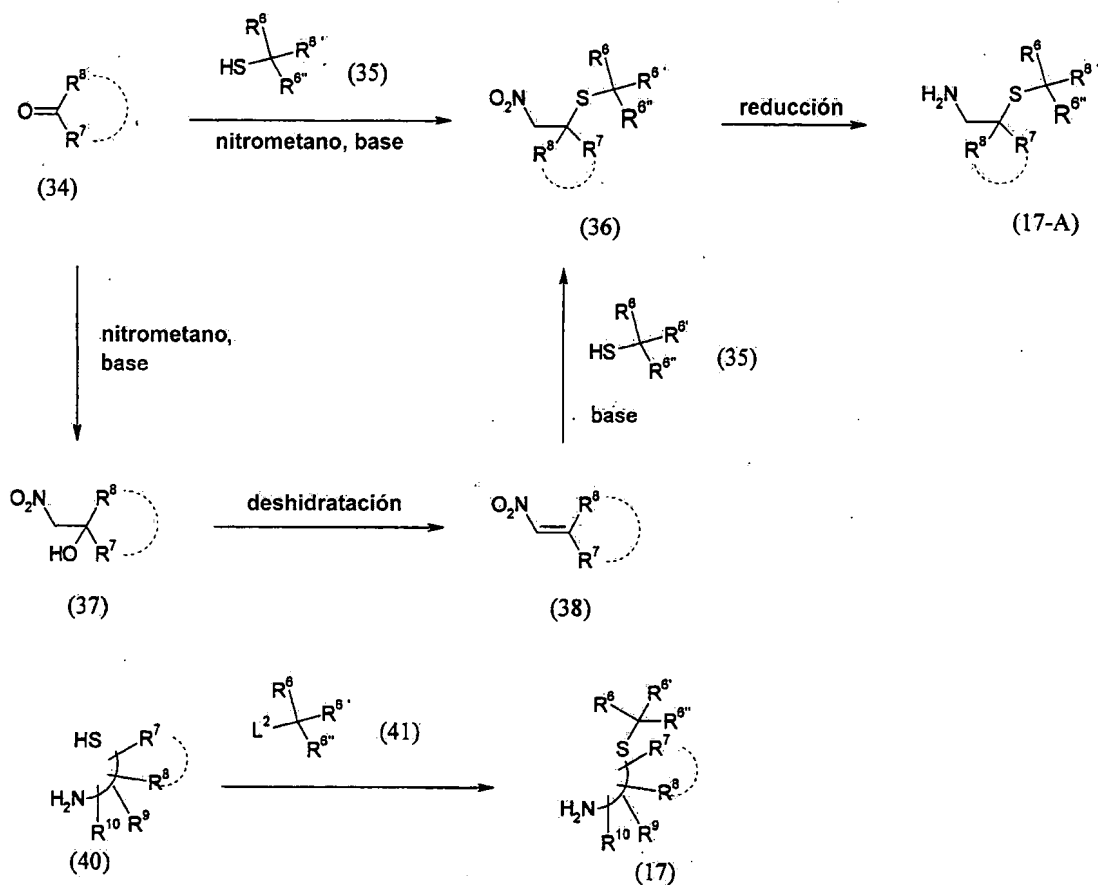
En el segundo paso, el compuesto (1) se puede producir sometiendo el compuesto (33) a una reacción de reducción.

La reacción de reducción se lleva a cabo en la misma forma que en la reacción para producir el compuesto (18-C) a partir del compuesto (30) en el Esquema de Reacción 7.

Los compuestos (31) y (32) como materiales de partida para esta reacción se pueden producir de acuerdo con un método conocido por se o un método análogo al mismo.

El compuesto (17) también se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente método.

Esquema de Reacción 9



en donde L^2 es un grupo de partida, y los otros símbolos son tal como se definió anteriormente.

Los ejemplos del "grupo de partida" para L^2 incluyen los ejemplificados como E antes mencionado.

El compuesto (36) se puede producir a partir del compuesto (34) de acuerdo con un método conocido [J. Org. Chem. Soc, 1963, vol. 28, página 1240; Tetrahedron, 2003, vol. 59, página 4979].

Esta reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto (34) con el compuesto (35) y nitrometano en la presencia de una base.

Esta reacción se lleva a cabo sin un solvente o en un solvente inerte para la reacción. El solvente no está particularmente limitado siempre que la reacción proceda, y los ejemplos del mismo incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, hexametilfosforamida y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, tricloroetileno y similares. Estos solventes se pueden utilizar en una mezcla en una proporción adecuada.

Los ejemplos de la base incluyen aminas tales como pirrolidina, piperazina, morfolina, etilendiamina y similares, y similares.

La cantidad de la base que será utilizada generalmente es de 0.01 a 10 moles, preferentemente 0.05 a 2 moles, por 1 mol del compuesto (34).

La cantidad del compuesto (35) que será utilizada generalmente es de 1 a 10 moles, preferentemente 1 a 3 moles, por 1 mol del compuesto (34).

La cantidad del nitrometano que será utilizada generalmente es de 1 a 50 moles, preferentemente 1 a 10 moles, por 1 mol del compuesto (34).

Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo y cantidad del compuesto (34), el compuesto (35), el nitrometano y la base que serán utilizados, generalmente es de aproximadamente 0.5 horas a 100 horas, preferentemente 1 hora a 50 horas. La temperatura de reacción generalmente es de 0°C a 200°C, preferentemente 25°C a 100°C.

El compuesto (36) también se puede producir a partir del compuesto (34) en tres pasos.

En el primer paso, el compuesto (37) se produce sometiendo el compuesto (34) a la reacción de Henry [J. Org. Chem., 1963, vol. 28, página 1240; Synthesis, 1994, página 190; J. Am. Chem. Soc, 2003, vol. 125, página 3700] con nitrometano en la presencia de una base.

Esta reacción se lleva a cabo sin un solvente o en un solvente inerte para la reacción. El solvente no se limita particularmente siempre que la reacción proceda, y los ejemplos del mismo incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol ter-butílico y similares; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, hexametilfosforamida y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, tricloroetileno y similares. Estos solventes se pueden utilizar en una mezcla en una proporción adecuada.

Los ejemplos de la base incluyen C₁₋₆ alcóxidos de metal alcali tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, etóxido de potasio, ter-butóxido de potasio y similares, y similares.

La cantidad de la base que será utilizada generalmente es de 0.01 a 10 moles, preferentemente 0.05 a 2 moles, por 1 mol del compuesto (34).

La cantidad del nitrometano que será utilizada generalmente es de 1 a 50 moles, preferentemente 1 a 10 moles, por 1 mol del compuesto (34).

Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo y cantidad del compuesto (34), el nitrometano y la base que serán utilizados, generalmente es de 0.5 horas a 100 horas, preferentemente 1 hora a 50 horas. La temperatura de reacción generalmente es de 0°C a 200°C, preferentemente 25°C a 100°C.

En el segundo paso, el compuesto (38) se produce sometiendo el compuesto (37) a una reacción de deshidratación.

Esta reacción se lleva a cabo sin un solvente o en un solvente inerte para la reacción. El solvente no está limitado particularmente siempre que la reacción proceda, y los ejemplos

del mismo incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, hexametilfosforamida y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, tricloroetileno y similares; piridina y similares. Estos solventes se pueden utilizar en una mezcla en una proporción adecuada.

La reacción de deshidratación generalmente se lleva a cabo con un agente de deshidratación. Los ejemplos del agente de deshidratación incluyen agentes de clorinado tales como cloruro de tionilo, cloruro de fosforilo y similares; agentes de sulfonilación tales como cloruro metansulfonilo, anhídrido metansulfónico y similares;

agentes de acilación tales como cloruro acetilo, anhídrido acético, anhídrido trifluoroacético y similares, y similares.

La cantidad del agente de deshidratación que será utilizada generalmente es de 1 a 10 moles, preferentemente 1 a 3 moles, por 1 mol del compuesto (37).

Esta reacción se puede llevar a cabo en la presencia de una base, si se desea. Los ejemplos de la base incluyen metales alcali tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares; hidróxidos de metal de tierra alcalina tales como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio y similares; carbonatos de metal alcali tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares; carbonatos de hidrógeno de metal alcali tales como carbonato de hidrógeno de sodio, carbonato de hidrógeno de potasio y similares; C_{1-6} alcóxidos de metal alcali tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, *ter*-butóxido de potasio y similares; bases orgánicas tales como trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, picolina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo [4.3.0]-5-noneno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno y similares; amidas de litio tales como metilitio, *n*-butilitio, *sec*-butilitio, *ter*-butilitio y similares, y similares.

La cantidad de la base que será utilizada generalmente es de 1 a 10 moles, preferentemente 1 a 3 moles, por 1 mol del compuesto (37).

La temperatura de reacción generalmente es de -30°C a 200°C , preferentemente -10°C a 80°C . El tiempo de reacción generalmente es de 0.5 a 20 horas, preferentemente 1 hora a 15 horas.

En el tercer paso, el compuesto (36) se produce haciendo reaccionar el compuesto (38) con el compuesto (35) en la presencia de una base.

Esta reacción se lleva a cabo sin un solvente o en un solvente inerte para la reacción. El solvente no se limita particularmente siempre que la reacción proceda, y los ejemplos del mismo incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol ter-butílico y similares; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, hexametilfosforamida y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, tricloroetileno y similares. Estos solventes se pueden utilizar en una mezcla en una proporción adecuada.

Los ejemplos de la base incluyen las ejemplificadas en el segundo paso antes mencionado. La cantidad del compuesto (35) que será utilizada generalmente es de 1 a 10 moles, preferentemente 1 a 2 moles, por 1 mol del compuesto (38).

La cantidad de la base que será utilizada generalmente es de 0.05 a 10 moles, más preferentemente 0.1 a 3 moles, por 1 mol del compuesto (38).

La temperatura de reacción generalmente es de -30°C a 100°C , preferentemente -10°C a 80°C . El tiempo de reacción generalmente es de 0.5 a 20 horas, preferentemente 1 hora a 15 horas.

El compuesto (17-A) se puede producir sometiendo el compuesto (36) a una reacción de reducción. La reacción de reducción se lleva a cabo por ejemplo utilizando un agente de reducción. Los ejemplos del agente de reducción incluyen hidruros de metal tales como hidruro de aluminio, hidruro de

104
98

diisobutilaluminio, hidruro de tributilestano y similares; compuestos de complejo de hidruro de metal tales como hidruro de aluminio de litio, borohidruro de sodio y similares; complejos de borano tales como borano-tetrahidrofurano complejo, complejo de borano-dimetilsulfuro y similares; alquilboranos tales como texilborano, disiamilborano y similares; diborano; metales tales como zinc, aluminio, estaño, hierro y similares.

La cantidad del agente de reducción que sea utilizada se determina en forma adecuada de acuerdo con el tipo del agente de reducción. Por ejemplo, la cantidad del hidruro de metal o del compuesto complejo de hidruro de metal que será utilizada generalmente es de 0.25 a 10 moles, preferentemente 0.5 a 5 moles, por 1 mol del compuesto (36), la cantidad del complejo de borano, alquilborano o diborano que será utilizada generalmente es de 1 a 10 moles, preferentemente 1 a 5 moles, por 1 mol del compuesto (36), y la cantidad del metal que será utilizada generalmente es de 1 a 20 moles, preferentemente 1 a 5 moles, por 1 mol del compuesto (36). La reacción de reducción preferentemente se llevó a cabo en un solvente inerte para la reacción. El solvente no se limita particularmente siempre que la reacción proceda, y los ejemplos del mismo incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol terbutílico y similares; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, hexametilfosforamida y similares; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido metansulfónico y similares. Estos solventes se pueden utilizar en una mezcla en una proporción adecuada.

Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo y la cantidad del agente de reducción sea utilizada, generalmente es de 0.5 horas a 100 horas, preferentemente 1 horas a 50 horas. La temperatura de reacción generalmente es de -20 a 120°C, preferentemente 0 a 80°C.

Los compuestos (34) y (35) como materiales de partida para esta reacción, se puede producir de acuerdo con un método conocido per se o un método análogo al mismo.

105
91

El compuesto (17) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (40) con el compuesto (41) en la presencia de un ácido o una base, si se desea.

Los ejemplos del ácido incluyen ácidos minerales tales como ácido hidroclicóric, ácido sulfúric y similares; ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido fórmic, ácido trifluoroacético y similares, y similares.

Los ejemplos de la base incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina y similares; bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares.

Esta reacción se lleva a cabo sin un solvente o en un solvente inerte para la misma. El solvente no se limita particularmente siempre que la reacción proceda, y los ejemplos del mismo incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; ésteres tales como formato de etilo, acetato de etilo, acetato de n-butilo y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, hexametilfosforamida y similares. Estos solventes se pueden utilizar en una mezcla en una proporción adecuada.

Cuando se utiliza un ácido, la cantidad del compuesto (41) y el ácido que se utilizará generalmente es de 1 a 10 moles, preferentemente 1 a 3 moles, por 1 mol del compuesto (40), respectivamente.

Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo y la cantidad del compuesto (40), el compuesto (41) y el ácido, generalmente es de 0.5 a 100 horas, preferentemente 1 a 50 horas. La temperatura de reacción generalmente es de -20°C a 120°C, preferentemente 0°C a 80°C.

Cuando se utiliza una base, la cantidad del compuesto (41) y la base que será utilizada generalmente es de 1 a 10 moles, preferentemente 1 a 3 moles, por 1 mol del compuesto (40), respectivamente.

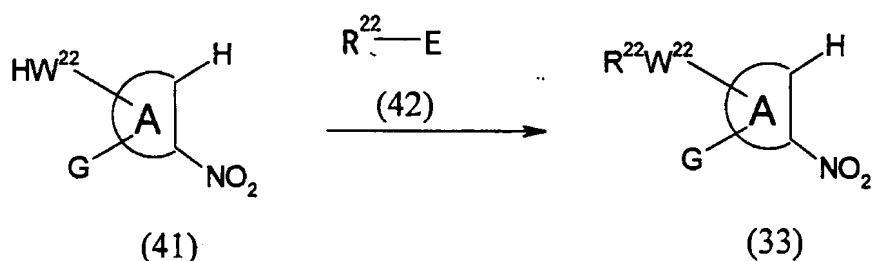
92

Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo y cantidad del compuesto (40), el compuesto (41) y la base que será utilizada generalmente es de 1 hora a 100 horas, preferentemente 1 hora a 50 horas. La temperatura de reacción generalmente es de -20 a 120°C, preferentemente 0 a 80°C.

El compuesto (41) como un material de partida para esta reacción se puede producir de acuerdo con un método conocido per se o un método análogo al mismo.

El compuesto (33) también se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con los métodos mostrados en el siguiente esquema 10.

Esquema de Reacción 10



en donde cada símbolo es tal como se definió anteriormente.

El compuesto (33) se puede producir a partir del compuesto (41) en la misma forma que en la reacción para producir el compuesto (I) a partir del compuesto (3-3) en el Esquema de Reacción 2, o un método análogo al mismo.

El compuesto (41) utilizado como un material de partida para esta reacción se puede producir de acuerdo con el método conocido per se o un método análogo al mismo.

El compuesto (I-I) se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con el método mostrado en el Esquema de Reacción 11.

Esquema de Reacción 11



107
93

en donde M es un metal o un metal halogenado, cada uno de R^{23} es un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, un grupo C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo C_{6-14} arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, y los otros símbolos son tal como se definió anteriormente.

El compuesto (I-I) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (I-C) con el compuesto (43). Los ejemplos preferidos del compuesto (43) incluyen litios orgánicos tales como metilitio, n-butiltio, fenilitio y similares; reactivos de Grignard tales como bromuro de metilmagnesio, cloruro de metilmagnesio, cloruro de etilmagnesio, bromuro de fenilmagnesio y similares. Esta reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente inerte para la reacción. El solvente no se limita particularmente siempre que la reacción proceda, y los ejemplos del mismo incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, y similares. Estos solventes se pueden utilizar en una mezcla en una proporción adecuada.

Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo, y cantidad del reactivo y solvente que será utilizada generalmente es de 10 minutos a 100 horas, preferentemente 30 minutos a 50 horas. La temperatura de reacción generalmente es de -70 a 100°C , preferentemente 0 a 80°C .

La cantidad del compuesto (43) que será utilizada es de aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 20 moles, preferentemente aproximadamente 1 a aproximadamente 10 moles, por 1 mol del compuesto (I-C).

En el producto resultante de la reacción antes mencionada y el compuesto (I), el grupo funcional en la molécula puede convertirse a un grupo funcional deseado mediante la combinación de reacciones químicas conocidas per se. Los ejemplos de la reacción química incluyen reacciones de oxidación, reacciones de alquilación, hidrólisis, reacciones de aminación, reacciones de amidación, reacciones de esterificación, reacciones de acoplamiento de arilo, desprotección y similares.

En cada uno de los métodos antes mencionados, cuando el compuesto de material de partida tiene un grupo amino, grupo carboxi, grupo hidroxilo, grupo carbonilo o un grupo mercapto como un sustituyente, generalmente se puede introducir en estos grupos un grupo de protección generalmente utilizado en la química de péptidos y similares, y el compuesto objetivo puede obtenerse eliminando el grupo de protección según sea necesario después de la reacción.

Los ejemplos del grupo de protección amino incluyen un grupo formilo; un grupo C_{1-6} alquil-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo), un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, ter-butoxycarbonilo), un grupo benzoilo, un grupo C_{7-13} aralquil-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo), un grupo C_{7-13} aralquiloxi-carbonilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo, 9-fluorenilmetoxycarbonil), un grupo tritilo, un grupo ftaloilo, un grupo N,N-dimetilaminometileno, un grupo sililo sustituido (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, ter-butildimetilsililo, ter-butildietilsililo), un grupo C_{2-6} alquenilo grupo (por ejemplo, 1-alilo) y similares. Estos grupos son opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo C_{1-6} alcoxi y un grupo nitro.

Los ejemplos del grupo de protección-carboxilo incluyen un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{7-20} aralquilo (por ejemplo, bencilo), un grupo fenilo, un tritilo, un grupo sililo sustituido (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, ter-butildimetilsililo, ter-butildietilsililo), un grupo C_{2-6} alquenilo (por ejemplo, 1-alilo) y similares. Estos grupos son opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo C_{1-6} alcoxi y un grupo nitro.

Los ejemplos del grupo de protección hidroxilo incluyen un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo tritilo, un grupo C_{7-13} aralquilo (por ejemplo, bencilo), un grupo formilo, un grupo C_{1-6} alquil-carbonilo, un grupo benzoilo, un grupo C_{7-13} aralquil-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo), un grupo 2-tetrahidropiranilo, un grupo 2-tetrahidrofuranilo, un grupo sililo sustituido (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, ter-butildimetilsililo, ter-butildietilsililo), un grupo C_{2-6} alquenilo (por ejemplo, 1-alilo), un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo), un grupo C_{6-10} arilsulfonilo grupo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{1-6} alcoxi y un grupo nitro (por ejemplo, fenilsulfonilo, m-nitrofenilsulfonilo, p-toluensulfonilo), y similares.

109
95

Estos grupos son opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{1-6} alcoxi y un grupo nitro.

Los ejemplos del grupo de protección carbonilo incluyen un acetal cíclico (por ejemplo, 1,3-dioxano), un acetal no cíclico (por ejemplo, un di- C_{1-6} alquilacetal) y similares.

Los ejemplos del grupo de protección mercapto incluyen un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo tritilo, un grupo C_{7-10} aralquilo (por ejemplo, bencilo), un grupo C_{1-6} alquil-carbonilo, un grupo benzoilo, un grupo C_{7-10} aralquil-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonil), un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo, un grupo C_{6-14} ariloxi-carbonilo (por ejemplo, feniloxicarbonilo), un grupo C_{7-14} aralquiloxi-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonil), un grupo 2-tetrahidropiranilo, un grupo C_{1-6} alquilamino-carbonilo (por ejemplo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo) y similares. Estos grupos son opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{1-6} alcoxi y un grupo nitro.

El compuesto (I) obtenido de acuerdo con el método de producción antes mencionado se puede aislar y purificar a través de un medio conocido, por ejemplo, concentración, concentración bajo presión reducida, extracción con solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. Además, varios compuestos de partida utilizados en cada uno de los métodos de producción antes mencionados se pueden aislar y purificar a través de medios conocidos tales como los mencionados anteriormente. Como alternativa, los compuestos de partida pueden ser utilizados directamente en la forma de una mezcla de reacción sin aislamiento como los materiales de partida del siguiente paso.

Para la producción del compuesto (I), cuando el compuesto de partida puede formar una sal, el compuesto también se puede utilizar en la forma de una sal. Los ejemplos del sal incluyen las similares a las sales del compuesto (I).

Cuando el compuesto (I) contiene un isómero óptico, un estereoisómero, un regioisómero o un isómero de rotación, estos están comprendidos en el compuesto (I), y obtenidos como un producto simple de acuerdo con un método de síntesis y de separación conocidos per se. Por ejemplo, un isómero óptico y un

isómero óptico resuelto a partir de este compuesto, también pueden estar comprendidos en el compuesto (I).

A partir de este compuesto (I), pueden estar en la forma de un cristal.

Los cristales del compuesto (I) (en lo sucesivo algunas veces serán abreviados como los cristales de la presente invención) se puede producir mediante recristalización del compuesto (I) de acuerdo con un método de cristalización conocido per se.

En la presente especificación, el punto de fusión se refiere al medido utilizando, por ejemplo, un aparato que mide el punto de microfusión (Yanako, MP-500D o Buchi, B-545) o un dispositivo DSC (calorimetría de exploración diferencial) (SEIKO, EXSTAR6000) y similares.

En general, los puntos de fusión varían dependiendo de los aparatos de medida, condiciones de medición y similares. Los cristales en la presente especificación pueden mostrar un diferente punto de fusión descrito en la presente especificación, siempre que esté dentro de un rango de error general. Los cristales de la presente especificación son superiores en propiedades fisicoquímicas (por ejemplo, punto de fusión, solubilidad, estabilidad) y propiedades biológicas (por ejemplo, farmacocinéticas (absorción, distribución, metabolismo, excreción), expresión de eficacia), y son extremadamente útiles como un agente farmacéutico.

Ejemplos

La presente invención se explicará a continuación, haciendo referencia a los siguientes Ejemplos de Referencia, Ejemplos, Ejemplos Experimentales y Ejemplos de Formulación, los cuales no serán construidos como una limitación. Además, la presente invención puede ser modificada sin apartarse del alcance de la misma.

El término "temperatura ambiente" en los siguientes Ejemplos de Referencia y Ejemplos, indican el rango de generalmente desde aproximadamente 10°C hasta aproximadamente 35°C. Como para "%", el rendimiento está en mol/mol%, el solvente utilizado para cromatografía de columna está en % en volumen y otro "%" está en % en peso. El protón

97

OH, protón NH, etc en el espectro RMN de protones que puede no estar confirmado debido a un pico amplio, no están incluidos en los datos.

Los otros símbolos utilizados en la presente invención significan lo siguiente:

s: singlete
d: dobleto
t: tripleto
q: cuarteto
spt: septeto
m: multiplete
br: amplio
brs: singlete amplio
J: constante de acoplamiento
Hz: Hertz
CDCl₃: cloroformo deuterado
DMSO-d₆: sulfóxido-d₆ de dimetilo
¹H-RMN: resonancia magnética nuclear de protones
mp: punto de fusión
TFA: ácido trifluoroacético
MgSO₄: sulfato de magnesio
CO₂: dióxido de carbono.

En los siguientes Ejemplos de Referencia y Ejemplos, se midió el espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) bajo las siguientes condiciones:

Herramientas de medida RMNs: Varian Inc. Varian Gemini 200 (200 MHz), Varian Gemini 300 (300 MHz), Bruker BioSpin Corp. AVANCE 300.

En los siguientes Ejemplos, se midió la cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC)-espectro de masa (LC-MS) bajo las siguientes condiciones.

Herramientas de medida: Micromass Ltd., Quattro Micro y Agilent Technologies, Inc. HP1100, o Waters Corporation, MUX system (Micromass Ltd., ZQ)

Columna: Shiseido Co., Ltd., Capcelpak C18 UG-120, 1.5 X 35 mm

Solvente: SOLUCION A; 5 mM acetato de amonio/2%

112
98

acetonitrilo/agua, SOLUCION B; 5 mM acetato de amonio/95% acetonitrilo/agua gradient cycle: 0.00 minutos (SOLUCION A 100%), 2.00 minutos (SOLUCION B 100%), 3.00 minutos (SOLUCION B 100%), 3.01 minutos (SOLUCION A 100%), 3.80 minutos (SOLUCION A 100%)

rango de flujo: 0.5 ml/min, detección: UV 220 nm

método de ionización: Ionización de rocío de Electrones: ESI

En los siguientes Ejemplos de Referencia y Ejemplos, la purificación mediante cromatografía líquida de alto desempeño de preparación (HPLC) se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones. En el caso de un compuesto que tiene un grupo funcional básico, sin embargo, cuando se utiliza ácido trifluoroacético en esta operación, puede ser necesaria la neutralización y similares para obtener un compuesto libre.

Herramientas: Gilson, Inc., sistema de purificación de alto rendimiento.

Columna: Shiseido Co., Ltd., Capcelpak C18 UG-120, S-5 μ M, 20 x 15 50 mm

Solvente: SOLUCION A; 0.1% agua que contiene ácido trifluoroacético, SOLUCION B; 0.1% acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético

Ciclo de gradiente: 0.00 minutos (SOLUCION A/SOLUCION B = 95/5), 1.10 20 minutos (SOLUCION A/SOLUCION B=95/5), 5.00 minutos (SOLUCION A/SOLUCION B=0/100), 6.40 minutos (SOLUCION A/SOLUCION B = 0/100), 6.50 minutos (SOLUCION A/SOLUCION B = 95/5).

Rango de flujo: 20 ml/min, detección: UV 220 nm

Como alternativa,

Herramientas: sistema de preparación de masa (UV Purification System)

Columna: Develosil ODS-UG-10

Solvente: SOLUCION A; 0.1% de agua que contiene ácido trifluoroacético, SOLUCION B; 0.1% de acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético.

Ciclo de gradiente: 0.00 minutos (SOLUCION A/SOLUCION B = 95/5), 1.00 minutos (SOLUCION A/SOLUCION B = 95/5), 2.00 minutos (SOLUCION A/SOLUCION B = 80/20), 5.00 minutos (SOLUCION A/SOLUCION B = 5/95), 5.10 minutos (SOLUCION A/SOLUCION B = 0/100), 7.00 minutos (SOLUCION A/SOLUCION = B 100/0)

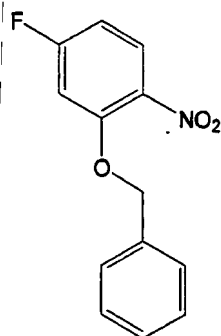
rango de flujo: 150 ml/min, detección: UV 220 nm.

En los siguientes Ejemplos de Referencia y Ejemplos, se llevó a cabo cromatografía líquida de alto desempeño de preparación (HPLC) para resolución quiral, utilizando K-Prep

fabricado por YMC Co., Ltd. y se llevó a cabo cromatografía de fluido supercrítico de preparación (SFC) utilizando MultiGram II fabricado por METTLER-TOLEDO K. K.

Ejemplo de Referencia 1

2-(Benciloxi)-4-fluoro-1-nitrobenceno

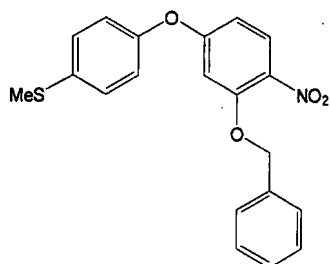


A una mezcla de 5-fluoro-2-nitrofenol (50.0 g), carbonato de potasio (44.0 g) y N,N-dimetilformamida (150 mL) se le agregó bromuro de bencilo (59.9 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se agregó agua, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y concentró bajo presión reducida. El sólido obtenido se lavó con hexano para proporcionar el compuesto del título (77.1 g, rendimiento 98%) en la forma de cristales color amarillo pálido,

^1H RMN (CDCl_3) δ 5.23 (2 H, s), 6.64-6.79 (1 H, m), 6.83 (1 H, dd, $J = 10.2, 2.5$ Hz), 7.28-7.57 (5 H, m), 7.97 (1 H, dd, $J = 9.0, 6.0$ Hz).

Ejemplo de Referencia 2

2-(Benciloxi)-4-[4-(metiltio)fenoxi]-1-nitrobenceno



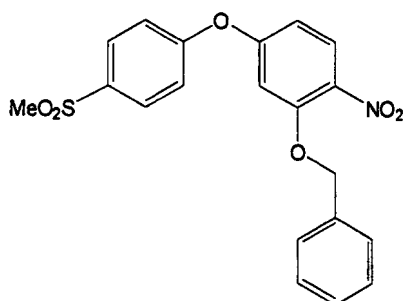
Una mezcla de 2-(benciloxi)-4-fluoro-1-nitrobenceno (16.8 g), 4-metiltiofenol (10.0 g), carbonato de potasio (14.1 g) y N,N-dimetilformamida (150 mL) se agitó a una temperatura de 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se agregó agua, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de

magnesio, se filtró, y concentró bajo presión reducida. El sólido obtenido se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (23.2 g, rendimiento 93%) en la forma de un sólido color amarillo pálido. El sólido color amarillo pálido se recrystalizó a partir de etanol para proporcionar cristales color amarillo pálido, punto de fusión 81-82°C.

La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y concentró bajo presión reducida.

Ejemplo de Referencia 3

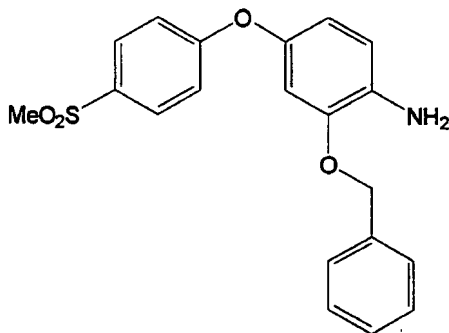
2-(Benciloxi)-4-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1-nitrobenceno



Se disolvió 2-(benciloxi)-4-[4-(metiltio)fenoxi]-1-nitrobenceno (10.3 g) en un solvente mezclado de tetrahidrofurano (200 mL)-metanol (100 mL)-agua (50 mL), se agregó OXONE (42.0 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción para eliminar un sólido color blanco, y el filtrado se concentró. Se agregó agua al residuo, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y concentró bajo presión reducida. El sólido obtenido se lavó con un solvente mezclado de éter dietílico-hexano para proporcionar el compuesto del título (11.0 g, rendimiento 98%) en la forma de cristales color amarillo pálido, punto de fusión 142°C a 143°C.

Ejemplo de Referencia 4

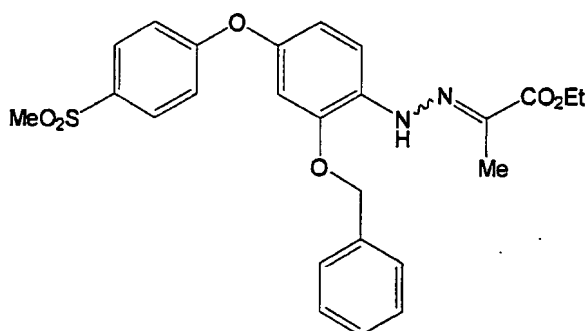
2-(Benciloxi)-4-[4-(metilsulfonil)fenoxi]anilina



Una mezcla de 2-(benciloxi)-4-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1-nitrobenceno (11.0 g), polvo de hierro (7.6 g), cloruro de calcio (0.3 g), agua (30 mL) y etanol (120 mL) se agitó a una temperatura de 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita, y el filtrado se concentró. Se agregó agua al residuo, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se cristalizó a partir de tolueno, y el sólido obtenido se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (9.3 g, rendimiento 92%) en la forma de cristales color amarillo pálido. MS 370 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 5

2-({2-(Benciloxi)-4-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}hidrazono)propanoato de etilo



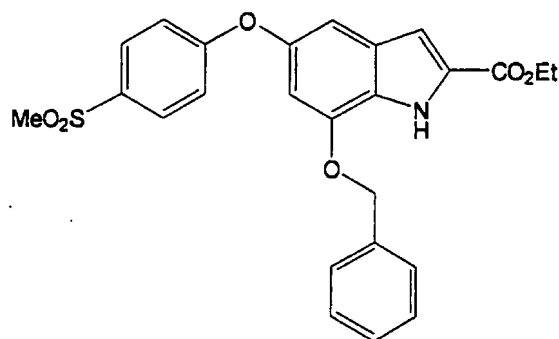
Se suspendió 2-(benciloxi)-4-[4-(metilsulfonil)fenoxi]anilina (43.8 g) en un solvente mezclado de acetonitrilo (50 mL)-etanol (400 mL), y se agregó ácido hidroclicórico concentrado (25 mL) a una temperatura de 10°C. Posteriormente, se agregó etanol (100 mL). Se agregó en forma de gotas nitrito de sodio (9.8 g) disuelto en agua (16 mL) a una temperatura de -5°C a 0°C, y la mezcla se agitó a una temperatura de -5°C durante 30 minutos. Se agregó agua (100 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se le agregó en forma de gotas a una mezcla de 2-metil-3-oxobutanoato de etilo (18.8 mL), hidróxido de potasio (85%, 23 g), agua (100 mL) y etanol (100 mL) durante 2 horas a una temperatura de -13°C a -11°C. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de -11°C durante 40 minutos, y se recolectó mediante filtración el sólido color naranja precipitado. El sólido obtenido se lavó con etanol y

éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (52.3 g, rendimiento 91%) en la forma de cristales color naranja.

^1H RMN (CDCl_3) δ 1.38 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.06 (3H, s), 3.05 (3H, s), 4.32 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 5.11 (2H, s), 6.67-6.77 (2H, m), 7.00 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.33-7.42 (5H, m), 7.62 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.84 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.10 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 6

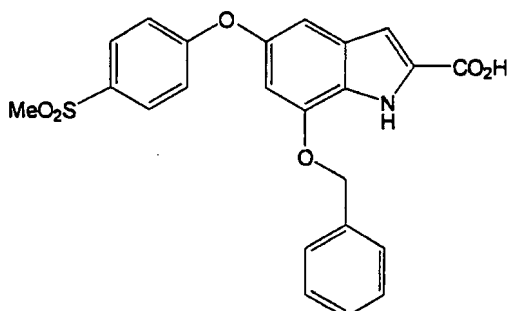
7-(Benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo



Se sometió a reflujo monohidrato de ácido p-toluensulfónico (16.1 g) en tolueno durante 1.5 horas para eliminar el agua mediante deshidratación azeotrópica. Esta solución se enfrió a una temperatura de 80°C , se agregó 2-({2-(benciloxi)-4-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}hidrazono)propanoato de etilo (37.2 g), y la mezcla se agitó a una temperatura de 80°C durante 10 minutos. La solución de reacción se lavó en forma sucesiva con agua, una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=5: 95 a 50:50, proporción de volumen), el sólido obtenido se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (4.9 g, rendimiento 14%) en la forma de un sólido color amarillo pálido. El sólido color amarillo pálido se recrystalizó a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar cristales color amarillo pálido, punto de fusión $148-149^\circ\text{C}$.

Ejemplo de Referencia 7

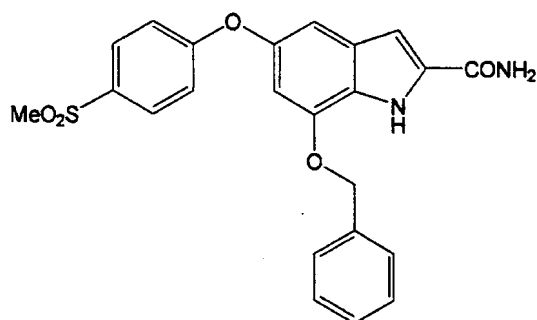
Ácido 7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxílico



Se disolvió 7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (1.9 g) en un solvente mezclado de tetrahidrofurano (10 mL)-etanol (10 mL), se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (10 mL), y la mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 45 minutos. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, y la mezcla se neutralizó con ácido hidroclicórico 1M. Los cristales obtenidos se recolectaron mediante filtración, y se lavaron en forma sucesiva con agua y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (1.6 g, rendimiento 89%) en la forma de un sólido color naranja pálido. El sólido color naranja pálido se recrystalizó a partir de etanol-hexano para proporcionar cristales color naranja pálido, punto de fusión 232°C a 233°C.

Ejemplo de Referencia 8

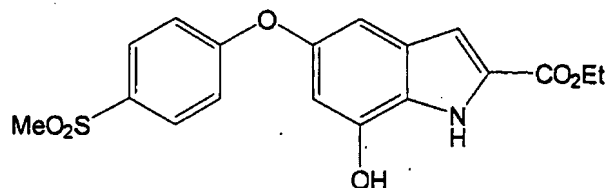
7-(Benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida



Una mezcla de ácido 7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxílico (1.59 g), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (1.4 g), sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (1.1 g) y N,N-dimetilformamida (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó agua a la solución de reacción, y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración, y se lavó en forma sucesiva con agua, etanol y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (1.6 g, rendimiento 100%) en la forma de un sólido color amarillo pálido. El sólido color amarillo pálido se recrystalizó a partir de N,N-dimetilformamida-agua, para proporcionar cristales color amarillo pálido, punto de fusión 251°C a 252°C.

Ejemplo de Referencia 9

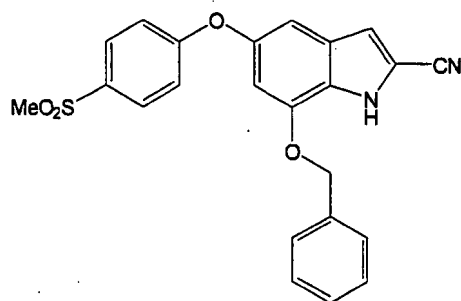
7-Hidroxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo



Se disolvió 7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (0.40 g) en un solvente mezclado de tetrahidrofurano (5 mL)-etanol (5 mL), se agregó paladio-carbono al 10% (50% que contiene agua, 0.80 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de éter dietílico, y el sólido obtenido se lavó con un solvente mezclado del éter dietílico-hexano para proporcionar el compuesto del título (0.31 g, rendimiento 96%) en la forma de un sólido color amarillo pálido. El sólido color amarillo pálido se recrystalizó a partir de etanol-hexano para proporcionar cristales color amarillo pálido, punto de fusión 197°C a 198°C.

Ejemplo de Referencia 10

7-(Benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carbonitrilo

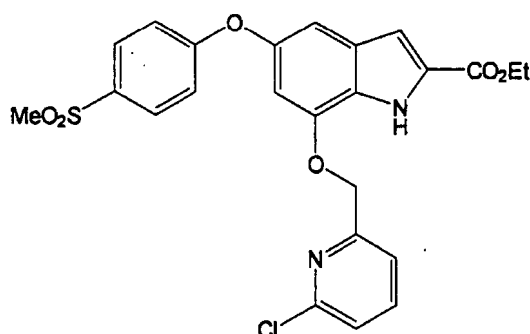


A una mezcla de 7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida (840 mg), piridina (0.23 mL) y N,N-dimetilformamida (20 mL) se le agregó en forma de gotas cloruro de oxalilo (0.25 mL) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se agregó en forma sucesiva piridina (0.23 mL) y cloruro de oxalilo (0.25 mL) y la mezcla se agitó en forma adicional durante 30 minutos. Se agregó agua a la solución de reacción, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con ácido

hidroclórico 1M, una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y concentró bajo presión reducida. El sólido obtenido se lavó con un solvente mezclado de éter dietílico-hexano para proporcionar el compuesto del título (660 mg, rendimiento 92%) en la forma de cristales color amarillo. Los cristales color amarillo obtenidos se recrystalizaron a partir de etanol-hexano para proporcionar cristales color amarillo, punto de fusión 209-210°C.

Ejemplo de Referencia 11

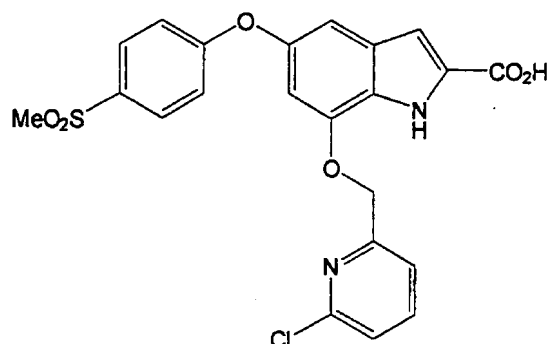
7-[(6-Cloropiridin-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo



Una mezcla de 7-hidroxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (1.39 g), 2-(bromometil)-6-cloropiridina (840 mg), carbonato de potasio (1.02 g) y N,N-dimetilformamida (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice básica (acetato de etilo: hexano=10: 90 - 65:35, proporción de volumen), y el sólido obtenido se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (1.0 g, rendimiento 54%) en la forma de cristales color blanco. MS 501 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 12

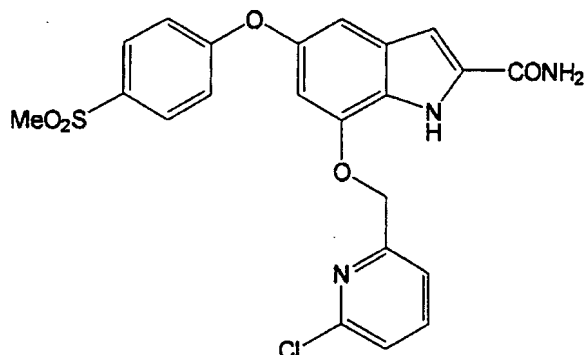
Ácido 7-[(6-cloropiridin-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxílico



Se disolvió 7-[(6-cloropiridin-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (1.0 g) en un solvente mezclado de tetrahidrofurano (10 mL)-etanol (10 mL), se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (5 mL), y la mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 50 minutos. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, y la mezcla se neutralizó con ácido hidrocórico 1M. Los cristales obtenidos se recolectaron mediante filtración, y se lavaron en forma sucesiva con agua y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (840 mg, rendimiento 90%) en la forma de un sólido color blanco. Los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de N,N-dimetilformamida-agua para proporcionar cristales incoloros, punto de fusión 249°C a 250°C (descomposición).

Ejemplo de Referencia 13

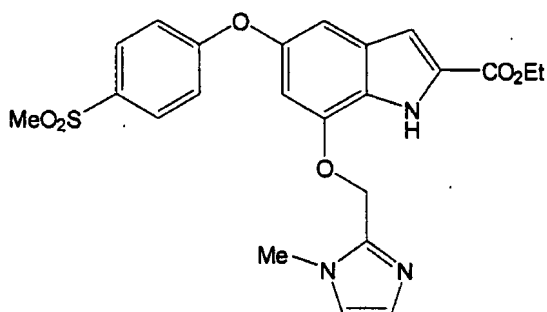
7-[(6-Cloropiridin-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxami



Una mezcla de ácido 7-[(6-cloropiridin-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxílico (780 mg), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil-3-etilcarbodiimida (632 mg), sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (502 mg) y N,N-dimetilformamida (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se agregó agua a la solución de reacción, y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración, y se lavó en forma sucesiva con agua y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (680 mg, rendimiento 90%) en la forma de un sólido color blanco. Los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de N,N-dimetilformamida-agua para proporcionar cristales incoloros, punto de fusión 259-260°C.

Ejemplo de Referencia 14

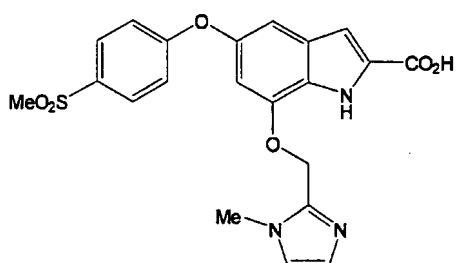
7-[(1-Metil-1H-imidazol-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo



Una mezcla de 7-hidroxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (100 mg), clorhidrato de 2-(clorometil)-1-metil-1H-imidazol (50 mg), carbonato de potasio (83 mg) y N,N-dimetilformamida (20 mL) se agitó a una temperatura de 50°C durante 3 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=60: 40 a 100:0, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (72 mg, rendimiento 57%) en la forma de un sólido color blanco. El sólido blanco se recrystalizó a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar cristales incoloros, punto de fusión 91°C a 92°C.

Ejemplo de Referencia 15

Ácido 7-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxílico

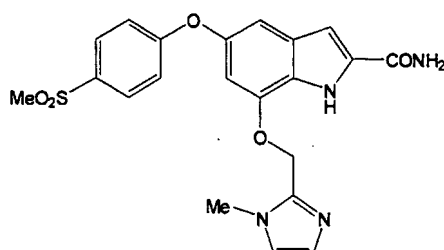


Se disolvió 7-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonilo)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (100 mg) en un solvente mezclado de tetrahidrofurano (2 mL)-etanol (2 mL), se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (2 mL), y la mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 50 minutos. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, y la mezcla se neutralizó con ácido hidroclicórico 1M. Los cristales obtenidos se recolectaron mediante filtración, y se lavaron en

forma sucesiva con agua y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (80 mg, rendimiento 86%) en la forma de un sólido color blanco. El sólido blanco se recrystalizó a partir de N,N-dimetilformamida-agua para proporcionar cristales incoloros, punto de fusión 209-210°C. (descomposición).

Ejemplo de Referencia 16

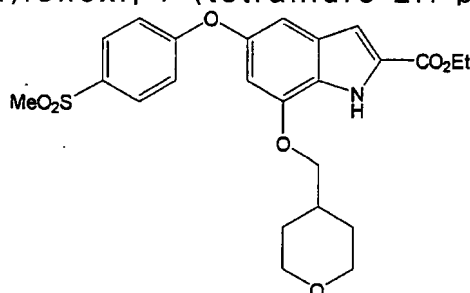
7-[(1-Metil-1H-imidazol-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida



Una mezcla de ácido 7-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxílico (940 mg), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil-3-etilcarbodiimida (817 mg), sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (648 mg) y N,N-dimetilformamida (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se agregó agua a la solución de reacción, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y concentró bajo presión reducida. El sólido obtenido se lavó con un solvente mezclado de acetato de etilo-éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (640 mg, rendimiento 68%) en la forma de un sólido color amarillo pálido. MS 441 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 17

5-[4-(Metilsulfonil)fenoxi]-7-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-carboxilato

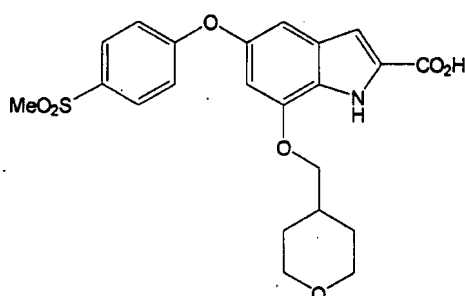


Una mezcla de 7-hidroxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (400 mg), tetrahidro-2H-piran-4-ilmetanol

(250 mg), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (540 mg), tributilfosfina (0.5 mL) y tetrahidrofurano (10 mL) se agitó a una temperatura de 50°C durante 13 horas. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice básico (acetato de etilo:hexano=3: 97 - 45:55, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título crudo (650 mg) en la forma de un aceite color naranja. MS 474 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 18

Ácido 5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-7-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-carboxílico

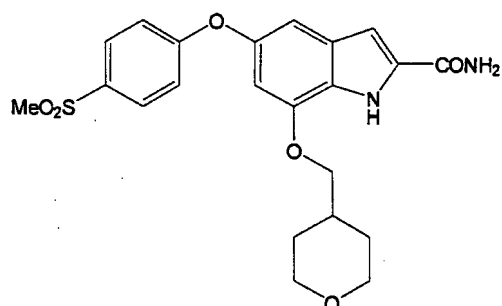


Se disolvió 5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-7-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (3.5 g) en un solvente mezclado de tetrahidrofurano (30 mL)-etanol (30 mL), se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (15 mL), y la mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 1 hora. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, y la mezcla se neutralizó con ácido hidroclicórico 1M, y se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se cristalizó a partir de un solvente mezclado de etanol-hexano-éter dietílico. Los cristales incoloros se recrystalizaron se recrystalizaron a partir de acetona-hexano para proporcionar el compuesto del título (1.1 g) en la forma de cristales incoloros, punto de fusión 256°C a 258°C (descomposición).

Ejemplo de Referencia 19

5-[4-(Metilsulfonil)fenoxi]-7-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-carboxamida

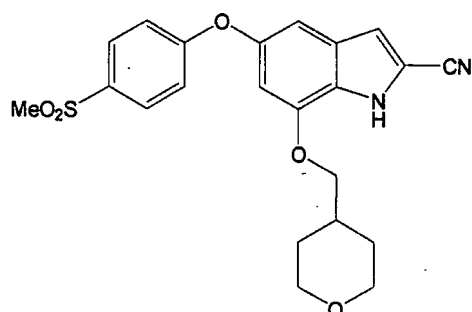
Una mezcla de ácido 5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-7-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-carboxílico (1.0 g), clorhidrato d



e 1-[3-(dimetilamino)propil-3-etilcarbodiimida (0.9 g), 1-hidroxibenzotriazol (0.6 g) y N,N-dimetilformamida (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó una solución de amonía acuosa al 28% (0.8 mL) a la solución de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. Se agregó agua a la solución de reacción, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se cristalizó a partir de un solvente mezclado de etanol-éter dietílico, y los cristales obtenidos se lavaron con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (0.8 g, rendimiento 83%) en la forma de cristales incoloros. MS 445 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 20

5-[4-(Metilsulfonil)fenoxi]-7-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-carbonitrilo

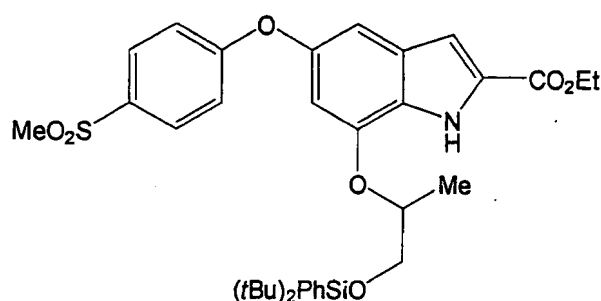


Se disolvió 5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-7-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-carboxamida (250 mg) en N,N-dimetilformamida (5 mL), cloruro cianúrico (311 mg) fue agregado bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se agregó agua a la solución de reacción, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=10: 90 - 60:40, proporción de volumen) para

proporcionar el compuesto del título (240 mg, rendimiento 100%) en la forma de un sólido color blanco. MS 445 (MH⁺)

Ejemplo de Referencia 21

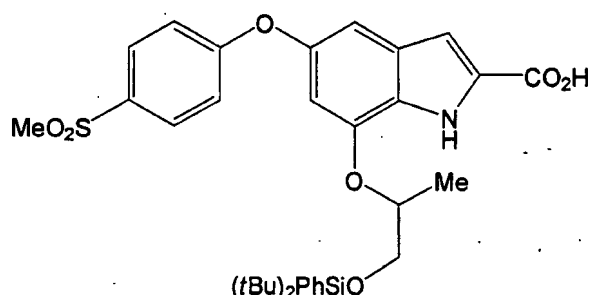
7-(2-{[Di-ter-butil(fenil)silil]oxi}-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo



Una mezcla de 7-hidroxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (2.3 g), 1-{[di-ter-butil(fenil)silil]oxi}propan-2-ol (3.9 g), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (3.1 g), tributilfosfina (3.1 mL) y tetrahidrofurano (20 mL) se agitó a una temperatura de 50°C durante 18 horas. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido blanco precipitado se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=0:100 a 30:70, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (2.4 g, rendimiento 57%) en la forma de un aceite color naranja. MS 672 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 22

Ácido 7-(2-{[di-ter-butil(fenil)silil]oxi}-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxílico

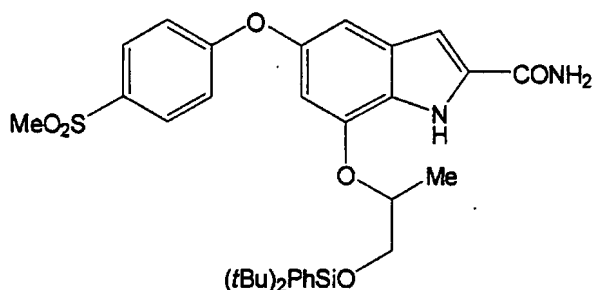


Se disolvió 7-(2-{[di-ter-butil(fenil)silil]oxi}-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (2.4 g) en un solvente mezclado de tetrahidrofurano (10 mL)-etanol (10 mL),

se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (5 mL) y la mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 1 hora. Se agregó a la solución de reacción una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (1 mL), y la mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 40 minutos. Se agregó nuevamente una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (1 mL), y la mezcla se agitó en forma adicional a una temperatura de 50°C durante 30 minutos. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, y la mezcla se neutralizó con ácido hidroclicórico 1M, y se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1.9 g, rendimiento 83%) en la forma de un sólido amorfo color rojo pálido. MS 644 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 23

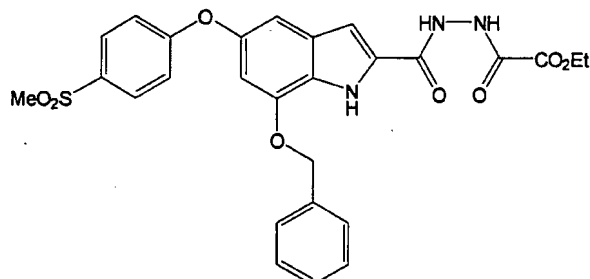
7-(2-[[Di-ter-butil(fenil)silil]oxi]-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida



Una mezcla de ácido 7-(2-[[di-ter-butil(fenil)silil]oxi]-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxílico (2.0 g), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil-3-etilcarbodiimida (1.19 g), sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (943 mg) y N,N-dimetilformamida (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 9 horas. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución acuosa de ácido cítrico, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=30:70 - 70:30, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (1.37 g, rendimiento 69%) en la forma de un aceite color naranja. MS 643 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 24

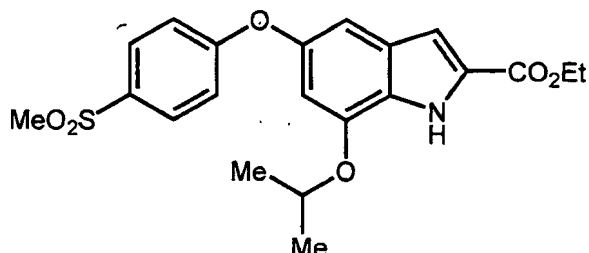
[2-({7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}carbonil)hidrazino](oxo)acetato de etilo



Una solución de monohidrato de hidrazina (0.1 mL) en etanol (2 mL) se agregó en forma de gotas a una solución de oxalato de dietilo (0.3 mL) en etanol (2 mL) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar un sólido color blanco. Una mezcla de ácido 7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxílico (450 mg), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil-3-etilcarbodiimida (403 mg), 1-hidroxibenzotriazol (284 mg) y N,N-dimetilformamida (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se agregó el sólido blanco obtenido previamente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó agua a la solución de reacción, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=20: 80 - 90:10, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (420 mg, rendimiento 83%) en la forma de un aceite color naranja. MS 552 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 25

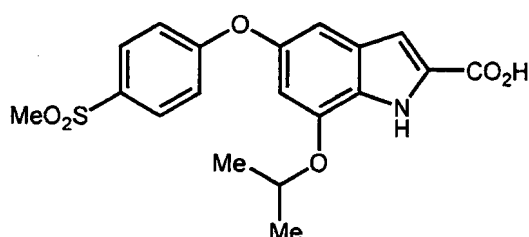
7-(1-Metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H- indol-2-carboxilato de etilo



Una mezcla de 7-hidroxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (2.0 g), tributilfosfina (2.6 mL), 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (2.69 g), 2-propanol (0.81 mL) y tetrahidrofurano (50 mL) se agitó a una temperatura de 70°C durante 5.5 horas. Además, se agregaron a la mezcla tributilfosfina (0.7 mL) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.7 g). Después de agitar a una temperatura de 70°C durante 2 horas, la mezcla se enfrió a una temperatura de 0°C y el precipitado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano 1/99 a 40/60), seguido de cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=1/99 a 35/65, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (1.87 g, 84%) en la forma de un sólido amorfo color blanco. MS 418 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 26

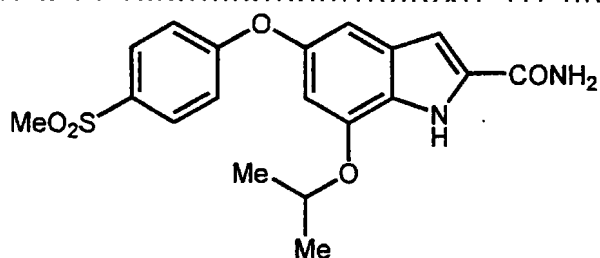
Ácido 7-(1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxílico



Se disolvió 7-(1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (1.87 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (20 mL) y etanol (20 mL), y se agregó a la mezcla una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (9 mL). Después de agitar a una temperatura de 60°C durante 1 hora, la mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en agua. La mezcla se enfrió a una temperatura de 0°C y se agregó ácido hidrocórico 1M (10 mL). La suspensión blanca resultante se filtró para recolectar un precipitado color blanco. El precipitado se disolvió en acetato de etilo y la solución se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y concentró para proporcionar el compuesto del título (1.81 g, 100%) en la forma de un sólido amorfo color blanco. MS 390 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 27

7-(1-Metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxami

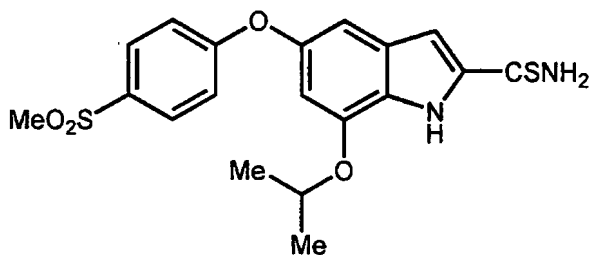


129
115

Una mezcla de ácido 7-(1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxílico (1.8 g), clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1.77 g), 1-hidroxibenzotriazol (1.24 g) y N,N-dimetilformamida (45 mL) se agitó a una temperatura de 50°C durante 25 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó a la mezcla de reacción a temperatura ambiente una solución de hidróxido de amonio acuoso al 28% (1.3 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, se agregó agua a la mezcla. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=20/80 a 100/0, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (1.41g, 79%) en la forma de un sólido color blanco. MS 389 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 28

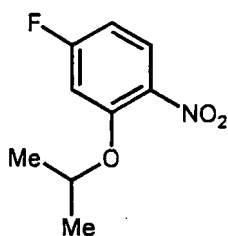
7-(1-Metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carbotioamida



A una solución de 7-(1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxílico (40 ml) se le agregó reactivo de 7-(1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carbotioamida. La mezcla se agitó a una temperatura de 60°C durante 40 minutos. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=5/95 a 50/50, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (857 mg, 100%) en la forma de un sólido amorfo color amarillo. MS 405 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 29

4-Fluoro-2-(1-metiletoxi)-1-nitrobenzene

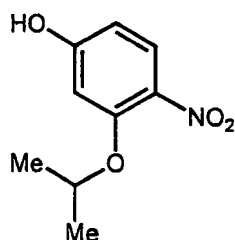


Una mezcla de 5-fluoro-2-nitrofenol (91.0 g), 2-yodopropano (103.4 g), carbonato de potasio (146 g) y N,N-dimetilformamida (600 mL) se agitó a una temperatura de 50°C durante 3.5 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se agregó agua al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano=0/100 a 30/70, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (75.4 g, 65%) en la forma de un sólido color amarillo.

^1H RMN (CDCl_3) δ 1.42 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.63 (1H, spt, $J = 6.1$ Hz), 6.64-6.73 (1H, m), 6.76 (1H, dd, $J = 10.6, 2.5$ Hz), 7.88 (1H, dd, $J = 9.0, 6.0$ Hz).

Ejemplo de Referencia 30

3-(1-Metiletoxi)-4-nitrofenol



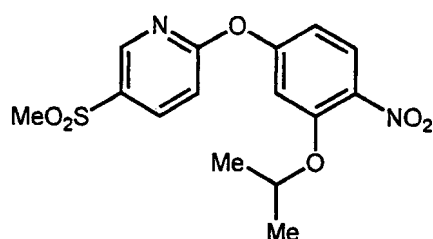
A una solución de 4-fluoro-2-(1-metiletoxi)-1-nitrobenceno (20.34 g) en dimetilsulfóxido (150 mL) se le agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso al 20% (68 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a una temperatura de 60°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregó a la mezcla ácido hidroclicórico 6M (50 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El aceite residual se solidificó con hexano para proporcionar el compuesto del título (14.94 g, 74%) en la forma de un sólido color amarillo.

^1H RMN (CDCl_3) δ 1.41 (6H, d, $J = 6.1$ Hz), 4.61 (1H, spt, $J = 6.1$ Hz), 5.54 (1H, brs), 6.40 (1H, dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz), 6.51 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 9.1$ Hz).

Ejemplo de Referencia 31

2-[3-(1-Metiletoxi)-4-nitrofenoxi]-5-(metilsulfonil)piridina

Una mezc
carbonato de c

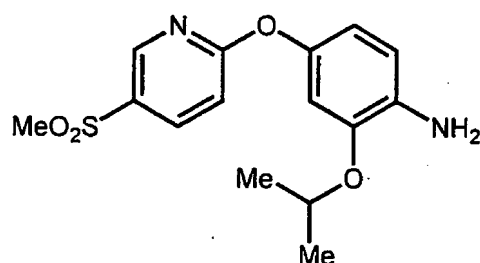


nitrofenol (27.3 g),
-(metilsulfonil)piridina

(32.7 g) y N,N-dimetilformamida (250 mL) se agitó a una temperatura de 100°C durante 4 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se agregó agua al residuo. La suspensión color café resultante se filtró para recolectar un sólido color café. El sólido se lavó con etanol-hexano para proporcionar el compuesto del título (38.82 g, 79%) en la forma de un sólido color amarillo-café. MS 353 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 32

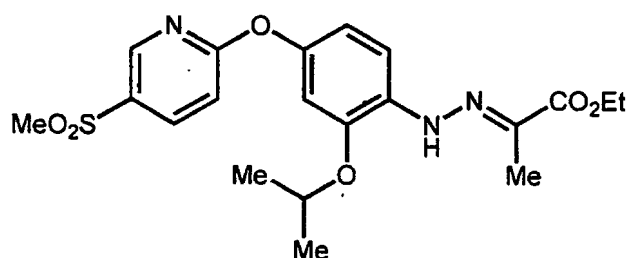
2-(1-Metiletoxi)-4-[[5-(metilsulfonilo)piridin-2-il]oxi}anilina



Una mezcla de 2-[3-(1-metiletoxi)-4-nitrofenoxi]-5-(metilsulfonil)piridina (39.89 g), polvo de hierro (31 g), cloruro de calcio (1.3 g), etanol (400 mL) y agua (100 mL) se agitó a una temperatura de 80°C durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de celita y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se agregaron al residuo agua y salmuera. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El sólido residual se lavó con éter dietílico-hexano para proporcionar el compuesto del título (32 g, 88%) en la forma de un sólido color café. MS 323 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 33

2-[[2-(1-Metiletoxi)-4-[[5-(metilsulfonilo)piridin-2-il]oxilfenil]hidrazono}propanoato de etilo

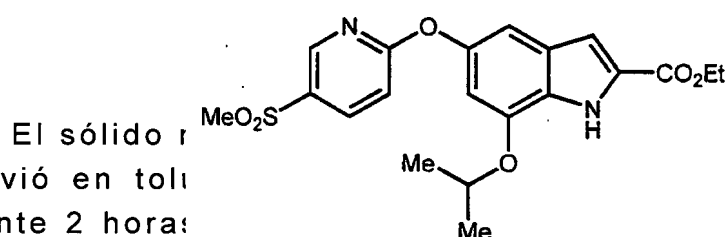


A una suspensión en agitación de 2-(1-metiletoxi)-4-[[5-(metilsulfonilo)piridin-2-il]oxi}anilina (32 g) en una mezcla de

acetonitrilo (50 mL) y etanol (100 mL) se le agregó ácido hidroclicó concentrado (30 mL) a una temperatura de 0°C. Después de enfriar a una temperatura de -5°C, se agregó en forma de gotas una solución de nitrito de sodio (8.2 g) en agua (25 mL) manteniendo la temperatura debajo de 0°C. La mezcla se agitó a una temperatura de -10 a -5°C durante 30 minutos. La mezcla se le agregó a una mezcla de 2-metil-3-oxobutanoato de etilo (15.7 mL), hidróxido de potasio (85%, 26 g), etanol (140 mL) y agua (140 mL) a una temperatura de -40°C a -30°C durante 30 minutos. Después de agitar a una temperatura de -38°C durante 1H, se filtró la suspensión color naranja resultante para proporcionar el compuesto del título en la forma de un sólido color naranja húmedo. MS 434 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 34

7-(1-metiletoxi)-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo



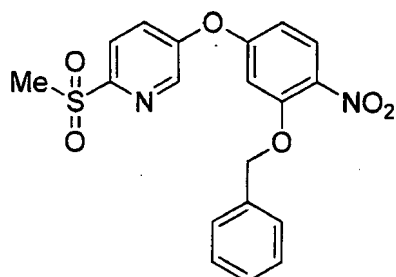
El sólido r
disolvió en tolu
durante 2 horas

Referencia 33 se
sometió a reflujo
agua. Se sometió

a reflujo monohidrato de ácido p-toluensulfónico (37 g) en tolueno (200 mL) durante 2 horas con eliminación azeotrópica de agua, y la mezcla se enfrió a una temperatura de 90°C. La solución de tolueno preparada anteriormente se agregó a la mezcla. La mezcla se agitó a una temperatura de 90°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó a la mezcla una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturada. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice básico (acetato de etilo/hexano=30/70 a 60/40, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (10.7 g, 26% del ejemplo de referencia 33) en la forma de un sólido amorfo color amarillo. MS 419 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 35

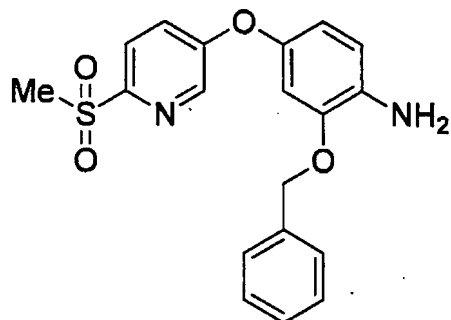
5-[3-(Benciloxi)-4-nitrofenoxi]-2-(metilsulfonil)piridina



Una mezcla de 2-(benciloxi)-4-fluoro-1-nitrobenceno (21.0 g), 6-(metilsulfonyl)piridin-3-ol (14.7 g) y carbonato de potasio (12.2 g) en N,N-dimetilformamida (130 mL) se agitó a una temperatura de 90°C durante 5 horas y posteriormente a una temperatura de 60°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se dividió entre acetato de etilo y ácido cítrico acuoso. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y concentró para proporcionar cristales color amarillo claro, los cuales se lavaron con acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (28.0 g, 82%) en la forma de cristales color amarillo pálido. MS 401 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 36

2-(Benciloxi)-4-[[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi]anilina

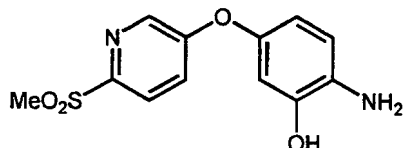


Una mezcla de 5-[3-(benciloxi)-4-nitrofenoxi]-2-(metilsulfonyl)piridina (28.0 g), cloruro de calcio (0.78 g), hierro (polvo, 19.0 g), etanol (500 mL) y agua (110 mL) se sometió a reflujo durante 5 horas. La mezcla se enfrió a una temperatura de 40°C y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se concentró in vacuo para eliminar el etanol. El residuo se dividió entre acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y concentró en vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 2:1, proporción de volumen) para

proporcionar el compuesto del título (26.0 g, 100%) en la forma de cristales color amarillo claro. MS 371 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 37

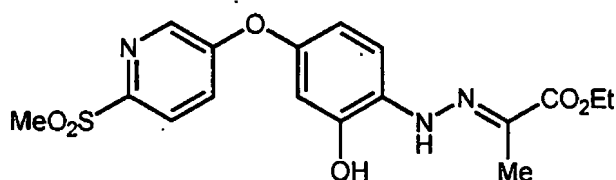
2-Amino-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]fenol



A una solución de 2-(benciloxi)-4-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]anilina (26 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (200 mL) y metanol (50 mL) se le agregó paladio sobre carbono (5 g, 10% en peso, húmedo), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró para eliminar el catalizador y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El aceite residual se solidificó con éter dietílico, y el sólido se lavó con acetato de etilo-éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (17.28 g, 88%) en la forma de un sólido color grisáceo. MS 281 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 38

2-[(2-hidroxi-4-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]fenil)hidrazono]propanoato de etilo

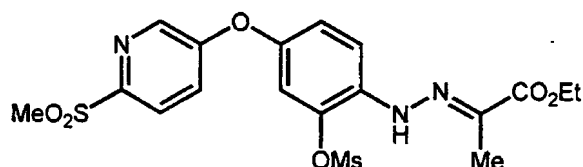


A una suspensión en agitación de 2-amino-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]fenol (17.28 g) en etanol (150 mL) se le agregó ácido hidroclicó concentrado (13.6 mL) a una temperatura de 0°C. Después de enfriar a temperatura de -5°C, se agregó en forma de gotas una solución de nitrito de sodio (5.1 g) en agua (20 mL) a la mezcla manteniendo la temperatura debajo de -5°C. La mezcla se agitó a una temperatura de -10°C durante 20 minutos. La mezcla se le agregó a una mezcla de 2-metil-3-oxobutanoato de etilo (9.8 mL), hidróxido de potasio (85%, 14.2 g), etanol (150 mL) y agua (150 mL) a una temperatura de -30 a -25°C. Después de agitar a una temperatura de -30°C durante 30 minutos, se agregó a la mezcla ácido hidroclicó 1M (110 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se

filtró y concentró. El sólido residual se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (21.1 g, 87%) en la forma de un sólido color amarillo-café. MS 394 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 39

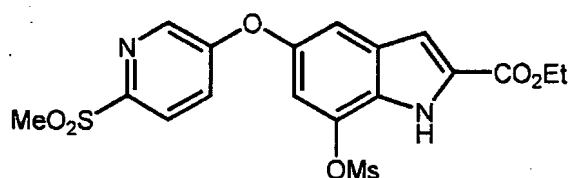
2-[(2-[(Metilsulfonil)oxi]-4-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)hidrazono]propanoato de etilo



A una solución de 2-[(2-hidroxi-4-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)hidrazono]propanoato de etilo (21.1 g) en piridina (220 mL) se le agregó cloruro de metansulfonilo (5.0 mL) a una temperatura de 0°C. La mezcla se agitó a una temperatura de 0°C durante 2 horas, y posteriormente a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se enfrió a una temperatura de 0°C, y se agregó a la mezcla nuevamente cloruro de metansulfonilo (5.0 mL). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 horas, se agregó agua a la mezcla. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con ácido hidrocórico 1M, agua, una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturada y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El aceite residual se solidificó con acetato de etilo-éter dietílico, y el sólido resultante se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (20.0 g, 79%) en la forma de un sólido color amarillo pálido. MS 472 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 40

7-[(Metilsulfonil) oxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxilato de etilo

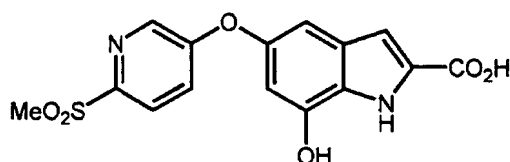


Se agregó ácido metansulfónico (13 mL) a reactivo de Eaton (19 g) a una temperatura de 80°C. Después de agitar a una temperatura de 80°C durante 20 minutos, se agregó tolueno (200 mL). Se agregó a la mezcla en tres porciones 2-[(2-

[(metilsulfonil)oxi]-4-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)hidrazon]propanoato de etilo (19 g). La mezcla se agitó a una temperatura de 80°C durante 40 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. Se agregaron agua y carbonato de hidrógeno de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=5/95 a 50/50, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (7.8 g, 43%) en la forma de un sólido amorfo color amarillo sólido. MS 455 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 41

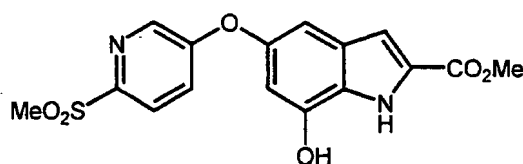
Ácido 7-hidroxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxílico



Se disolvió 7-[(metilsulfonil)oxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxilato de etilo (1.56 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (10 mL) y etanol (15 mL). Se agregó a la mezcla a una temperatura de 0°C una solución de hidróxido de potasio (85%, 0.8 g) en agua (10 mL). La mezcla se dejó templar a temperatura ambiente y se agitó durante 13 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se agregó a la mezcla ácido hidroc্লórico 1M (14 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El sólido residual se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (0.93 g, 81%) en la forma de un sólido color naranja pálido. MS 349 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 42

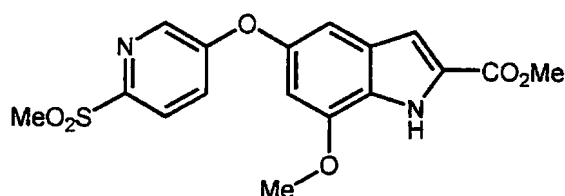
7-hidroxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxilato de metilo



A una solución de ácido 7-hidroxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxílico (4.7 g) en una mezcla de metanol (30 mL) y tolueno (90 mL) se le agregó en forma de gotas una solución de éter dietílico de trimetilsilildiazometano 2M (7.4 mL) a una temperatura de 0°C. La mezcla se agitó a una temperatura de 0°C durante 30 minutos, y se agregó en forma de gotas a la solución una solución de éter dietílico de trimetilsilildiazometano 2M (3.7 mL). Después de agitar a una temperatura de 0°C durante 30 minutos, se agregó a la mezcla ácido hidroc্লórico 1M (2 mL) para extinguir la reacción. Se agregó agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El aceite amarillo residual se solidificó con acetato de etilo-éter dietílico. El sólido resultante se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (3.6 g, 74%) en la forma de un sólido color naranja pálido. MS 363 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 43

7-Metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxilato de metilo



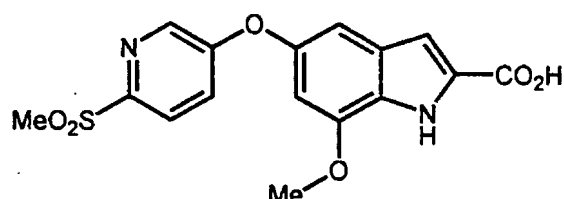
Se disolvió 7-hidroxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxilato de metilo (1.1 g) en una mezcla de acetato de etilo (20 mL) y metanol (5 mL). La mezcla se enfrió a una temperatura de 0°C, y se agregó en forma de gotas a la mezcla una solución de éter dietílico de trimetilsilildiazometano de 2M (2 mL). La mezcla se agitó a una temperatura de 0°C durante 30 minutos, y posteriormente se agregó en forma de gotas nuevamente a la mezcla una solución de éter dietílico de trimetilsilildiazometano 2M (0.5 mL). Después de agitar a una temperatura de 0°C durante 30 minutos, se agregó a la mezcla para extinguir la reacción ácido hidroc্লórico 1M (1 mL). Se agregó agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturada y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El aceite residual se solidificó con éter dietílico para

128
124

proporcionar el compuesto del título (0.99 g, 88%) en la forma de un sólido color naranja pálido. MS 377 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 44

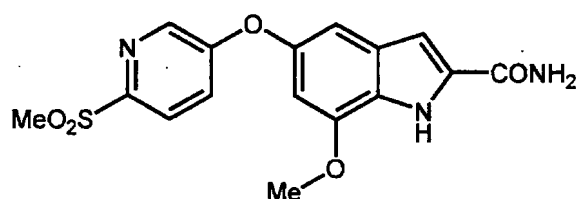
Ácido 7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxílico



Se disolvió 7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxilato de metilo (0.99 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (10 mL) y metanol (10 mL). Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuosa 1M (5 mL) y la mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 45 minutos. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua, y se agregó a la mezcla ácido hidroc্লórico 1M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El sólido amorfo residual se solidificó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (0.9 g, 95%) en la forma de un sólido color amarillo pálido. MS 363 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 45

7-Metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxamida



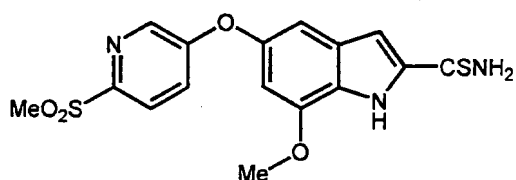
Una mezcla de ácido 7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxílico (0.9 g), clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.95 g), 1-hidroxibenzotriazol (0.67 g) y N,N-dimetilformamida (15 mL) se agitó a una temperatura de 50°C durante 20 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó a la mezcla una solución de hidróxido de amonio acuosa al 10% (2 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla se concentró bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo y la suspensión

139
125

amarilla resultante se filtró para proporcionar el compuesto del título (0.66 g, 74%) en la forma de un sólido color amarillo. MS 362 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 46

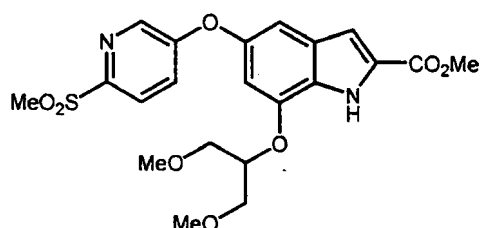
7-Metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carbotioamida



A una solución de 7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxamida (0.66 g) en tetrahidrofurano (150 mL) se le agregó reactivo de Lawesson (0.89 g), y la mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 1 hora. Se agregó a la mezcla tetrahidrofurano (100 mL) y reactivo de Lawesson (0.42 g). Después de agitar a una temperatura de 50°C durante 13 horas, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=20/80 a 100/0, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (0.68 g, 99%) en la forma de un sólido amorfo color amarillo. MS 378 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 47

7-[2-Metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxilato de metilo

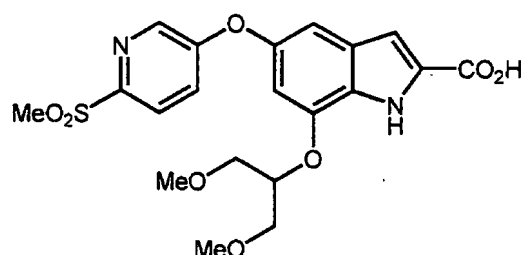


Una mezcla de 7-hidroxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (1.2 g), tributilfosfina (1.6 mL), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1.7 g), 1,3-dimetoxipropan-2-ol (0.8 g) y tetrahidrofurano (20 mL) se agitó a una temperatura de 50°C durante 13 horas. Se agregó a la mezcla nuevamente tributilfosfina (0.82 mL), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.83 g) y 1,3-dimetoxipropan-2-ol (0.4 g) y la mezcla se agitó a una temperatura de 70°C durante 5 horas. Además, se agregaron a la mezcla tributilfosfina (1.64 mL), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina

(1.66 g) y 1,3-dimetoxipropan-2-ol (0.8 g). Después de agitar a una temperatura de 70°C durante 3 horas, la mezcla se enfrió a una temperatura de 0°C y se eliminaron los materiales insolubles mediante filtración. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice básico (acetato de etilo/hexano=20/80 a 85/15, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (1.79 g, 84%) en la forma de un aceite color naranja. MS 463 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 48

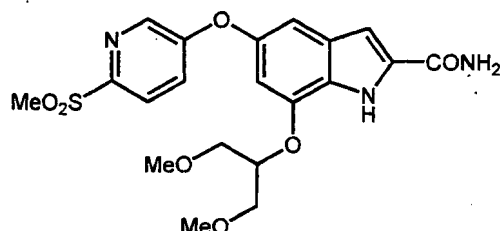
Ácido 7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxílico



A una solución de 7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxilato de metilo (1.79 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (20 mL) y metanol (15 mL) se le agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (15 mL), y la mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 30 minutos. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en agua. La mezcla se lavó con éter dietílico tres veces. Las capas de éter dietílico se combinaron y extractaron con agua. Las capas acuosas se combinaron y se agregó a la mezcla ácido hidroclopórico 1M (15 mL). La suspensión blanco resultante se filtró para proporcionar el compuesto del título (1.02 g, 69%) en la forma de un sólido color naranja. MS 451 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 49

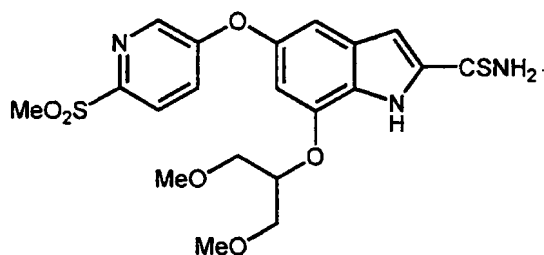
7-[2-Metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxamida



Una mezcla de ácido 7-[2-metoxi-1-(metoximetil) etoxi]-5-{{6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxílico (1.02 g), clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (868 mg), 1-hidroxibenzotriazol (612 mg) y N,N-dimetilformamida (20 mL) se agitó a una temperatura de 50°C durante 25 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó a la mezcla una solución de hidróxido de sodio al 10% (3 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 días, la mezcla se concentró bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró para proporcionar el compuesto del título (1.08 g, 100%) en la forma de un aceite color naranja. MS 450 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 50

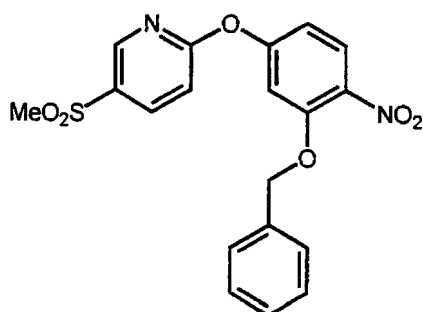
7-[2-Metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-{{6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxamida



A una solución de 7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-{{6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxamida (1.0 g) en tetrahidrofurano (15 mL) se le agregó reactivo de Lawesson (1.0 g) y la mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 45 minutos. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=10/90 a 70/30, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (0.94 g, 90%) en la forma de un sólido amorfo color amarillo. MS 466 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 51

2-[3-(Benciloxi)-4-nitrofenoxi]-5-(metilsulfonil)piridina

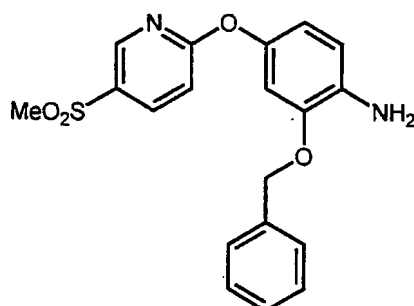


Una mezcla de 3-(benciloxi)-4-nitrofenol (31.4 g), 2-bromo-5-(metilsulfonil)piridina (30.3 g), carbonato de cesio (83.6 g) y N,N-dimetilformamida (300 mL) se agitó a una temperatura de 100°C durante 3 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo y la suspensión color café resultante se filtró para proporcionar el compuesto del título (45.6 g, 89%) en la forma de un sólido color amarillo.

^1H RMN (CDCl_3) δ 3.11 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.84 (1H, dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.33-7.48 (5H, m), 8.02 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.24 (1H, dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 8.68 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

Ejemplo de Referencia 52

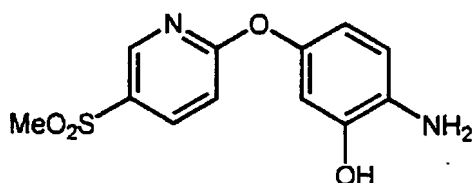
2-(Benciloxi)-4-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]anilina



Una mezcla de 2-[3-(benciloxi)-4-nitrofenoxi]-5-(metilsulfonil)piridina (45.56 g), polvo de hierro (31.7 g), cloruro de calcio (1.26 g), etanol (400 mL) y agua (100 mL) se agitó a una temperatura de 80°C durante 3.5 horas. La mezcla se filtró a través de celita y el filtrado se concentró. El sólido residual se lavó en forma sucesiva con agua, etanol, y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (46.31 g, 100%) en la forma de un sólido color amarillo-café. MS 371 (MH^+). [0387]

Ejemplo de Referencia 53

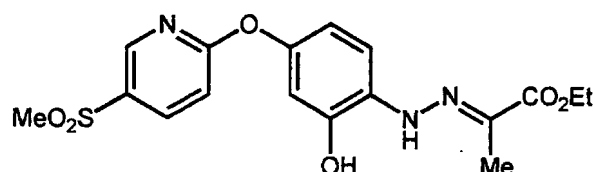
2-Amino-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]fenol



A una solución de 2-(benciloxi)-4-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi} anilina (46 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (400 mL) y metanol (150 mL) se le agregó paladio sobre carbono (7 g, 10% en peso, húmedo), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró para eliminar el catalizador y el filtrado se concentró. El sólido residual se lavó con metanol-éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (26.91 g, 84%) en la forma de sólido color gris-verdoso. MS 281 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 54

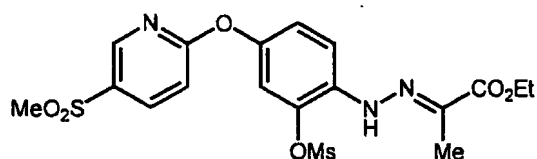
2-[(2-hidroxi-4-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxilfenil)hidrazono]propanoato de etilo



A una suspensión en agitación de 2-amino-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}fenol (27.68 g) en una mezcla de etanol (150 mL) y acetonitrilo (20 mL) se le agregó ácido hidroclicórico concentrado (21.8 mL) a una temperatura de 0°C. Después de enfriar a una temperatura de -5°C, se agregó en forma de gotas a la mezcla una solución de nitrito de sodio (8.18 g) en agua (20 mL) manteniendo la temperatura debajo de -5°C. La mezcla se agitó a una temperatura de -10°C durante 30 minutos. La mezcla se agregó a una mezcla de 2-metil-3-oxobutanoato de etilo (15.7 mL), hidróxido de potasio (85%, 22.8 g), etanol (50 mL) y agua (150 mL) a una temperatura de -30 a -20°C. Después de agitar a una temperatura de -30°C durante 1 hora, se agregó a la mezcla ácido hidroclicórico 1M (150 mL). Se agregó agua y acetato de etilo. La suspensión color café resultante se filtró para proporcionar el compuesto del título (17.9 g) en la forma de un sólido color café. Además, el filtrado se extractó con acetato de etilo-tetrahidrofurano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El sólido residual se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (15.3 g) en la forma de un sólido color café. Además, el filtrado se concentró y el sólido residual se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (4.5 g) en la forma de un sólido color café (total 37.7 g, 97%). MS 394 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 55

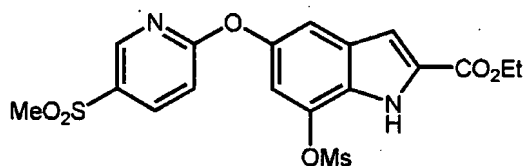
2-[(2-[(metilsulfonil)oxi]-4-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}fenil)hidrazono]propanoato de etilo



A una solución de 2-[(2-hidroxi-4-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}fenil)-hidrazono]propanoato de etilo (37.7 g) en piridina (450 mL) se le agregó cloruro de metansulfonilo (8.9 mL) a una temperatura de 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó a la mezcla nuevamente a una temperatura de 0°C, cloruro de metanosulfonilo (8.9 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Además, se agregó cloruro de metansulfonilo (8.9 mL) a la mezcla a una temperatura de 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo-tetrahidrofurano. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con ácido hidrocórico 1M, agua, una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturada y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El sólido residual se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (37.05 g, 83%) en la forma de un sólido color crema. MS 472 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 56

7-[(metilsulfonil)oxi]-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-carboxilato de etilo

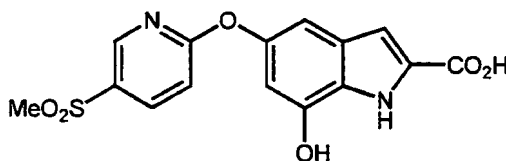


Se agregó ácido metansulfónico (24 mL) a reactivo de Eaton (36 g) a una temperatura de 90°C. Después de agitar a una temperatura de 90°C durante 1 hora, se agregó a la mezcla tolueno (200 mL). Se agregó a la mezcla en tres porciones 2-[(2-[(metilsulfonil)oxi]-4-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}fenil)hidrazono]propanoato de etilo (36.1 g). La mezcla se

agitó a una temperatura de 90°C durante 50 minutos y posteriormente se enfrió a temperatura ambiente. Se agregaron agua y carbonato de hidrógeno de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo-tetrahidrofurano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=20/80 a 75/25, proporción de volumen) para proporcionar un sólido color amarillo. El sólido se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (8.57 g, 25%) en la forma de un sólido color amarillo pálido. MS 455 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 57

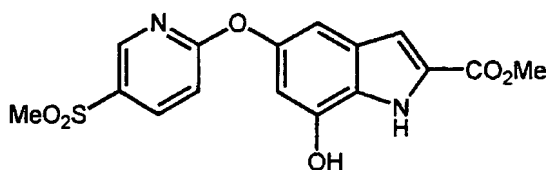
Ácido 7-hidroxi-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-carboxílico



Se suspendió 7-[(metilsulfonil)oxi]-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-carboxilato de etilo (11.74 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (300 mL) y etanol (150 mL). Se agregó a la mezcla a una temperatura de 0°C una solución de hidróxido de potasio (85%, 6.8 g) en agua (100 mL). La mezcla se dejó templar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. La mezcla se concentró y se agregó al residuo ácido hidroclicórico 1M (130 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El sólido residual se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (8.39 g, 93%) en la forma de un sólido color café. MS 349 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 58

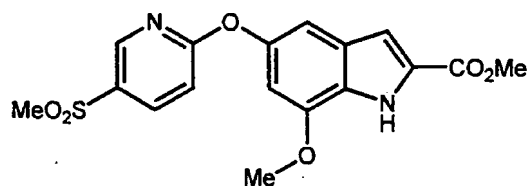
7-Hidroxi-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-carboxilato de metilo



A una suspensión de ácido 7-hidroxi-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carboxílico (8.71 g) en una mezcla de metanol (300 mL) y tolueno (300 mL) se le agregó en forma de gotas una solución de éter dietílico de trimetilsilildiazometano 2M (12.5 mL) a una temperatura de 0°C, y la mezcla se agitó a una temperatura de 0°C durante 1.5 horas. Además, se agregó a la mezcla una solución de éter dietílico de trimetilsilildiazometano 2M (10 mL) y la mezcla se agitó a una temperatura de 0°C durante 1 horas, lo cual se repitió tres veces. Posteriormente se agregó una solución de éter dietílico de trimetilsilildiazometano 2M (5 mL) y la mezcla se agitó a una temperatura de 0°C durante 30 minutos, lo cual se repitió dos veces. Para extinguir la reacción, se agregó a la mezcla ácido hidroclicórico 1M (80 mL). Se agregó agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El sólido residual se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (8.25 g, 92%) en la forma de un sólido color morado. MS 363 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 59

7-metoxi-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carboxilato de metilo

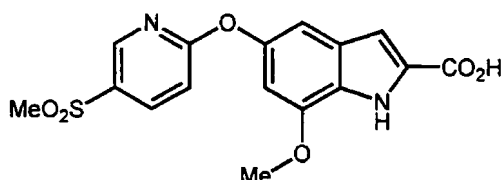


A una solución de 7-hidroxi-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carboxilato de metilo (3.12 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (30 mL) y metanol (5 mL) se le agregó en forma de gotas una solución de éter dietílico de trimetilsilildiazometano 2M (4.3 mL) a una temperatura de 0°C. La mezcla se agitó a una temperatura de 0°C durante 1 hora, se agregó en forma de gotas a la mezcla nuevamente una solución de éter dietílico de trimetilsilildiazometano 2M (8.0 mL) y la mezcla se agitó a una temperatura de 0°C durante 2.5 horas. Además, se agregaron en forma de gotas a la mezcla una solución de éter dietílico de trimetilsilildiazometano 2M (4.0 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Para extinguir la reacción, se agregó a la mezcla ácido hidroclicórico 6M (9 mL). Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución de carbonato

de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El sólido residual se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (2.78 g, 86%) en la forma de un sólido color café. MS 377 (MH^+).

Ejemplo de Referencia 60

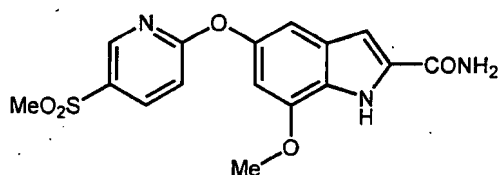
Ácido 7-metoxi-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carboxílico



A una solución de 7-metoxi-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carboxilato de metilo (2.78 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (25 mL) y etanol (20 mL) se le agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (11 mL), y la mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 40 minutos. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua, y se agregó a la mezcla ácido hidroc্লórico 1M (11 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El aceite residual se solidificó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (2.18 g, 81%) en la forma de un sólido color naranja pálido. MS 363 (MH^+).

Ejemplo de Referencia 61

7-Metoxi-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carboxamida



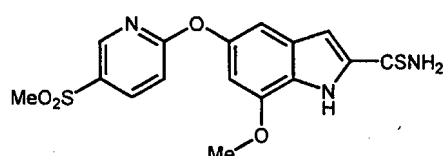
Una mezcla de ácido 7-metoxi-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carboxílico (2.18 g), clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2.3 g), 1-hidroxibenzotriazol (1.6 g) y N,N-dimetilformamida (20 mL) se agitó a una temperatura de 50°C durante 25 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se agregaron a la mezcla una solución de hidróxido de amonio acuoso al 10% (3 mL). Después de agitar a

148
134

temperatura ambiente durante 2 días, la mezcla se concentró bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo y la mezcla se extrañó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró para proporcionar el compuesto del título (2.09 g, 96%) en la forma de un aceite color naranja. MS 362 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 62

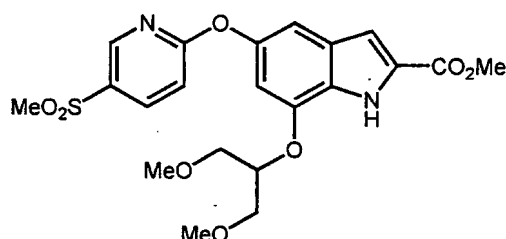
7-Metoxi-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-carboxamida



A una solución de 7-metoxi-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-carboxamida (2.1 g) en tetrahidrofurano (400 mL) se le agregó reactivo de Lawesson (2.3 g) y la mezcla se agitó a una temperatura de 60°C durante 50 minutos. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La mezcla se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El residuo se solidificó con acetato de etilo y el sólido resultante se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (2.06 g, 94%) en la forma de un sólido color amarillo pálido. MS 378 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 63

7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-carboxilato de metilo

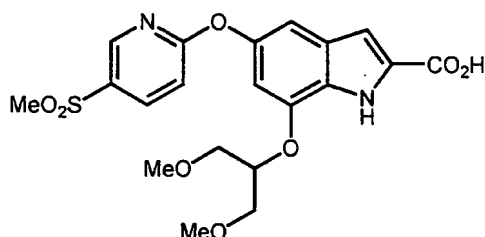


Una mezcla de 7-hidroxi-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-carboxilato de metilo (2.75 g), tributilfosfina (3.7 mL), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (3.8 g), 1,3-dimetoxipropan-2-ol (1.8 g) y tetrahidrofurano (50 mL) se agitó a una temperatura de 50°C durante 8 horas. Se agregaron tributilfosfina (1.9 mL), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1.9 g) y 1,3-dimetoxipropan-2-ol (0.9

g) a la mezcla nuevamente, y la mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 8 horas. Además, se agregaron a la mezcla tributilfosfina (3.7 mL), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (3.8 g) y 1,3-dimetoxipropan-2-ol (1.8 g). Después de agitar a una temperatura de 50°C durante 24 horas, la mezcla se enfrió a una temperatura de 0°C y se eliminó mediante filtración un precipitado. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=10/90 a 80/20, proporción de volumen) dos veces seguido de cromatografía de columna de gel e sílice básica (acetato de etilo/hexano 20/80 a 85/15) para proporcionar el compuesto del título crudo (3.42 g) en la forma de un sólido color amarillo. MS 465 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 64

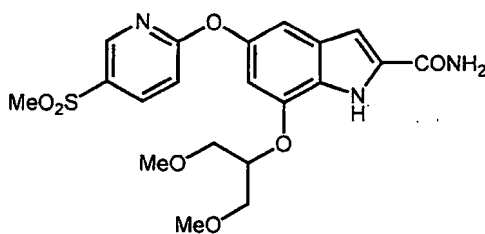
Ácido 7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carboxílico



A una solución de 7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carboxilato de metilo (3.42 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (20 mL) y etanol (15 mL) se le agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (18 mL), y la mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 50 minutos. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en agua. La mezcla se lavó con éter dietílico. A la capa acuosa se le agregó ácido hidroc্লórico 1M (18.5 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El sólido amorfo residual se solidificó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (1.66 g) en la forma de un sólido color amarillo pálido. MS 553 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 65

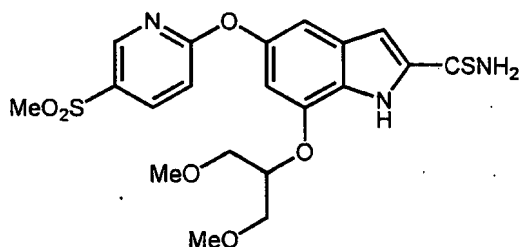
7-[2-Metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carboxamida



Una mezcla de ácido 7-[2-metoxi-1-(metoximetil) etoxi]-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carboxílico (1.66 g), clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminoproril)carbodiimida (1.4 g), 1-hidroxibenzotriazol (1.0 g) y N,N-dimetilformamida (15 mL) se agitó a una temperatura de 50°C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó a la mezcla una solución de hidróxido de amonio al 25% (1.5 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 14 horas, la mezcla se concentró bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo/hexano=0/60/40 a 10/90/0, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (1.66 g, 100%) en la forma de un sólido amorfo incoloro. MS 450 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 66

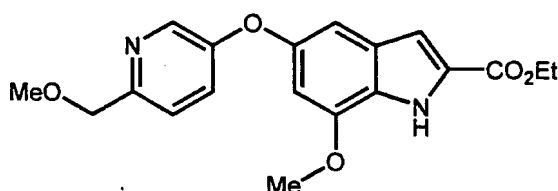
7-[2-Metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carboxamida



A una solución de 7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-2-carboxamida (1.66 g) en tetrahidrofurano (40 mL) se le agregó reactivo de Lawesson (1.5 g), y la mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 2 horas. Se agregó reactivo de Lawesson (0.5 g) a la mezcla nuevamente. Después de agitar a una temperatura de 50°C durante 1 hora, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la mezcla se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice básico (metanol/acetato de etilo/hexano=0/10/90 a 10/90/0, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (1.69 g, 98%) en la forma de un sólido amorfo color amarillo. MS 466 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 67

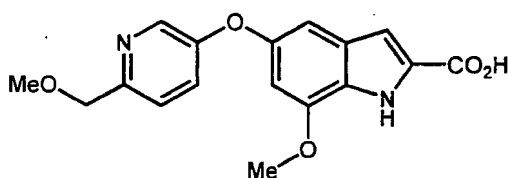
7-Metoxi-5-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo



Se sometió a reflujo monohidrato de ácido p-toluensulfónico (11.8 g) en tolueno (200 mL) durante 2 horas con eliminación azeotrópica en agua. La mezcla se enfrió a una temperatura de 110°C y se agregó una solución de 2-[(2-metoxi-4-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]fenil)hidrazono]propanoato de etilo (11.58 g) en tolueno (50 mL). La mezcla se agitó a una temperatura de 110°C durante 5.5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó a la mezcla una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=10/90 a 75/25), seguido de cromatografía de columna de gel de sílice básico (acetato de etilo/hexano=10/90 a 50/50, proporción de volumen) para producir un sólido color amarillo. El sólido se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (2.32 g, 21%) en la forma de un sólido color amarillo. MS 357 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 68

Ácido 7-metoxi-5-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxílico

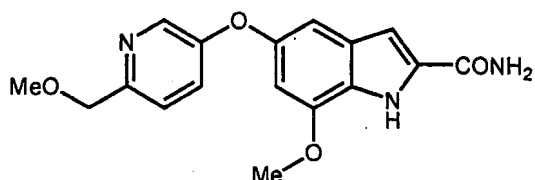


A una solución de 7-metoxi-5-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (2.39 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (15 mL) y etanol (10 mL) se le agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (10 mL), y la mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 1 hora. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua, y se agregó a la mezcla ácido hidroc্লórico 1M (10 mL). La mezcla

se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (2.28 g, 100%) en la forma de un sólido amorfo color amarillo sólido. MS 329 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 69

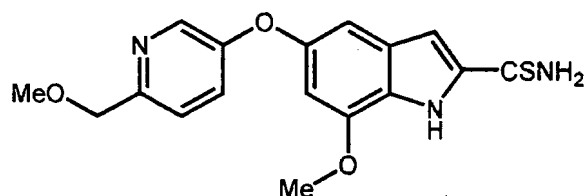
7-Metoxi-5-{{6-(metoximetil)piridin-3-il}oxi}-1H-indol-2-carboxamida



Una mezcla de ácido 7-metoxi-5-{{6-(metoximetil)piridin-3-il}oxi}-1H-indol-2-carboxílico (2.28 g), clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2.66 g), 1-hidroxibenzotriazol (2.13 g) y N,N-dimetilformamida (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se agregó a la mezcla una solución de hidróxido de amonio al 25% (3 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15.5 horas, la mezcla se concentró bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El aceite residual se solidificó con acetato de etilo-éter dietílico y el sólido resultante se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (1.65 g, 73%) en la forma de un sólido color naranja pálido. MS 328 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 70

7-Metoxi-5-{{6-(metoximetil)piridin-3-il}oxi}-1H-indol-2-carbotioamida

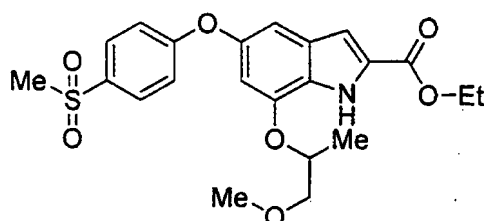


A una solución de 7-metoxi-5-{{6-(metoximetil)piridin-3-il}oxi}-1H-indol-2-carboxamida (1.86 g) en tetrahidrofurano (40 mL) se le agregó reactivo de Lawesson (2.3 g), y la mezcla se

agitó a una temperatura de 50°C durante 2 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la mezcla se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano=30/70 a 90/10, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (2.04 g, 100%) en la forma de un sólido amorfo color amarillo. MS 344 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 71

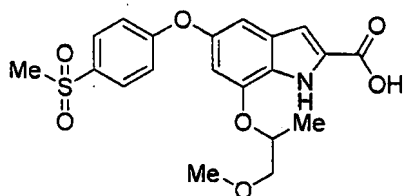
7-(2-Metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo



A una solución de 7-hidroxí-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (2.0 g) en tetrahidrofurano (80 mL) se le agregaron 1-metoxipropán-2-ol (1.04 mL), tributilfosfina (2.46 mL) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (2.69 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 1 hora. Posteriormente, se agregaron a la mezcla 1-metoxipropán-2-ol (0.5 mL), tributilfosfina (1.2 mL) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1.34 g) y la mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante la noche. La mezcla se concentró *in vacuo*. Se agregó acetato de etilo al residuo y se filtraron los materiales insolubles. El filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:9 a 6:4, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (2.08 g, 87%) en la forma de un aceite color café, MS 448 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 72

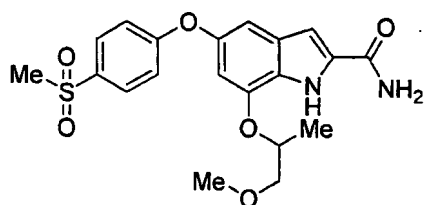
Ácido 7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxílico



A una mezcla de 7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (2.36 g), tetrahidrofurano (20 mL) y etanol (20 mL) se le agregó una solución de hidróxido de sodio acuosa 1M (7.9 mL). La mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se le agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (10.5 mL). El total se agitó a una temperatura de 50°C durante 1 hora adicional. La mezcla de reacción se concentró in vacuo. El residuo se acidificó con ácido hidroclicórico 1M. Se agregaron a la mezcla acetato de etilo y agua y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró, y concentró in vacuo. El residuo se trituró y se lavó con hexano para proporcionar el compuesto del título (1.288 g, 58%) en la forma de un sólido color rosa. El sólido se recrystalizó a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar cristales blancos. pf 135.9-137.4°C.

Ejemplo de Referencia 73

7-(2-Metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida

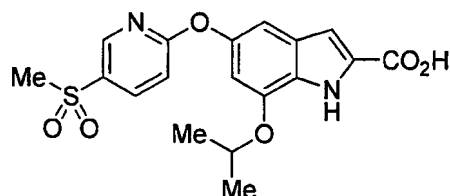


A una solución de ácido 7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxílico (1.072 g) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se le agregaron clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.98 g) y sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (0.788 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró in vacuo. Se agregaron acetato de etilo y agua al residuo y el resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: metanol = 100:0 a 95:5, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (910 mg, 85%) en la forma de un sólido amorfo color blanco. MS 419 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 74

181

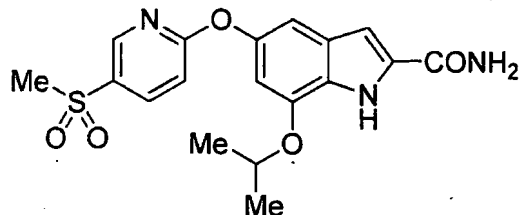
Acido 1-(1-metiletoxi)-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-carboxílico



Una mezcla de 7-(1-metiletoxi)-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-carboxilato de etilo (10.7 g), solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (50 mL), etanol (50 mL) y tetrahidrofurano (50 mL) se agitó a una temperatura de 50°C durante 2 horas. Se agregó ácido hidroclicórico 1M (50 mL) a la mezcla y la mezcla se ajustó a pH=6 mediante una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M y agua. La totalidad se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y concentró in vacuo para proporcionar el compuesto del título (6.35 g, 64%) en la forma de un sólido amorfo color café. MS 391 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 75

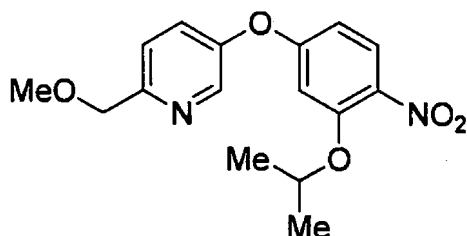
7-(1-Metiletoxi)-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-carboxamida



Una mezcla de ácido 7-(1-metiletoxi)-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-carboxílico (4.0 g), 1-hidroxibenzotriazol (2.07 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2.93 g) y N,N-dimetilformamida (50 mL) se agitó a una temperatura de 50°C durante 30 minutos, y posteriormente se enfrió a temperatura ambiente. La solución acuosa del hidróxido de amonio (10%, 10 mL) se agregó a la mezcla. La totalidad se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se agregó agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con agua, una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno de sodio, y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y concentró in vacuo. El residuo se cristalizó a partir de éter diisopropílico-acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (2.26 g, 57%) en la forma de cristales blancos. MS 390 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 76

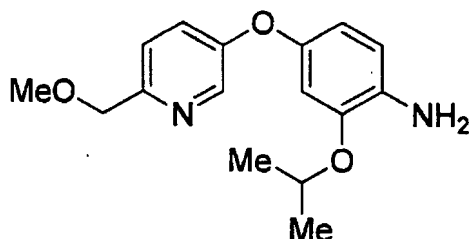
2-(Metoximetil)-5-[3-(1-metiletoxi)-4-nitrofenoxi]piridina



Una mezcla de bencensulfonato de 6-(bromometil)piridin-3-ilo (60.0 g), metóxido de sodio (49.4 g) y metanol (800 mL) se sometió a reflujo durante 20 horas y posteriormente se enfrió a una temperatura de 0°C. A la mezcla se le agregó cloruro de hidrógeno en metanol (10%, 400 mL) a una temperatura de 0°C. Después de agitar a una temperatura de 0°C durante 15 minutos, la mezcla se concentró in vacuo. Se agregó tolueno al residuo y la mezcla se concentró in vacuo para eliminar el metanol. Una mezcla del residuo, 4-fluoro-2-(1-metiletoxi)-1-nitrobenceno (36.4 g), carbonato de potasio (75.9 g) y N,N-dimetilformamida (300 mL) se agitó a una temperatura de 60°C durante 15 horas, y posteriormente se concentró in vacuo. Se agregó agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:4 a 1:1, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (20.5 g, 35%) en la forma de un aceite color amarillo. MS 319 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 77

4-[[6-(Metoximetil)piridin-3-il]oxi]-2-(1-metiletoxi)anilina



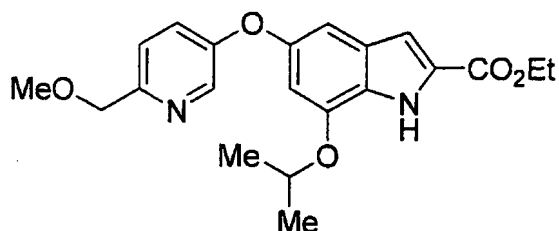
Una mezcla de 2-(metoximetil)-5-[3-(1-metiletoxi)-4-nitrofenoxi]piridina (20.5 g), hierro (polvo, 17.9 g), cloruro de calcio (710 mg), etanol (400 mL) y agua (100 mL) se sometió a reflujo durante 5 horas. La mezcla se filtró con celita. El filtrado se concentró in vacuo para eliminar el etanol. Se agregó agua al

143

residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, y concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice básico (acetato de etilo: hexano = 5:95 a 1:3, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (13.77 g, 74%) en la forma de un aceite color café. MS 289 (MH^+).

Ejemplo de Referencia 78

5-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-7-(1-metiletoxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo



A una mezcla de 4-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-2-(1-metiletoxi)anilina (13.7 g), etanol (200 mL) y acetonitrilo (20 mL) se le agregó ácido hidroclicórico concentrado (8.7 mL) a una temperatura de 0°C . Se agregó en forma de gotas a la mezcla a una temperatura de 0 a 5°C una solución de nitrito de sodio (3.93 g) en agua (10 mL). La totalidad se agitó a una temperatura de 5°C durante 30 minutos para proporcionar una mezcla de diazonio. A una solución enfriada (-20°C) de hidróxido de potasio (85%, 9.4 g) en etanol (40 mL) y agua (40 mL) se le agregó 2-metil-3-oxobutanoato de etilo (7.53 g). La mezcla de diazonio preparada anteriormente, se agregó a la solución a una temperatura de -30 o -20°C durante un período de 15 minutos. La totalidad se agitó a una temperatura de -20°C durante 30 minutos. Se agregó agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con agua y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, y concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo hexano = 1:2 a 2:1, proporción de volumen) para proporcionar un aceite color amarillo (9.45 g).

Una mezcla de monohidrato de ácido p-toluensulfónico (8.9 g) y tolueno (50 mL) se sometió a reflujo durante 2 horas con eliminación azeotrópica de agua, y posteriormente se enfrió a una temperatura de 90°C . Se agregó a la mezcla a una temperatura de 90°C , una solución del aceite amarillo descrito anteriormente (9.45 g) en tolueno (50 mL). La totalidad se agitó a una temperatura de 90°C durante 1 hora, y posteriormente se enfrió a

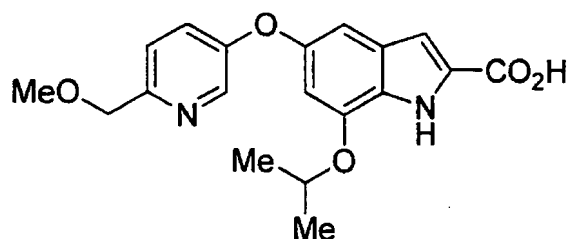
154

temperatura ambiente. Se agregó a la mezcla una solución acuosa de carbonato de hidrógeno de sodio y la mezcla se extractó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, y concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:4 a 1:1, proporción de volumen) para proporcionar un aceite color amarillo (4.10 g).

Una mezcla de monohidrato de ácido p-toluensulfónico (3.80 g) y tolueno (50 mL) se sometió a reflujo durante 2 horas con eliminación azeotrópica de agua, y posteriormente se enfrió a una temperatura de 90°C . Se agregó a la mezcla a una temperatura de 90°C , una solución del aceite color amarillo descrito anteriormente (4.0 g) en tolueno (15 mL). La totalidad se sometió a reflujo durante 24 horas, y posteriormente se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó a la mezcla una solución acuosa del carbonato de hidrógeno de sodio y la mezcla se extractó con acetato de etilo-tetrahidrofurano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, y concentró in vacuo. El residuo, se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo hexano = 1:4 a 2:1, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (1.32 g, 15%) en la forma de un aceite color naranja. MS 385 (MH^+).

Ejemplo de Referencia 79

Acido 5-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-7-(1-metiletoxi)-1H-indol-2-carboxílico

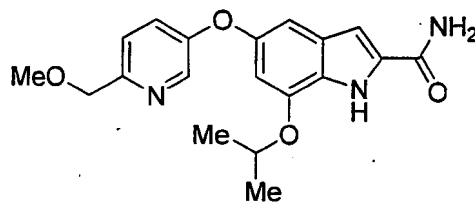


Una mezcla de 5-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-7-(1-metiletoxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (1.65 g), una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (10 mL), tetrahidrofurano (10 mL) y etanol (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se agregó a la mezcla agua y ácido hidroclicórico 1M (10 mL) y la mezcla se extractó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, y concentró in vacuo para proporcionar el compuesto del título (1.43 g, 93%) en la forma de un sólido amorfo color café. MS 357 (MH^+).

Ejemplo de Referencia 80

145

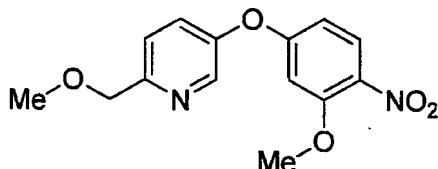
5-[[6-(Metoximetil)piridin-3-il]oxi}-7-(1-metiletoxi)-1H-indol-2-carboxamida



Una mezcla de ácido 5-[[6-(Metoximetil)piridin-3-il]oxi}-7-(1-metiletoxi)-1H-indol-2-carboxílico (1.43 g), 1-hidroxibenzotriazol (810 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1.15 g) y N,N-dimetilformamida (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó a la mezcla una solución acuosa de hidróxido de amonio (25%, 5 mL). La totalidad se agitó a temperatura ambiente durante 4.5 días. Se agregó agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con agua, una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno de sodio y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, y concentró in vacuo. El residuo se lavó con éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (1.05 g, 74%) en la forma de cristales color café pálido. MS 356 (MH^+).

Ejemplo de Referencia 81

2-(Metoximetil)-5-(3-metoxi-4-nitrofenoxi)piridina



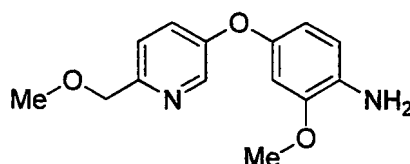
Una mezcla de bencensulfonato de 6-(bromometil)piridin-3-ilo (40.7 g), metóxido de sodio (33.5 g) y metanol (600 mL) se sometió a reflujo durante 15 horas, y posteriormente se enfrió a una temperatura de 0°C . A la mezcla se le agregó cloruro de hidrógeno en metanol (2M, 500 mL) a una temperatura de 0°C . Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla se concentró in vacuo. Se agregó tolueno al residuo y la mezcla se concentró in vacuo para eliminar el metanol. Se agitó a una temperatura de 90°C durante 20 horas, una mezcla del residuo, 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenceno (21.2 g), carbonato de potasio (120 g) y N,N-dimetilformamida (800 mL), y posteriormente se concentró in vacuo. Se agregó agua al residuo

128

y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, y concentró in vacuo. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo - hexano y lo resultante se recolectó mediante filtración para proporcionar 25.45 g del compuesto del título en la forma de cristales color café pálido. El líquido madre se concentró in vacuo y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:9 a 1:1, proporción de volumen) para proporcionar 1.70 g del compuesto del título en la forma de cristales color amarillo. Rendimiento total 27.15 g (75%). Los cristales fueron recrystalizados a partir de acetato de etilo - hexano para proporcionar prismas color amarillo. MS 291 (MH^+).

Ejemplo de Referencia 82

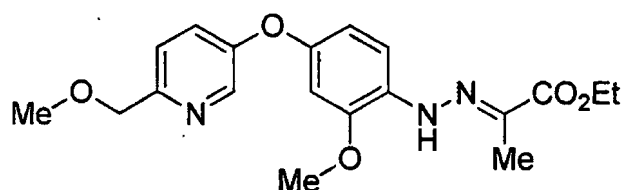
2-Metoxi-4-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]anilina



Una mezcla de 2-(metoximetil)-5-(3-metoxi-4-nitrofenoxi)piridina (27.0 g), hierro (polvo, 25.9 g), cloruro de calcio (1.03 g), etanol (400 mL) y agua (100 mL) se sometió a reflujo durante 6 horas. Posteriormente se agregaron a la mezcla hierro (polvo, 12.9 g) y cloruro de calcio (1.03 g), y la totalidad se sometió a reflujo durante 2 horas adicionales. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró con celita. El filtrado se concentró in vacuo para eliminar el etanol. Se agregó agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, y concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:3 a 3:1, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (20.1 g, 83%) en la forma de un aceite color café. MS 261 (MH^+).

Ejemplo de Referencia 83

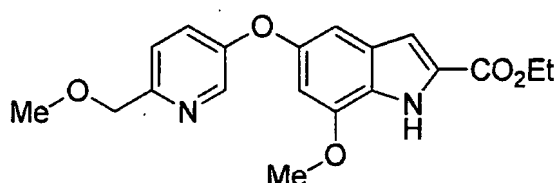
2-[(2-Metoxi-4-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]fenil)hidrazono]propanoato de etilo



A una mezcla de 2-metoxi-4-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]anilina (20.1 g), etanol (300 mL) y acetonitrilo (30 mL) se le agregó ácido hidroclicórico concentrado (14.2 mL) a una temperatura de 5°C. Se agregó en forma de gotas a la mezcla a una temperatura de 5°C una solución de nitrato de sodio (6.39 g) en agua (20 mL). La totalidad se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se agregó a la mezcla de hidróxido de potasio (85%, 15.2 g), 2-metil-3-oxobutanoato de etilo (12.2 g), etanol (60 mL) y agua (60 mL) a una temperatura de -20 a -10°C durante un período de 15 minutos. La totalidad se agitó a una temperatura de -20°C durante 30 minutos. Se agregó agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 2:3 a 2:1, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (12.58 g, 44%) en la forma de un aceite color café. MS 374 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 84

7-Metoxi-5-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo

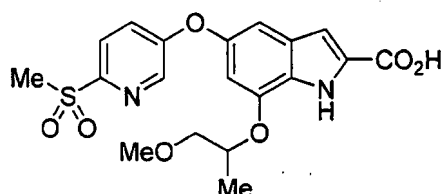


Una mezcla de hidrato de ácido p-toluensulfónico (1.03 g) y tolueno (15 mL) se sometió a reflujo durante 2 horas con eliminación azeotrópica de agua, y posteriormente se enfrió a una temperatura de 90°C. Se agregó a la mezcla a una temperatura de 90°C una solución de 2-[(2-metoxi-4-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]fenil)hidrazono]propanoato de etilo (1.0 g) en tolueno (10 mL). La totalidad se agitó a una temperatura de 90°C durante 1 hora, y posteriormente se sometió a reflujo durante 2 horas. Se agregó a la mezcla una solución acuosa de carbonato de hidrógeno de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice básico (acetato de etilo: hexano = 1:4 a 2:1, proporción de volumen) y posteriormente mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:9 a 2:1, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del

título (140 mg, 15%) en la forma de cristales color amarillo pálido. MS 357 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 85

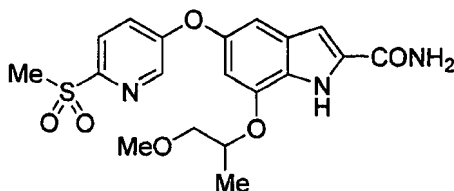
Acido 7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxílico



A una solución de 7-hidroxi-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxilato de metilo (2.5 g), tributilfosfina (2.79 g) y 1-metoxipropan-2-ol (1.24 g) en tetrahidrofurano (50 mL) se le agregó 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (3.48 g) a una temperatura de 60°C. La totalidad se agitó a una temperatura de 60°C durante 1.5 horas y posteriormente se concentró in vacuo. Se agregó al residuo éter diisopropílico y los materiales insolubles se eliminaron mediante filtración. El filtrado se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:2 a 2:1, proporción de volumen) y posteriormente mediante cromatografía de gel de sílice básico (acetato de etilo: hexano = 1:2 a 2:1, proporción de volumen) para proporcionar un aceite incoloro. Se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, una mezcla del aceite, una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (15 mL), tetrahidrofurano (15 mL) y metanol (15 mL). La mezcla se lavó con éter dietílico. La capa orgánica se extractó con una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M. Las capas de agua se combinaron, se acidificaron mediante ácido hidroclicórico 1M, y se extractaron con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y concentró in vacuo. El residuo se lavó con hexano para proporcionar el compuesto del título (1.50 g, 52%) en la forma de cristales incoloros. MS 421 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 86

7-(2-Metoxi-1-metiletoxi)-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxamida

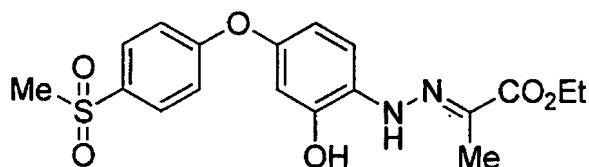


149

Una mezcla de ácido 7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxílico (1.40 g), 1-hidroxibenzotriazol (670 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.95 g) y N,N-dimetilformamida (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó a la mezcla una solución acuosa de hidróxido de amonio (25%, 5 mL). La totalidad se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se agregó agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con agua, solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno de sodio y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, y concentró in vacuo. El residuo se lavó con acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (1.35 g, 98%) en la forma de cristales incoloros. MS 420 (MH^+).

Ejemplo de Referencia 87

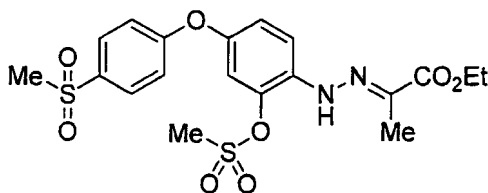
2-({2-Hidroxi-4-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}hidrazono)propanoato de etilo



A una mezcla enfriada en hielo y agitada de 2-amino-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenol (4.3 g) y ácido hidrocórico concentrado (2.8 mL) en etanol (40 mL) y acetonitrilo (10 mL), se le agregó una solución de nitrito de sodio (1.27 g) en agua (5 mL) a una temperatura de -5 a -10°C, y la mezcla se diluyó con agua (20 mL). Después de agitarse a una temperatura de -5 a -10°C durante 30 minutos, se agregó en forma de gotas la solución color café clara resultante a una solución enfriada de hidróxido de potasio (85%, 3.05 g) y 2-metil-3-oxobutanoato de etilo (2.44 mL) en etanol (30 mL) y agua (30 mL) a una temperatura de -10 a -20°C. Después de agitarse a una temperatura de -10 a -20°C durante 20 minutos, la mezcla se dividió entre acetato de etilo y una solución de ácido cítrico acuoso. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, y concentró in vacuo. El sólido color café claro residual se lavó con acetato de etilo - hexano para proporcionar el compuesto del título (5.81 g, 96%) en la forma de un sólido color naranja claro. MS 391 (MH^+).

Ejemplo de Referencia 88

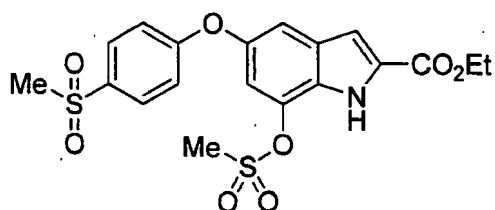
2-({2-[(Metilsulfonil)oxi]-4-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}hidrazono)propanoato de etilo



A una solución agitada y enfriada con hielo de 2-({2-hidroxi-4-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}hidrazono)propanoato de etilo (5.8 g) en piridina (60 mL) se le agregó cloruro de metansulfonilo (1.4 mL), y la mezcla se agitó a una temperatura de 4°C durante 1 hora y posteriormente a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el residuo se dividió entre acetato de etilo y una solución de ácido cítrico acuoso. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución de ácido cítrico acuoso y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice corta (acetato de etilo) para proporcionar cristales color naranja claro, los cuales se lavaron con acetato de etilo - hexano para proporcionar el compuesto del título (6.49 g, 93%) en la forma de cristales color naranja claro. MS 471 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 89

7-[(Metilsulfonil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo



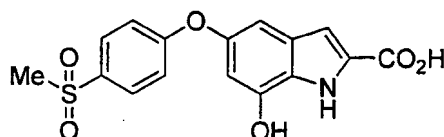
Una mezcla de hidrato de ácido p-toluensulfónico (0.63 g) y tolueno (40 mL) se sometió a reflujo durante 2 horas con eliminación azeotrópica de agua, y posteriormente se enfrió a una temperatura de 50°C. Se agregó a la mezcla a una temperatura de 50°C

2-({2-[(metilsulfonil)oxi]-4-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}hidrazono)propanoato de etilo (0.52 g). Después de agitar a una temperatura de 50°C durante 30 minutos, la mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y carbonato

de hidrógeno de sodio acuoso. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con carbonato de hidrógeno de sodio acuoso y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, y concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 35:65 a 45:55, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (235 mg, 46%) en la forma de cristales color amarillo pálido. MS 452 (MH^+).

Ejemplo de Referencia 90

Acido 7-hidroxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxílico

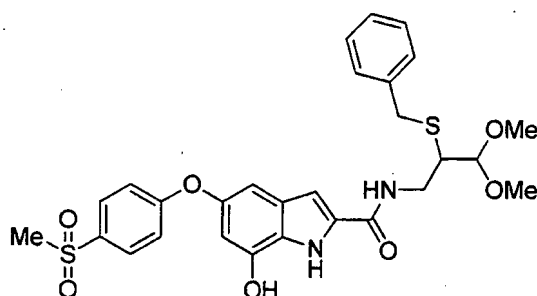


A una mezcla de 7-[(metilsulfonil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (2.81 g), tetrahidrofurano (30 mL) y metanol (20 mL) se le agregó una solución de hidróxido de potasio (85%, 1.8 g) en agua (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y posteriormente se dividió entre acetato de etilo y una solución de ácido cítrico acuoso. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, y concentró para proporcionar un sólido color café claro, el cual se lavó con acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (2.12 g, 98%) en la forma de un sólido color naranja claro.

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.17 (3H, s), 6.40 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.10 (2H, dd, $J = 1.8, 6.9$ Hz), 7.86 (2H, dd, $J = 1.8, 6.9$ Hz), 9.91 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 91

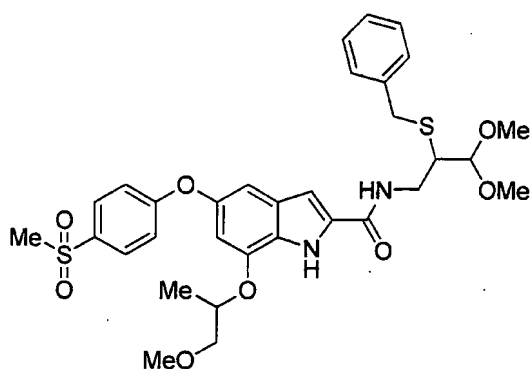
N-[2-(Bencilsulfanil)-3,3-dimetoxipropil]-7-hidroxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida



A una mezcla enfriada con hielo y agitada de ácido 7-hidroxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxílico (2.1 g) y 2-(bencilsulfanil)-3,3-dimetoxipropan-1-amina (2.9 g) en N,N-dimetilformamida (50 mL) se le agregaron 1-hidroxibenzotriazol (1.1 g), y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1.6 g). Después de agitarse a una temperatura de 4°C a temperatura ambiente durante 15 horas, la mezcla de reacción se concentró in vacuo y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 35:65 a 60:40, proporción de volumen) para proporcionar cristales color amarillo claro, los cuales se lavaron con acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (1.73 g, 50%) en la forma de agujas color amarillo pálido. MS 569 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 92

N-[2-(Bencilsulfanil)-3,3-dimetoxipropil]-7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida

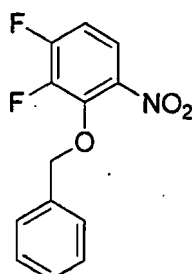


A una solución agitada de N-[2-(bencilsulfanil)-3,3-dimetoxipropil]-7-hidroxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida (1.73 g), tributilfosfina (1.4 mL) y 1-metoxipropan-2-ol (0.59 ml) en tetrahidrofurano (50 ml) se le agregó 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1.53 g) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla en su totalidad se agitó a una temperatura de 50°C durante 4 horas, y se agregaron a ésta tributilfosfina (1.4 ml), 1-metoxipropan-2-ol (0.59 ml) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1.53 g). Después de agitarse a una temperatura de 50°C durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentró in vacuo. El residuo se diluyó con éter dietílico y los materiales insolubles se eliminaron mediante filtración y se lavaron con éter dietílico. El filtrado combinado y los lavados se concentraron in vacuo y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo :hexano = 35:65 a

60:40) para proporcionar un aceite color amarillo claro. El aceite se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con agua y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, y concentró para proporcionar un aceite color amarillo, el cual se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 35:65 a 70:30, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (1.6 g, 82%) en la forma de un aceite color amarillo pálido. MS 641 (MH^+).

Ejemplo de Referencia 93

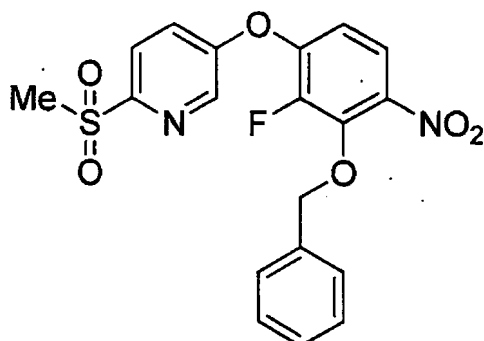
2-(Benciloxi)-3,4-difluoro-1-nitrobenceno



Una mezcla de 2,3-difluoro-6-nitrofenol (15.1 g), bromuro de bencilo (10.8 mL) y carbonato de potasio (11.9 g) en N,N-dimetilformamida (60 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el residuo se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con agua y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, y concentró para proporcionar el compuesto del título (22.1 g, 97%) en la forma de un sólido color amarillo claro. MS 264 (MH^+).

Ejemplo de Referencia 94

5-[3-(Benciloxi)-2-fluoro-4-nitrofenoxi]-2-(metilsulfonil)piridina

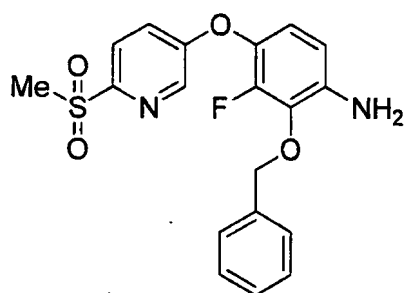


Una mezcla de 2-(benciloxi)-3,4-difluoro-1-nitrobenceno (7.65 g), 6-(metilsulfonil)piridin-3-ol (5.0 g) y carbonato de potasio (4.4 g) en N, N-dimetilformamida (40 mL) se agitó a una temperatura de 90°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el residuo se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 25:75 a 40:60, proporción de volumen) para proporcionar cristales color amarillo claro, los cuales se lavaron con acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (8.4 g, 69%) en la forma de cristales color amarillo pálido.

¹H RMN (CDCl₃) δ 3.25 (3H, s), 5.31 (2H, s), 6.94 (1H, dd, J = 5.1, 9.6 Hz), 7.32-7.48 (6H, m), 7.72 (1H, dd, J = 2.1, 9.6 Hz), 8.09 (1H, d, J = 9.6 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.7 Hz).

Ejemplo de Referencia 95

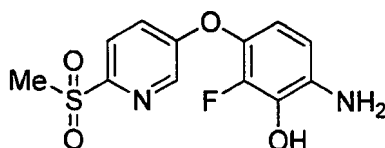
2-(Benciloxi)-3-fluoro-4-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}anilina



Una mezcla de 5-[3-(benciloxi)-2-fluoro-4-nitrofenoxi]-2-(metilsulfonil)piridina (8.4 g), hierro (polvo, 5.5 g), cloruro de calcio (0.24 g), etanol (200 mL) y agua (40 mL) se sometió a reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se concentró in vacuo para eliminar el etanol. El residuo se dividió entre acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 20:80 a 40:60, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (5.5 g, 70%) en la forma de un aceite color verde oscuro. MS 389 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 96

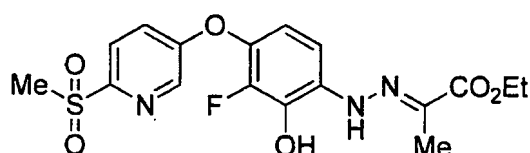
6-Amino-2-fluoro-3-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenol



Una mezcla de 2-(benciloxi)-3-fluoro-4-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}anilina (5.5 g), paladio sobre carbono al 10% (que contiene agua al 50%, 1.6 g), tetrahidrofurano (100 mL) y metanol (80 mL) se hidrogenó a temperatura ambiente durante 20 horas bajo presión de balón. El catalizador se eliminó mediante filtración y se lavó con tetrahidrofuran-metanol. El filtrado combinado y los lavados se concentraron in vacuo y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución se concentró in vacuo para proporcionar el compuesto del título (4.2 g, 100%) en la forma de un sólido amorfo color café claro. MS 299 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 97

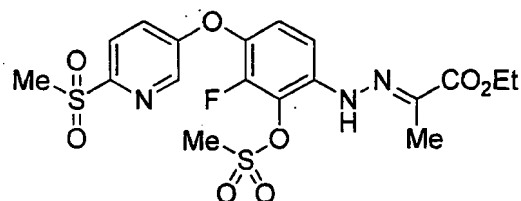
2-[(3-Fluoro-2-hidroxi-4-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)hidrazono]propanoato de etilo



A una mezcla enfriada con hielo y agitada de 6-amino-2-fluoro-3-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenol (4.2 g) y ácido hidroclicó concentrado (2.6 mL) en etanol (40 mL) y agua (10 mL) se le agregó en porciones una solución de nitrito de sodio (1.16 g) en agua (20 mL) a una temperatura de -10°C. Después de agitarse a una temperatura de -10°C durante 10 minutos, la solución se agregó en forma de gotas a una solución enfriada de hidróxido de potasio (85%, 2.8 g) y 2-metil-3-oxobutanoato de etilo (2.2 mL) en etanol (25 mL) y agua (25 mL) a una temperatura debajo de -5°C. Después de agitarse a una temperatura de -5 a -10°C durante 30 minutos, la mezcla se dividió entre acetato de etilo y una solución de ácido cítrico acuoso. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y concentró in vacuo. El aceite color café residual se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 2:1 a 4:1, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (4.94 g, 85%) en la forma de prismas color café claro. MS 412 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 98

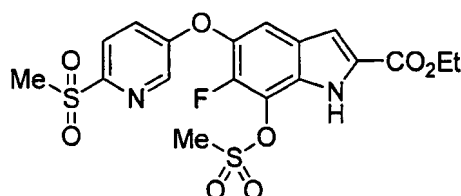
2-[(3-Fluoro-2-[(metilsulfonil)oxi]-4-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)hidrazono]propanoato de etilo



A una solución enfriada con hielo y agitada de 2-[(3-fluoro-2-hidroxi-4-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)hidrazono]propanoato de etilo (4.95 g) en piridina (50 mL) se le agregó cloruro de metansulfonilo (1.1 mL), y la mezcla se agitó a una temperatura de 4°C a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el residuo se dividió entre acetato de etilo y una solución de ácido cítrico acuoso. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución de ácido cítrico acuoso y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y concentró in vacuo. El sólido color café claro residual se lavó con acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (5.4 g, 92%) en la forma de un sólido color café pálido. MS 490 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 99

6-fluoro-7-[(Metilsulfonil)oxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxilato de etilo



Una mezcla de monohidrato de ácido p-toluensulfónico (6.2 g) y tolueno (180 mL) se sometió a reflujo durante 1 hora con eliminación azeotrópica de agua, y posteriormente se enfrió a una temperatura de 60°C. Se agregó a la mezcla a una temperatura de 60°C 2-[(3-fluoro-2-[(metilsulfonil)oxi]-4-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)hidrazono]propanoato de etilo (5.4 g). Después de agitar a una temperatura de 60°C durante 1 hora, la mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y carbonato de hidrógeno de sodio acuoso. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con carbonato de hidrógeno de sodio acuoso y salmuera,

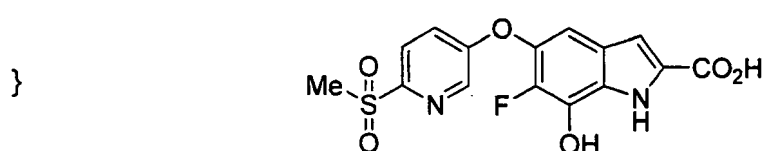
171
157

se secó (MgSO₄), se filtró, y concentró in vacuo para proporcionar un sólido color amarillo pálido.

Se agregó ácido metansulfónico (3.6 mL) al reactivo de Eaton (5.3 g) a una temperatura de 90°C, y la mezcla se agitó a una temperatura de 90°C durante 30 minutos, seguido de la adición de tolueno (30 mL). Después de que la mezcla se agitó a una temperatura de 90°C durante 10 minutos, se agregó en porciones a la mezcla una suspensión del sólido color amarillo pálido descrita anteriormente en tolueno (50 mL). La mezcla se agitó a una temperatura de 90°C durante 2 horas y posteriormente se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre acetato de etilo y carbonato de hidrógeno de sodio acuoso. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y concentró in vacuo. El aceite color café residual se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 35:65 a 50:50, proporción de volumen) para proporcionar un sólido color amarillo pálido, el cual se lavó con acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (3.1 g, 62%) en la forma de cristales incoloros. MS 473 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 100

Acido 6-fluoro-7-hidroxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxílico

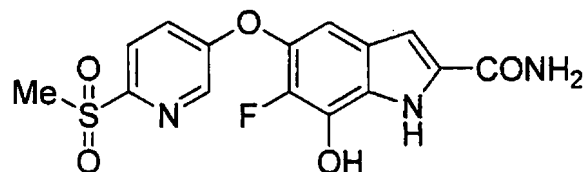


A una mezcla de 6-fluoro-7-[(metilsulfonil)oxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxilato de etilo (3.1 g), tetrahidrofurano (25 mL) y metanol (25 mL) se agregó una solución de hidróxido de potasio (85%, 1.9 g) en agua (15 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y posteriormente se concentró in vacuo. El residuo se dividió entre acetato de etilo y una solución de ácido cítrico acuoso. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y concentró para proporcionar un sólido color rosa claro, el cual se lavó con acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (2.52 g, 100%) en la forma de un sólido color rosa claro. MS 365 (MH⁺).

172
158

Ejemplo de Referencia 101

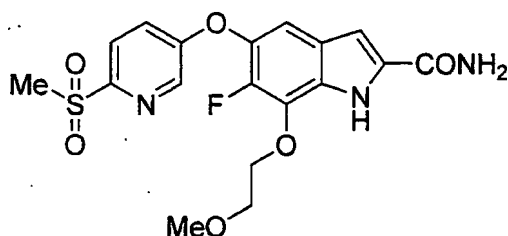
6-Fluoro-7-hidroxi-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxamida



A una mezcla agitada y enfriada con hielo de ácido 6-fluoro-7-hidroxi-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxílico (2.5 g) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se le agregaron sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (1.25 g) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1.57 g). Después de agitarse a una temperatura de 4°C a temperatura ambiente durante 15 horas, la mezcla se dividió entre acetato de etilo y una solución de ácido cítrico acuoso. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con carbonato de hidrógeno de sodio acuoso y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y concentró para proporcionar un sólido color café claro, el cual se lavó con tetrahidrofuran-acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0.55 g, 22%) en la forma de un sólido color rosa claro. MS 366 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 102

6-Fluoro-7-(2-metoxietoxi)-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxamida

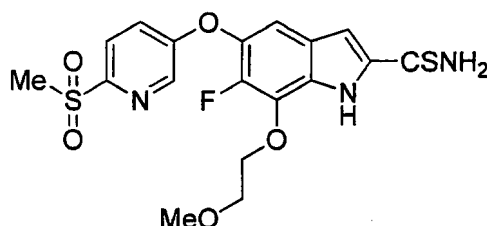


Una mezcla de 6-fluoro-7-hidroxi-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carboxamida (0.98 g), 2-metoxietanol (0.43 mL), tributilfosfina (1.24 mL) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1.35 g) en tetrahidrofurano (130 mL) se agitó a una temperatura de 50°C durante 6 horas bajo una atmósfera de argón. A la mezcla se le agregaron 2-metoxietanol (0.43 mL), tributilfosfina (1.24 mL) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1.35 g) y la mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 15 horas bajo una atmósfera de argón. Además, se agregaron a la mezcla 2-metoxietanol (0.43 mL), tributilfosfina (1.24 mL) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1.35 g). Después de agitarse a una

temperatura de 50°C durante 18 horas bajo una atmósfera de argón, la mezcla se concentró in vacuo. Los materiales insolubles resultantes se filtraron y el filtrado se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice básico (acetato de etilo: hexano = 30:70 a 100:0, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (0.61 g, 54%) en la forma de un sólido amorfo color rosa pálido. MS 424 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 103

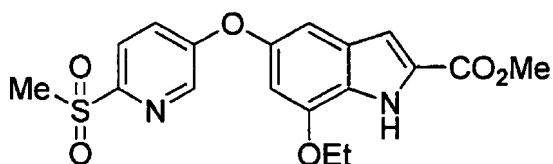
6-Fluoro-7-(2-metoxietoxi)-5-{{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxamida



Una mezcla de 6-fluoro-7-(2-metoxietoxi)-5-{{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxamida (0.61 g) y reactivo de Lawesson (0.61 g) en tetrahidrofurano (25 mL) se agitó a una temperatura de 55°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 40:60 a 70:30, proporción de volumen) para proporcionar cristales color amarillo claro, los cuales se lavaron con acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (585 mg, 92%) en la forma de cristales color amarillo. MS 440 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 104

7-Etoxi-5-{{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxilato de metilo



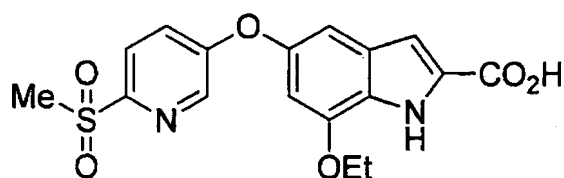
A una solución enfriada con hielo y agitada de 7-hidroxi-5-{{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxilato de metilo (1.2 g) y carbonato de potasio (0.50 g) en N,N-dimetilformamida (10 mL)-tetrahidrofurano (30 mL) se le agregó yoduro de etilo

174
160

(0.28 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y posteriormente a una temperatura de 55°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró in vacuo. El residuo se dividió entre acetato de etilo y una solución de ácido cítrico acuosa. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 25:75 a 40:60, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (0.65 g, 50%) en la forma de cristales color amarillo claro. MS 391 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 105

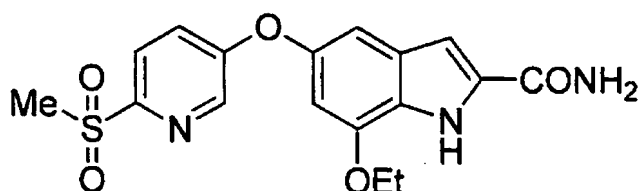
Acido 7-etoxi-5-{{6-(metilsulfonil)piridin-3-il}oxi}-1H-indol-2-carboxílico



A una mezcla de 7-etoxi-5-{{6-(metilsulfonil)piridin-3-il}oxi}-1H-indol-2-carboxilato de metilo (0.65 g), tetrahidrofurano (10 mL) y metanol (10 mL) se le agregó una solución de hidróxido de potasio (85%, 0.33 g) en agua (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y posteriormente se dividió entre acetato de etilo y una solución de ácido cítrico acuoso. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y concentró para proporcionar un aceite color amarillo claro, el cual se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (548 mg, 88%) en la forma de cristales color amarillo pálido. MS 377 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 106

7-Etoxi-5-{{6-(metilsulfonil)piridin-3-il}oxi}-1H-indol-2-carboxamida

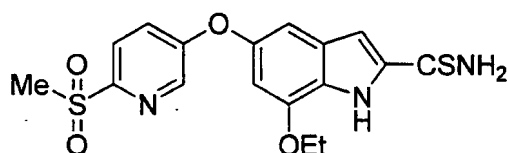


A una mezcla enfriada con hielo y agitada de ácido 7-etoxi-5-{{6-(metilsulfonil)piridin-3-il}oxi}-1H-indol-2-carboxílico (0.54 g) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le agregaron sal de amonio

de 1-hidroxibenzotriazol (0.33 g) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.42 g). Después de agitarse a una temperatura de 4°C a temperatura ambiente durante 15 horas, la mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con carbonato de hidrógeno de sodio acuoso y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y concentró para proporcionar un aceite color amarillo claro, el cual se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (441 mg, 82%) en la forma de cristales color amarillo pálido. MS 376 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 107

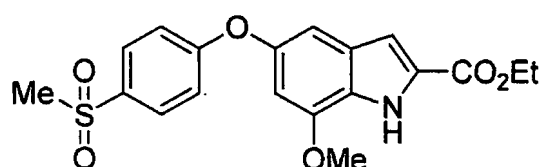
7-Etoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carbotioamida



Una mezcla de 7-etoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxamida (0.43 g) y reactivo de Lawesson (0.28 g) en tetrahidrofurano (30 mL) se agitó a una temperatura de 55°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un aceite color amarillo claro, el cual se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (414 mg, 92%) en la forma de cristales color amarillo claro. MS 392 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 108

7-Metoxi-5-[4-(n



irboxilato de etilo

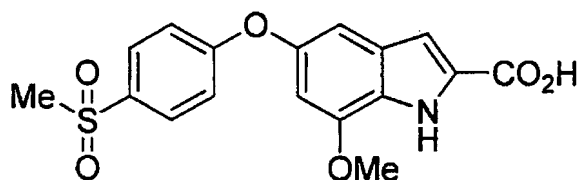
A una solución enfriada con hielo y agitada de 7-hidroxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (1.08 g) en acetato de etilo (30 mL)-metanol (8 mL) se le agregó trimetilsilildiazometano 2M (solución de éter dietílico, 2.8 mL), y la mezcla se agitó a una temperatura de 4°C durante 2 horas, seguido de la adición de 2M trimetilsilildiazometano (solución de éter dietílico, 2.8 mL). Después de agitarse a una temperatura de 4°C durante 1 hora, la mezcla de reacción se extinguió con ácido

176
15

hidroclórico 1M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con carbonato de hidrógeno de sodio acuoso y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y concentró para proporcionar un aceite color amarillo claro, el cual se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (933 mg, 83%) en la forma de cristales color amarillo pálido, pf 161-162°C.

Ejemplo de Referencia 109

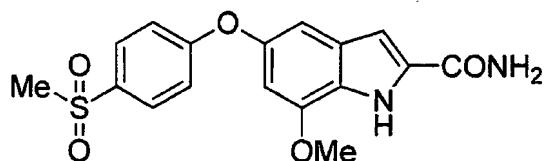
Acido 7-metoxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxílico



A una solución agitada de 7-metoxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (0.93 g) en tetrahidrofurano (15 mL) y metanol (15 mL) se le agregó una solución de hidróxido de potasio (85%, 0.50 g) en agua (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y posteriormente se concentró in vacuo. El residuo se dividió entre acetato de etilo y una solución de ácido cítrico acuoso. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y concentró para proporcionar un sólido amorfo color amarillo claro, el cual se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (783 mg, 91%) en la forma de cristales color amarillo pálido. MS 362 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 110

7-Metoxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida

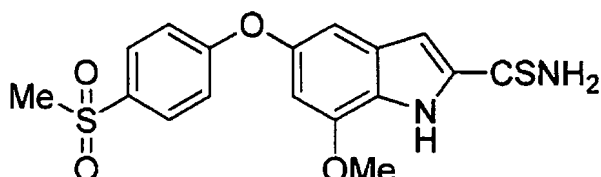


A una mezcla enfriada con hielo y agitada de ácido 7-metoxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxílico (0.78 g) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le agregaron sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (0.66 g) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.83 g). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 7 horas, la mezcla de reacción se

127
183

dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con carbonato de hidrógeno de sodio acuoso y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, y concentró para proporcionar un sólido amorfo color amarillo claro, el cual se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (733 mg, 94%) en la forma de cristales color amarillo pálido. MS 361 (MH^+).

Ejemplo de Referencia 111

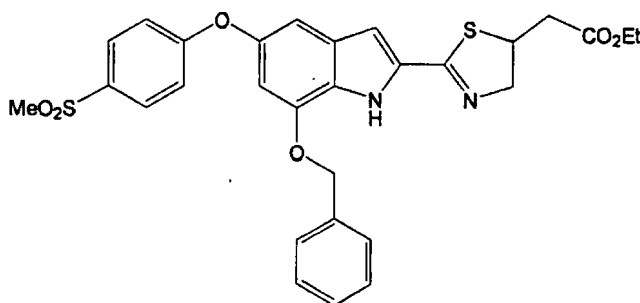


7-Metoxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carbotioamida

Una mezcla de 7-metoxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida (0.73 g) y reactivo de Lawesson (0.49 g) en tetrahidrofurano (30 mL) se agitó a una temperatura de 55°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un aceite color amarillo claro, el cual se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (691 mg, 91%) en la forma de prismas color amarillo claro. MS 375 (MH^+).

Ejemplo 1

(2-{7-(Benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo



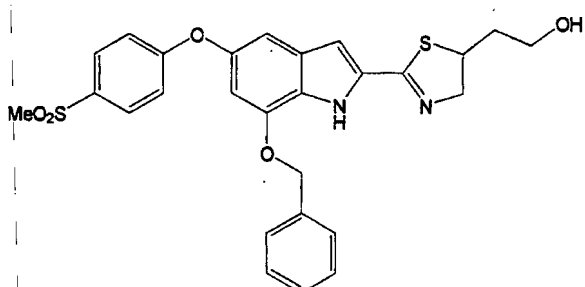
Se disolvió 7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida (640 mg) en tetrahidrofurano (20 mL), se agregó reactivo de Lawesson (593 mg) y la mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 50 minutos. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se cristalizó a partir de un solvente mezclado de tetrahidrofuran-hexano. Los cristales color amarillo obtenidos se lavaron con éter

128
164

diisopropílico, y se secaron. Los cristales color amarillo fueron disueltos en un solvente mezclado de tetrahidrofurano (12 mL)-tolueno (20 mL), se agregaron 2-butoato de etilo (0.49 mL) y tributilfosfina (0.42 mL), y la mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 1.5 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo: hexano=5: 95 a 55:45, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (529 mg, rendimiento 64%) en la forma de un sólido amorfo color amarillo. MS 565 (MH⁺).

Ejemplo 2

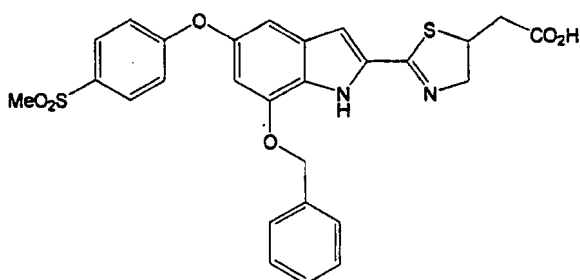
2-(2-{7-(Benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)etanol



Se disolvió (2-{7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo (470 mg) en tetrahidrofurano (8 mL), se agregó borohidruro de litio (100 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. Se agregó ácido hidroc্লórico 1M a la mezcla de reacción, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo: hexano=30: 70 a 100:0, proporción de volumen), y el aceite amarillo obtenido se cristalizó a partir de etanol. Los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de etanol para proporcionar el compuesto del título (52 mg, rendimiento 12%), en la forma de cristales incoloros, punto de fusión 97-98°C. MS 523 (MH⁺).

Ejemplo 3

Acido (2-{7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il) acético

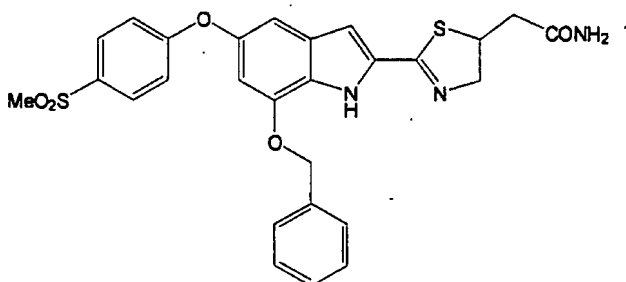


175

Se disolvió (2-{7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo (1.0 g) se disolvió en un solvente mezclado de tetrahidrofurano (6 mL)-etanol (6 mL), se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (6 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, y la mezcla se neutralizó con ácido hidroclicórico 1M, y se filtró. El sólido obtenido se lavó en forma sucesiva con agua, etanol y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (640 mg, rendimiento 67%) en la forma de un sólido color naranja pálido. El sólido obtenido se recrystalizó a partir de etanol-hexano para proporcionar cristales incoloros, punto de fusión 218-219°C. MS 537 (MH⁺).

Ejemplo 4

2-(2-{7-(Benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetamida

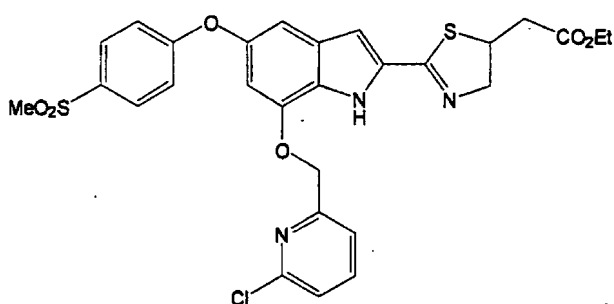


Una mezcla de ácido (2-{7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acético (500 mg), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil-3-etilcarbodiimida (356 mg), sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (283 mg) y N,N-dimetilformamida (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se agregó agua a la solución de reacción, y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración, y se lavó en forma sucesiva con agua, etanol y éter dietílico. El sólido color café obtenido se recrystalizó a partir de etanol para proporcionar el compuesto del título (300 mg, rendimiento 60%) en la forma de cristales incoloros. punto de fusión 134-135°C. MS 536 (MH⁺).

Ejemplo 5

(2-{7-[(6-cloropiridin-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo

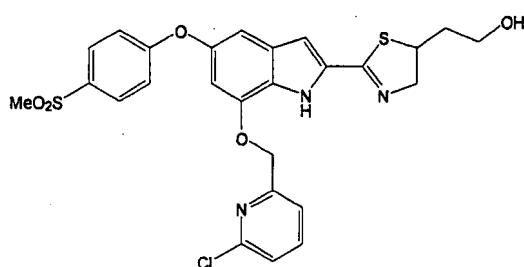
166



Se disolvió 7-[(6-cloropiridin-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida (630 mg) en tetrahidrofurano (30 mL), reactivo de Lawesson (537 mg), y la mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 50 minutos. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=10 : 90 - 50:50, proporción de volumen). El sólido amarillo obtenido (680 mg) se disolvió en un solvente mezclado de tetrahidrofurano (10 mL)-tolueno (20 mL), 2-butinoato de etilo (0.34 mL) y tributilfosfina (0.49 mL) fueron agregados, y la mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 1 hora. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=10: 90 a 50:50, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (640 mg, rendimiento 81%) en la forma de un sólido color amarillo. MS 600 (MH⁺).

Ejemplo 6

2-(2-{7-[(6-Cloropiridin-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il) etanol



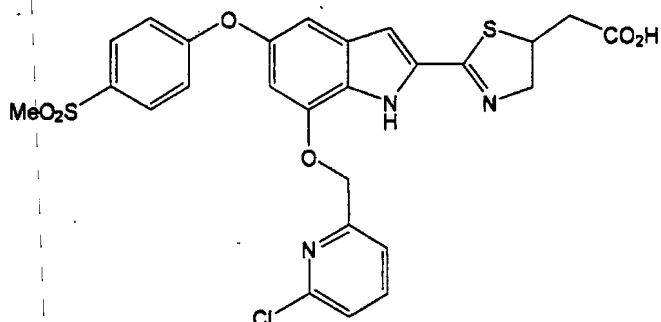
Se disolvió (2-{7-[(6-cloropiridin-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo (400 mg) en tetrahidrofurano (8 mL), se agregó borohidruro de litio (43 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se agregó ácido hidroclicórico 1M a la mezcla de reacción, y la mezcla

101
165

se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=40: 60 a 100:0, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (75 mg, rendimiento 20%) en la forma de un sólido amorfo. El sólido amorfo se cristalizó a partir de éter dietílico para proporcionar cristales color amarillo pálido, punto de fusión 93-94°C. MS 558 (MH⁺).

Ejemplo 7

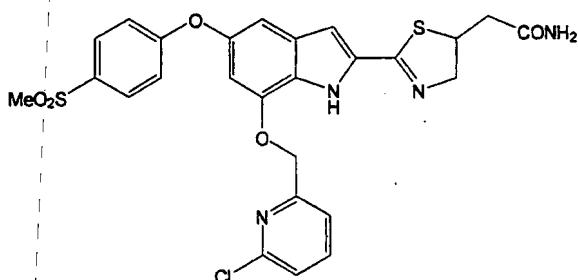
Ácido (2-{7-[(6-cloropiridin-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acético



lin-2-il) metoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo (250 mg) en un solvente mezclado de tetrahidrofurano (6 mL)-etanol (8 mL), se agregó bajo enfriamiento con hielo una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (2 mL), y la mezcla se agitó durante 30 minutos, y posteriormente a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, y la mezcla se neutralizó con ácido hidroclicórico 1M. La mezcla de reacción se filtró, y el sólido obtenido se lavó en forma sucesiva con agua y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (240 mg, rendimiento 100%) en la forma de un sólido color amarillo. El sólido amarillo obtenido se recrystalizó a partir de etanol para proporcionar cristales color amarillo pálido, punto de fusión 175-176°C. MS 572 (MH⁺).

Ejemplo 8

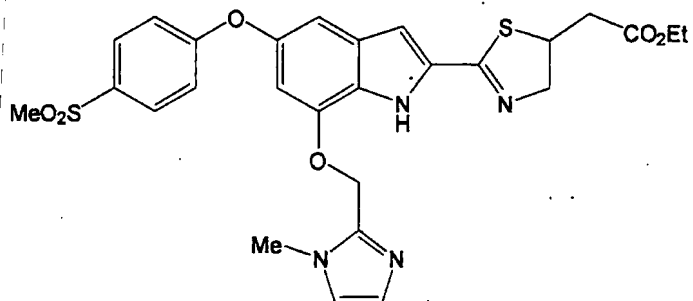
2-(2-{7-[(6-Cloropiridin-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetamida



Una mezcla de ácido (2-{7-[(6-cloropiridin-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il) acético (180 mg), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil-3-etilcarbodiimida (161 mg), sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (128 mg) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15.5 horas. Se agregó agua a la solución de reacción, y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración, y se lavaron en forma sucesiva con agua, etanol y éter dietílico. El sólido color café obtenido se recrystalizó a partir de etanol para proporcionar el compuesto del título (115 mg, rendimiento 64%) en la forma de cristales incoloros, punto de fusión 147-148°C. MS 571 (MH⁺).

Ejemplo 9

(2-{7-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato



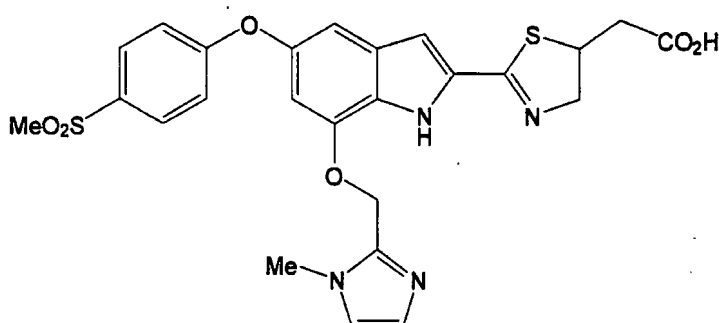
Se disolvió 7-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida (940 mg) en tetrahidrofurano (30 mL), se agregó reactivo de Lawesson (1.36 g), y la mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 13 horas. El sólido color blanco en la mezcla se recolectó mediante filtración, y se suspendió en tetrahidrofurano (30 mL). Se agregaron 2-butoato de etilo (0.5 mL) y tributilfosfina (0.7 mL), y la mezcla se agitó a una temperatura de 60°C durante 1 hora. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice básica (metanol: acetato de etilo: hexano=0:50:50 a 20:80:0,

169

proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (53 mg) en la forma de un producto crudo de aceite color naranja. Por otra parte, el filtrado obtenido previamente se concentró bajo presión reducida, y el residuo se suspendió en un solvente mezclado de tetrahidrofurano (20 mL)-tolueno (15 mL). Se agregaron 2-butinoato de etilo (0.5 mL) y tributilfosfina (0.7 mL), y la mezcla se agitó a una temperatura de 60°C durante 30 minutos. Se agregaron nuevamente 2-butinoato de etilo (1.4 mL) y tributilfosfina (2.0 mL) a la solución de reacción, y la mezcla se agitó en forma adicional a una temperatura de 60°C durante 1 hora. Se agregó nuevamente 2-butinoato de etilo (1.0 mL) y tributilfosfina (1.5 mL), y la mezcla se agitó en forma adicional a una temperatura de 60°C durante 1 hora. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice básico (metanol: acetato de etilo: hexano=0:50:50 a 20:80:0, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (1 g) en la forma de un producto crudo de aceite color naranja. MS 569 (MH⁺). El producto crudo obtenido se utilizó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Ejemplo 10

Ácido (2-{7-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acético



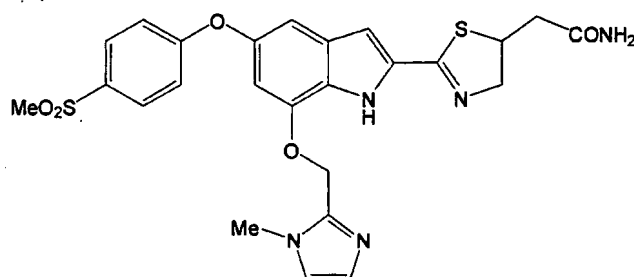
Se disolvió (2-{7-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo (1 g) en un solvente mezclado de tetrahidrofurano (10 mL)-etanol (10 mL), se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, y la mezcla se neutralizó con ácido hidroclicórico 1M. La mezcla se lavó con acetato de etilo, y la capa acuosa se concentró bajo presión reducida. Se agregó etanol al residuo, y la sustancia insoluble se

170

filtró. El filtrado se concentró, y el sólido color amarillo obtenido se recrystalizó a partir de etanol para proporcionar el compuesto del título (170 mg) en la forma de cristales color amarillo. MS 541 (MH^+).

Ejemplo 11

2-(2-{7-[(1-Metil-1H-imidazol-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetamida

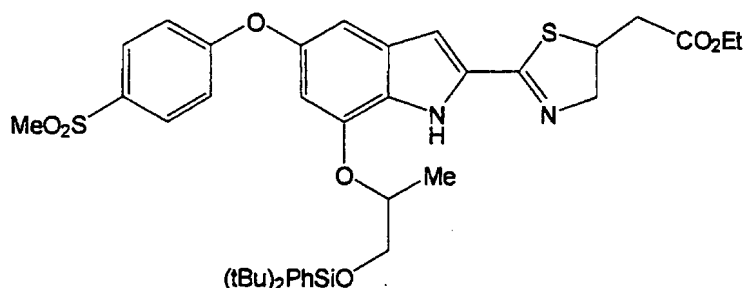


Una mezcla de ácido (2-{7-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il) acético (210 mg), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil-3-etilcarbodiimida (150 mg), sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (118 mg) y N,N-dimetilformamida se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, se agregó agua al residuo, y la mezcla se lavó con éter diisopropílico. Se agregó cloruro de sodio a la capa acuosa para proporcionar una solución saturada, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (metanol: acetato de etilo=0: 100 a 25:75, proporción de volumen), y el sólido amorfo obtenido se cristalizó a partir de éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (50 mg, rendimiento 24%) en la forma de cristales incoloros, punto de fusión 130-131°C. MS 540 (MH^+).

Ejemplo 12

(2-{7-(2-{[di-ter-butil(fenil)silil]oxi}-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo

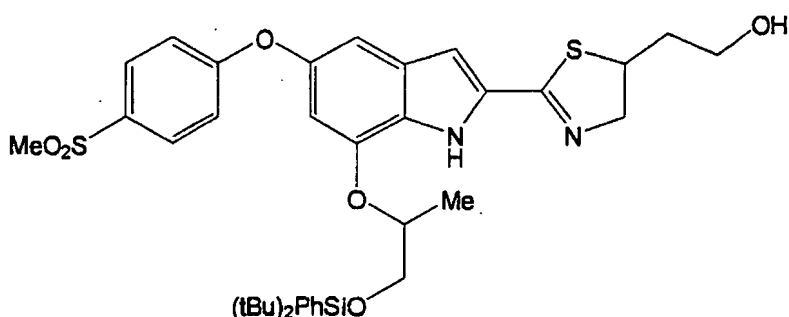
171



Se disolvió 7-(2-{[di-ter-butil(fenil)silil]oxi}-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida (1.37 g) en tetrahidrofurano (40 mL), se agregó reactivo de Lawesson (1.05 g), y la mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 50 minutos. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo: hexano=1:99 - 40:60, proporción de volumen) para proporcionar un aceite color amarillo (1.3 g). El aceite color amarillo se disolvió en un solvente mezclado de tetrahidrofurano (20 mL)-tolueno (20 mL), se agregaron 2-butinoato de etilo (0.6 mL) y tributilfosfina (0.7 mL), y la mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 50 minutos. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo: hexano=5: 95 a 40:60, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (1.0 g, rendimiento 62%) en la forma de un sólido color amarillo. MS 771 (MH⁺).

Ejemplo 13

2-(2-{7-(2-{[Di-ter-butil(fenil)silil]oxi}-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)etanol



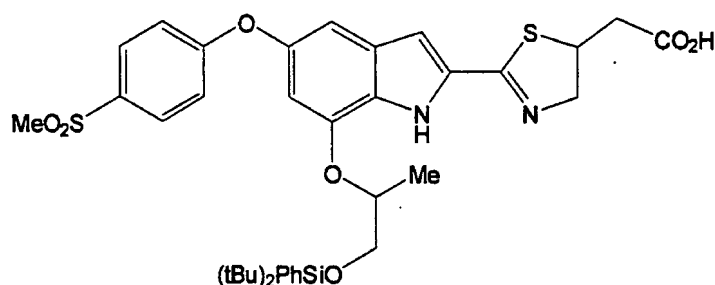
Se disolvió (2-{7-(2-{[di-ter-butil(fenil)silil]oxi}-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-

172

il)acetato (500 mg) en tetrahidrofurano (20 mL), se agregó borohidruro de litio (21 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se agregó nuevamente a la solución de reacción borohidruro de litio (28 mg), y la mezcla se agitó en forma adicional a temperatura ambiente durante 1 hora, y posteriormente a una temperatura de 50°C durante 7 horas. Se agregó a la mezcla de reacción ácido hidroclicórico 1M, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturada y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=20:80 a 70:30, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (123 mg, rendimiento 55%) en la forma de un aceite color amarillo. MS 729 (MH⁺).

Ejemplo 14

Ácido (2-{7-(2-{[di-ter-butil(fenil)silil]oxi}-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acético

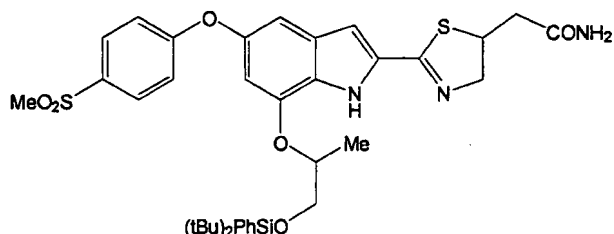


Se disolvió (2-{7-(2-{[di-ter-butil(fenil)silil]oxi}-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo (480 mg) en un solvente mezclado de tetrahidrofurano (10 mL)-etanol (10 mL), se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (7 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, y la mezcla se neutralizó con ácido hidroclicórico 1M. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (320 mg, rendimiento 70%) en la forma de un sólido color amarillo. MS 743 (MH⁺).

Ejemplo 15

173

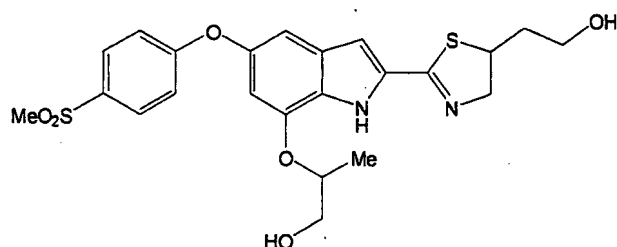
2-(2-{7-(2-{[Di-ter-butil(fenil)silil]oxi}-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetamida



Una mezcla de ácido (2-{7-(2-{[di-ter-butil(fenil)silil]oxi}-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acético (320. mg), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil-3-etilcarbodiimida (165 mg), sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (131 mg) y N,N-dimetilformamida (8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó agua a la solución de reacción, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice básica (acetato de etilo:hexano=30:70 a 100:0, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (262 mg, rendimiento 55%) en la forma de un aceite color naranja. MS 742 (MH⁺).

Ejemplo 16

2-((2-[5-(2-Hidroxietil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-7-il]oxi)propan-1-ol

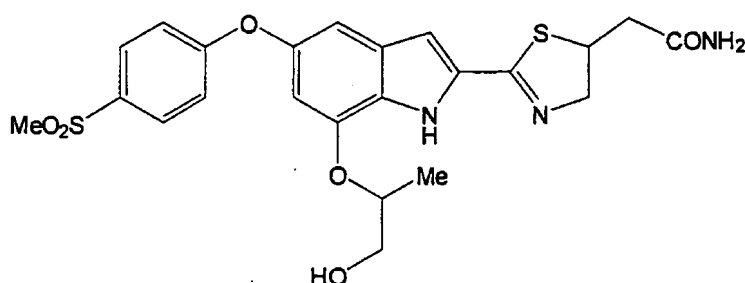


Se disolvió 2-(2-{7-(2-{[di-ter-butil(fenil)silil]oxi}-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)etanol (270 mg) en tetrahidrofurano (2 mL), se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (0.6 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó una solución de cloruro de amonio acuoso a la solución de reacción, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución de carbonato

de hidrógeno de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (metanol: acetato de etilo: hexano=0: 20: 80 a 5:95:0, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (117 mg, rendimiento 65%) en la forma de un sólido color blanco. El sólido blanco obtenido se recrystalizó a partir de acetato de etilo-éter dietílico para proporcionar cristales incoloros, punto de fusión 165-169°C. MS 491 (MH⁺).

Ejemplo 17

2-(2-{7-(2-Hidroxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetamida



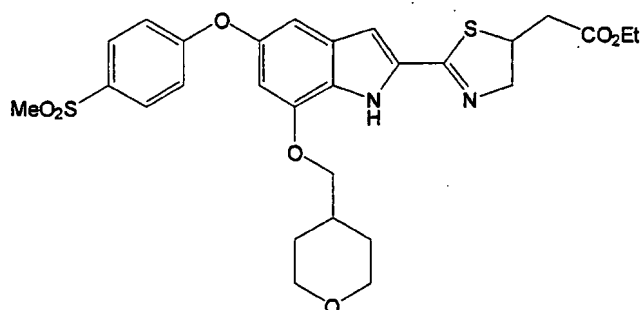
Se disolvió 2-(2-{7-(2-{[di-ter-butil(fenil)silil]oxi}-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetamida (262 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (2 mL), se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (0.5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se agregó a la solución de reacción una solución de cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (metanol:acetato de etilo=0:100 a 10:90, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (144 mg, rendimiento 81%) en la forma de un sólido color blanco. El sólido color blanco obtenido se recrystalizó a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar cristales incoloros, punto de fusión 137-142°C. MS 504 (MH⁺).

18a

135

Ejemplo 18

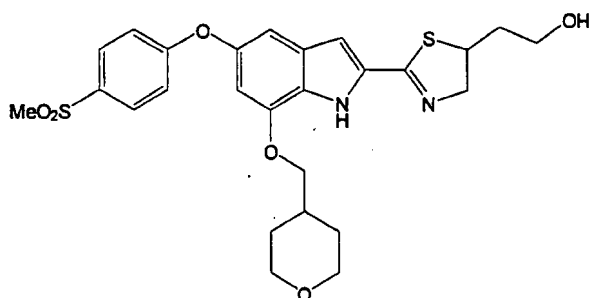
(2-{5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-7-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo



Se disolvió 5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-7-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-carboxamida (500 mg) en tetrahidrofurano (20 mL), se agregó se agregó reactivo de Lawesson (455 mg), y la mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 1 hora. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=20: 80 a 70:30, proporción de volumen) para proporcionar un aceite color amarillo. El aceite amarillo obtenido se disolvió en un solvente mezclado de tetrahidrofurano (10 mL)-tolueno (15 mL), se agregaron 2-butinoato de etilo (0.26 mL) y tributilfosfina (0.30 mL), y la mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 2.5 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo: hexano=10:90 a 100:0, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (310 mg, rendimiento 48%) en la forma de un aceite color naranja. MS 573 (MH⁺).

Ejemplo 19

2-(2-{5-[4-(Metilsulfonil)fenoxi]-7-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)etanol

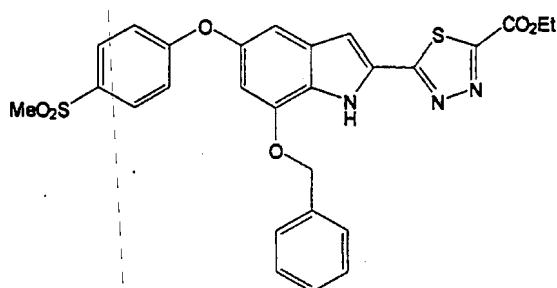


Se disolvió (2-{5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-7-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo (310 mg) en tetrahidrofurano (15 mL), se agregó

borohidruro de litio (24 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas, y posteriormente a una temperatura de 50°C durante 2.5 horas. Se agregó a la mezcla de reacción borohidruro de litio (24 mg), y la mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 30 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y concentró bajo presión reducida. El producto crudo se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo: hexano=20:80 a 100:0, proporción de volumen), y el sólido amorfo obtenido se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (123 mg, rendimiento 55%) en la forma de un sólido color amarillo pálido, punto de fusión 104-105°C. MS 531(MH⁺).

Ejemplo 20

5-{7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo

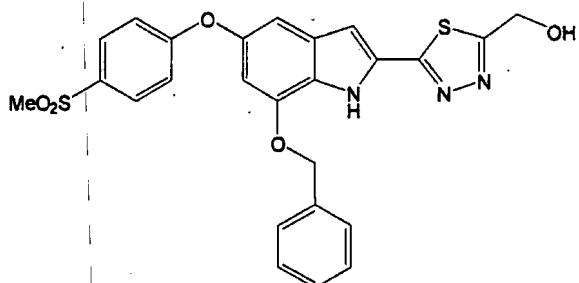


Se disolvió [2-({7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}carbonil)hidrazino](oxo)acetato de etilo (420 mg) en tetrahidrofurano (15 mL), se agregó reactivo de Lawesson (308 mg), y la mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 5 horas. Se agregó nuevamente a la reacción reactivo de Lawesson (300 mg), y la mezcla se agitó en forma adicional a una temperatura de 50°C durante 1 hora. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=10: 90 - 40:60, proporción de volumen), y el aceite amarillo obtenido se cristalizó a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título (310 mg, rendimiento 74%) en la forma de cristales color amarillo pálido. Los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de acetato de etilo-éter dietílico para proporcionar cristales color amarillo pálido, punto de fusión 194°C a 195°C. MS 550 (MH⁺).

177

Ejemplo 21

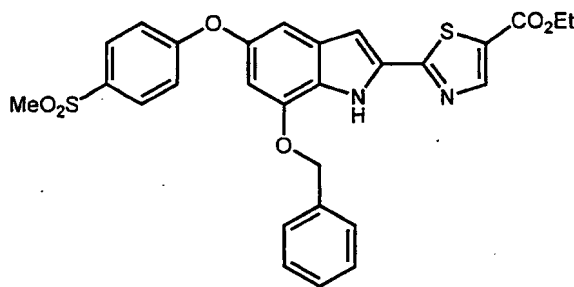
(5-{7-(Benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-1,3, 4-tiadiazol-2-il) metanol



Se disolvió 5-{7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo (230 mg) en un solvente mezclado de tetrahidrofurano (8 mL)-metanol (2 mL), se agregó borohidruro de sodio (32 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 40 minutos. Se agregó agua y ácido hidroclicórico 1M a la mezcla de reacción, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo: hexano=10:90 a 90:10, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (220 mg, rendimiento 100%) en la forma de un sólido color amarillo pálido. El sólido color amarillo pálido obtenido se recrystalizó a partir de acetato de etilo-éter dietílico para proporcionar cristales color amarillo pálido, punto de fusión 159-160°C. MS 508 (MH⁺).

Ejemplo 22

2-{7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-1,3-tiazole-5-carboxilato de etilo



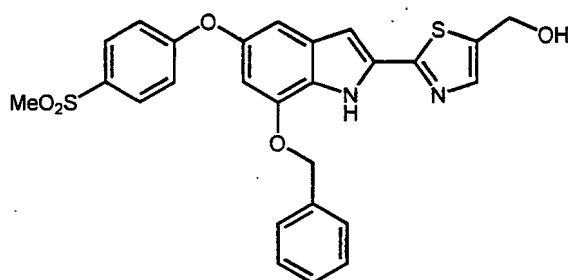
Una mezcla de 7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carbotioamida (280 mg), sal de potasio de 2-cloro-3-

192
178

oxopropanoato de etilo (234 mg), ácido acético (0.5 mL) y N,N-dimetilacetamida (5 mL) se agitó a una temperatura de 100°C durante 4 horas. Se agregó nuevamente sal de potasio 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (234 mg) y ácido acético (0.5 mL), y la mezcla se agitó a una temperatura de 100°C durante 3 horas. Además, se agregaron sal de potasio 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (234 mg) y ácido acético (0.5 mL) y la mezcla se agitó a una temperatura de 100°C durante 7 horas. Se agregó agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturada y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=5/95 a 50/50, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (242 mg, rendimiento crudo 71%) en la forma de un sólido color amarillo. MS 549 (MH⁺).

Ejemplo 23

(2-{7-(Benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-1,3-tiazol-5-il) metanol

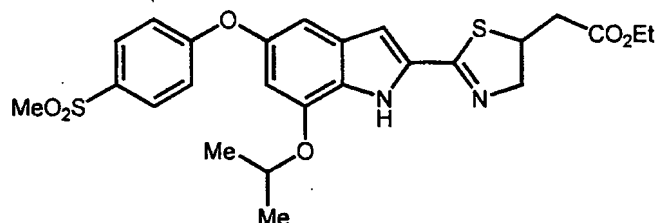


A una solución de 2-{7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-1,3-tiazole-5-carboxilato de etilo (242 mg) en tetrahidrofurano (25 mL) se le agregó hidruro de aluminio de litio (50 mg) a una temperatura de 0°C. Después de que la mezcla se agitó a una temperatura de 0°C durante 30 minutos, se agregó etanol en forma de gotas hasta que ya no se generó hidrógeno. Se agregó una solución de cloruro de amonio acuoso saturado a la mezcla, y la suspensión amarilla resultante se filtró a través de celita. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=20/80 a 100/0, proporción de volumen) para proporcionar cristales color amarillo. Los cristales se recrystalizaron a partir de etanol-acetato de etilo para proporcionar cristales color amarillo. Los cristales se purificaron mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=20/80 a 90/10, proporción de volumen) para

proporcionar cristales color amarillo. Los cristales se recrystalizaron a partir de etanol-hexano para proporcionar el compuesto del título (52 mg, 23%) en la forma de cristales color amarillo. MS 507 (MH^+). pf 125°C a 126°C.

Ejemplo 24

(2-{7-(1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo

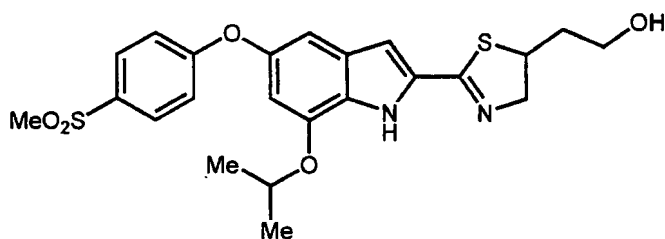


Una mezcla de 7-(1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carbotioamida (857 mg), 2-butinoato de etilo (0.6 mL), tributilfosfina (0.6 mL), tetrahidrofurano (10 mL) y tolueno (15 mL) se agitó a una temperatura de 60°C durante 1.5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=1/99 a 40/60, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (381 mg, 41%) en la forma de un sólido amorfo color amarillo. MS 517 (MH^+).

1H RMN ($CDCl_3$) δ 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.38 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.69-2.76 (2H, m), 3.04 (3H, s), 4.19 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.24-4.49 (3H, m), 4.63 (1H, spt, J = 6.0 Hz), 6.44 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.84 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.91 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.01-7.11 (2H, m), 7.81-7.90 (2H, m), 9.22 (1H, brs).

Ejemplo 25

2-(2-{7-(1-Metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)etanol



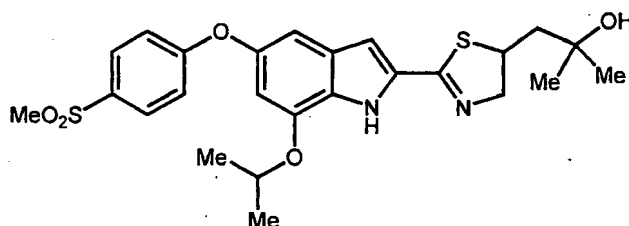
Se disolvió (2-{7-(1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo (330 mg) en

una mezcla de tetrahidrofurano (15 mL) y metanol (3 mL). Se agregó borohidruro de litio (30 mg) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=10/90 a 80/20, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (112 mg, 37%) en la forma de un sólido amorfo color amarillo pálido. MS 475 (MH⁺).

¹H RMN (CDCl₃) δ 1.37-1.41 (7H, m), 1.82-2.10 (2H, m), 3.04 (3H, s), 3.74-3.86 (2H, m), 4.13-4.34 (2H, m), 4.36-4.49 (1H, m), 4.59-4.67 (1H, m), 6.44 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.85 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.91 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.02-7.11 (2H, m), 7.81- 7.90 (2H, m), 9.23 (1H, brs).

Ejemplo 26

2-Metil-1-(2-{7-(1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il) propan-2-ol



A una solución de (2-{7-(1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo (490 mg) en tetrahidrofurano (10 mL) se le agregó a una solución de tetrahidrofurano de bromuro de metilmagnesio 1M (7.6 mL) a una temperatura de 0°C. Después de que la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h, se agregó a una solución de tetrahidrofurano de bromuro de metilmagnesio 1M (3.4 mL) a la mezcla nuevamente a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Además, se agregó a la mezcla a temperatura ambiente una solución de tetrahidrofurano de bromuro de metilmagnesio 1M (3.4 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se acidificó con ácido hidroclicórico 1M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se

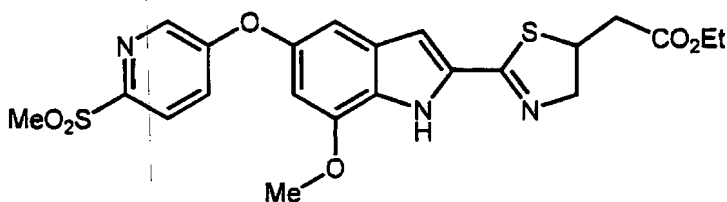
181

filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=3/97 a 60/40, proporción de volumen) para proporcionar un aceite color amarillo. El aceite se cristalizó a partir de acetato de etilo-éter dietílico-hexano para proporcionar cristales color amarillo. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetato de etilo-éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 10%) en la forma de cristales color amarillo pálido. MS 503 (MH⁺).

¹H RMN (CDCl₃) δ 1.30 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.38 (6H, d, J = 6.1 Hz), 1.93-2.11 (2H, m), 3.04 (3H, s), 4.03-4.14 (1H, m), 4.14-4.28 (1H, m), 4.47-4.71 (2H, m), 6.44 (1H, dd, J = 1.9 Hz), 6.84 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.91 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.06 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.85 (2H, d, J = 9.1 Hz), 9.23 (1H, brs).

Ejemplo 27

[2-(7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo



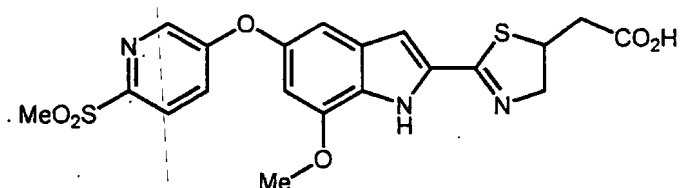
Se agitó a una temperatura de 60°C durante 1 hora una mezcla de 7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carbotioamida (10.7 g), 2-butinoato de etilo (8.2 mL), tributilfosfina (7.0 mL) y tetrahidrofurano (400 mL). La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=5/95 a 100/0, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (11.06 g, 80%) en la forma de un sólido amorfo color naranja. MS 490 (MH⁺).

¹H RMN (CDCl₃) δ 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.73 (2H, d, J = 6.1 Hz), 3.21 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.19 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.27-4.48 (3H, m), 6.45 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.85 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.96 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 8.7, 3.0 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.45 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.27 (1H, brs).

Ejemplo 28

Ácido [2-(7-Metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético

182

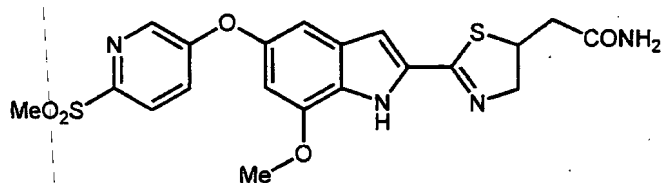


Se disolvió [2-(7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo (11.06 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (100 mL) y etanol (100 mL). A la mezcla se le agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (37 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se agregó a la mezcla ácido hidroclicórico 1M (37 mL). La suspensión amarilla resultante se filtró para recolectar un sólido color amarillo. El sólido se disolvió en acetato de etilo-tetrahidrofurano. La solución se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El sólido residual se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (9.65 g, 93%) en la forma de un sólido color amarillo. MS 462 (MH⁺).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2.54-2.64 (1H, m), 2.71-2.85 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.17-4.30 (2H, m), 4.32-4.48 (1H, m), 6.69 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.86 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.02 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.7, 3.0 Hz), 8.00 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.54 (1H, d, J = 2.6 Hz), 11.88 (1H, s), 12.48 (1H, brs).

Ejemplo 29

2-[2-(7-Metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il] acetamida



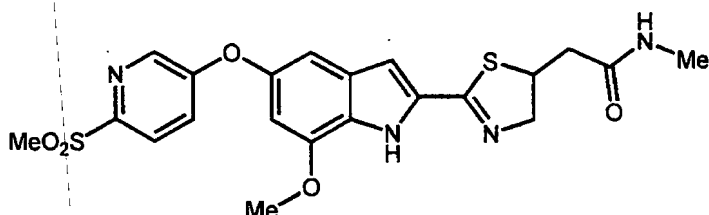
Se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas una mezcla de ácido [2-(7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (90 mg), clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (75 mg), sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (59 mg) y N,N-dimetilformamida (4 mL). La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo-tetrahidrofurano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se

183

filtró y concentró. El aceite residual se cristalizó a partir de acetonitrilo y los cristales se lavaron con acetonitrilo-éter dietílico. Los cristales se recrystalizaron a partir de etanol para proporcionar el compuesto del título (58 mg, 64%) en la forma de cristales color crema. MS 461(MH⁺). pf 225-227°C.

Ejemplo 30

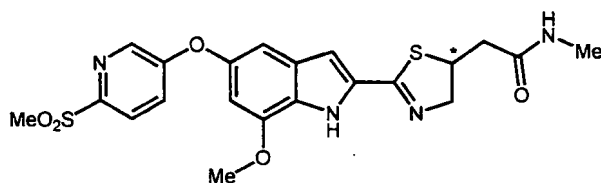
2-[2-(7-Metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N-metilacetamida



Se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos una mezcla de ácido [2-(7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (800 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (500 mg), 1-hidroxibenzotriazol (350 mg) y N,N-dimetilformamida (15 mL). Posteriormente se agregaron a la mezcla trietilamina (440 mg) y clorhidrato de metilamina (230 mg). La totalidad se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se agregó agua a la mezcla y los resultantes se extraxó con acetato de etilo, La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0 a 95:5, proporción de volumen) para proporcionar cristales color amarillo pálido. Los cristales se lavaron con acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (540 mg, 67%) en la forma de cristales color amarillo pálido. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetona-hexano para proporcionar prismas incoloros. MS 475 (MH⁺). pf 201-202°C.

Ejemplo 31

2-[2-(7-Metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N-metilacetamida

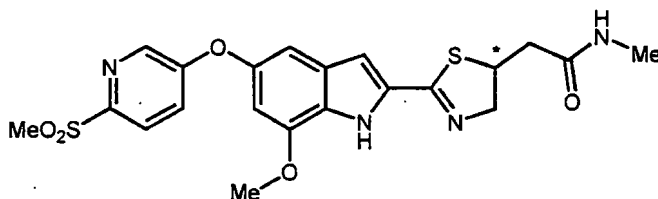


187

Una solución de 2-[2-(7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N-metilacetamida (425 mg) en metanol (425 mL) se resolvió mediante cromatografía de fluido supercrítico de preparación (SFC), utilizando CHIRALPAK AS (2 cm i.d. x 25 cm, Daicel Chemical Industries, Ltd.) y dióxido de carbono/metanol supercrítico/metanol (60/40) como la fase móvil con el rango de flujo de 50 mL/minutos en 10 MPa a una temperatura de y 35°C. Las fracciones que contienen el enantiómero simple, eluidas en un tiempo de retención de 4.8 minutos, se recolectaron y concentraron para proporcionar el compuesto del título (198 mg) en la forma de cristales color blancos. La recrystalización a partir de acetona- hexano produjo cristales incoloros (181 mg). MS 475 (MH⁺). pf 196°C a 197°C.

Ejemplo 32

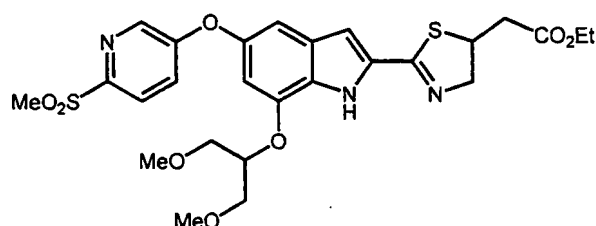
2-[2-(7-Metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N-metilacetamida



Se resolvió una solución de 2-[2-(7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N-metilacetamida (425 mg) en metanol (425 mL) mediante cromatografía de fluido supercrítico de preparación (SFC), utilizando CHIRALPAK AS (2 cm i.d. x 25 cm, Daicel Chemical Industries, Ltd.) y dióxido de carbono/metanol supercrítico (60/40) como la fase móvil con el rango de flujo de 50 mL/minutos en 10 MPa a una temperatura de 35°C. Las fracciones que contienen el enantiómero simple, eluidas en un tiempo de retención de 6.0 minutos, se recolectaron y concentraron para proporcionar el compuesto del título (196 mg) en la forma de cristales color blancos. La recrystalización a partir de acetona-hexano produjo cristales incoloros (173 mg). MS 475 (MH⁺). pf 195°C a 197°C.

Ejemplo 33

[2-(7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo

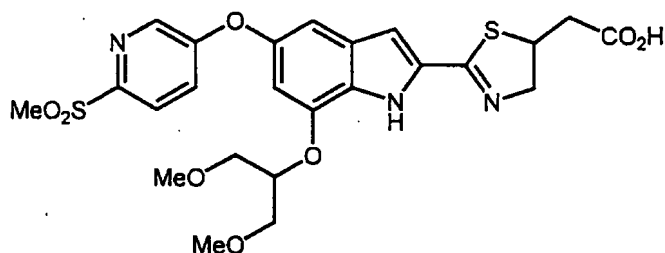


Se agitó a una temperatura de 60°C durante 50 minutos una mezcla de 7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carbotioamida (940 mg), 2-butinoato de etilo (0.6 mL), tributilfosfina (0.5 mL), tetrahidrofurano (15 mL) y tolueno (20 mL). La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo/hexano=0/5/95 a 5/95/0, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (610 mg, 52%) en la forma de un sólido amorfo color amarillo. MS 578 (MH⁺).

¹H RMN (CDCl₃) δ 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.69-2.76 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.45 (3H, s), 3.46 (3H, s), 3.6₁₋₃.74 (4H, m), 4.19 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.25-4.53 (4H, m), 6.68 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.85 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.06 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.45 (1H, d, J = 2.7 Hz), 10.53 (1H, s).

Ejemplo 34

Ácido [2-(7-[2-Metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético



Se disolvió [2-(7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo (390 mg) en una mezcla de tetrahidrofurano (5 mL) y metanol (5 mL). A la mezcla se le agregó se le agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se agregó ácido hidroclicórico 1M (2 mL) a la mezcla. La mezcla se

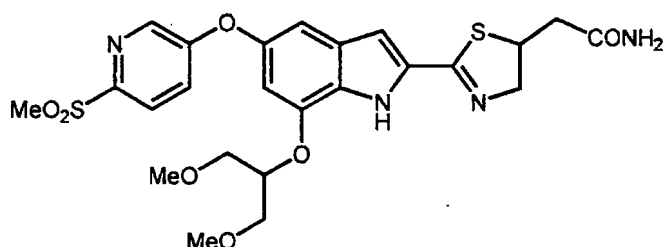
18

extractó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (370 mg, 100%) en la forma de un sólido amorfo color naranja pálido. MS 550 (MH⁺).

¹H RMN (CDCl₃) δ 2.80 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.21 (3H, s), 3.45 (3H, s), 3.46 (3H, s), 3.60-3.78 (4H, m), 4.25-4.56 (4H, m), 6.67 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.85 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.05 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.45 (1H, dd, J = 2.7 Hz), 10.54 (1H, s).

Ejemplo 35

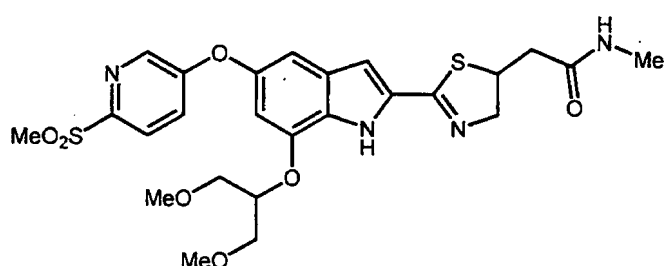
2-[2-(7-[2-Metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetamida



Una mezcla de ácido [2-(7-[2-metoxi-1-(metoximetil) etoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (190 mg), clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (133 mg), 1-hidroxibenzotriazol (93 mg) y N,N-dimetilformamida (5 mL) se agitó a una temperatura de 50°C durante 20 minutos. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se agregó a la mezcla una solución de hidróxido de amonio acuoso al 10% (0.5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 hora. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y la mezcla se extractó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El aceite residual se cristalizó a partir de acetato de etilo. Los cristales resultantes se lavaron con éter dietílico. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título (139 mg, 74%) en la forma de cristales incoloros. MS 549 (MH⁺). pf 172°C a 173°C.

Ejemplo 36

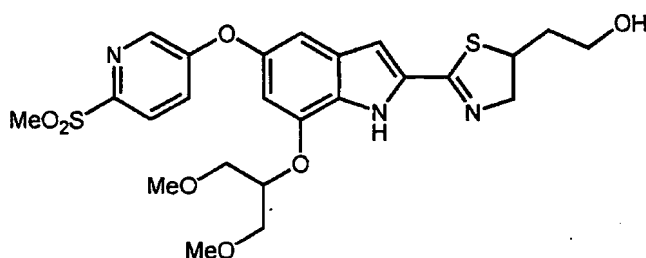
2-[2-(7-[2-Metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N-metilacetamida



Una mezcla de ácido [2-(7-[2-metoxi-1-(metoximetil) etoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (180 mg), clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (126 mg), 1-hidroxibenzotriazol (88 mg), cloruro de metilamonio (44 mg), trietilamina (0.09 mL) y N,N-dimetilformamida (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo/hexano=0/50/50 a 5/95/0, proporción de volumen) para proporcionar un sólido color blanco. El sólido se recrystalizó a partir de acetonitrilo-éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (140 mg, 75%) en la forma de cristales incoloros. MS 563 (MH⁺). pf 149°C a 151°C.

Ejemplo 37

2-[2-(7-[2-Metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]etanol

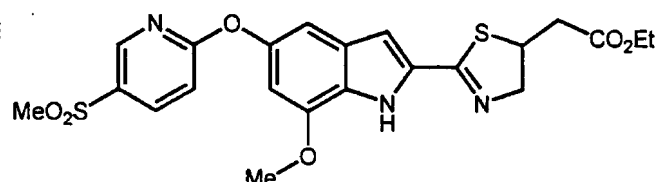


Se disolvió [2-(7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo (220 mg) en una mezcla de tetrahidrofurano (2 mL) y metanol (1 mL). Se agregó borohidruro de litio (41 mg) a la mezcla a una temperatura de 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6.5 horas. Se agregó agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante

cromatografía de columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo/hexano=0/40/60 a 15/85/0, proporción de volumen) para proporcionar un aceite color naranja. El aceite se cristalizó a partir de acetonitrilo. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetonitrilo-éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (105 mg, 75%) en la forma de cristales incoloros. MS 536 (MH⁺). pf 69°C a 71°C.

Ejemplo 38

[2-(7-metoxi-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-2-metilpropan-2-ol

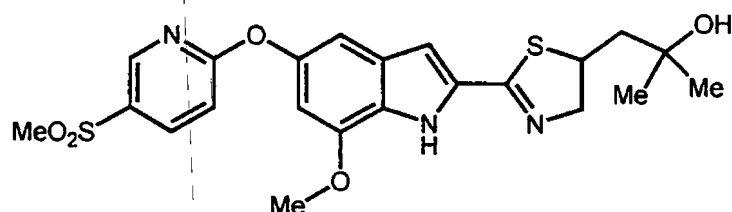


Una mezcla de 7-metoxi-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-carbotioamida (2.06 g), 2-butinoato de etilo (0.9-5 mL), tributilfosfina (1.35 mL), tetrahidrofurano (50 mL) y tolueno (100 mL) se agitó a una temperatura de 50°C durante 2 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=10/90 a 85/15, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (1.36 g, 51%) en la forma de un sólido amorfo color amarillo pálido. MS 490 (MH⁺).

¹H RMN (CDCl₃) δ 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.69-2.76 (2H, m), 3.09 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.19 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.24- 4.47 (3H, in), 6.50 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.86 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.99-7.06 (2H, m), 8.15 (1H, dd, J = 8.7, 2.6 Hz), 8.74 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.24 (1H, s).

Ejemplo 39

1-[2-(7-Metoxi-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-2-metilpropan-2-ol

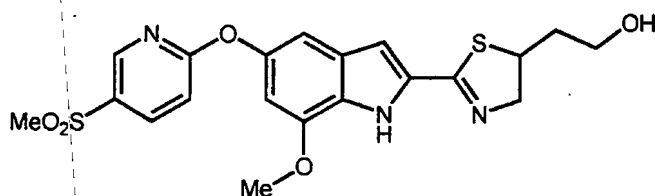


A una solución de [2-(7-metoxi-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo

(600 mg) en tetrahidrofurano (20 mL) se le agregó una solución de tetrahidrofurano de bromuro de metilmagnesio 1M (5 mL) a una temperatura de 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Además, se agregó a la mezcla a temperatura ambiente una solución de tetrahidrofurano de bromuro de metilmagnesio 1M (5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se acidificó con ácido hidroclicó 1M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=50/50 a 85/15, proporción de volumen), seguido de cromatografía de columna de gel de sílice básico (acetato de etilo/hexano=50/50 a 100/0, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (1.36 g, 51%) en la forma de un sólido amorfo color amarillo pálido. El sólido amorfo se cristalizó a partir de acetato de etilo-éter dietílico. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetato de etilo-éter dietílico. MS 490 (MH⁺). pf 171°C a 173°C.

Ejemplo 40

2-[2-(7-Metoxi-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]etanol



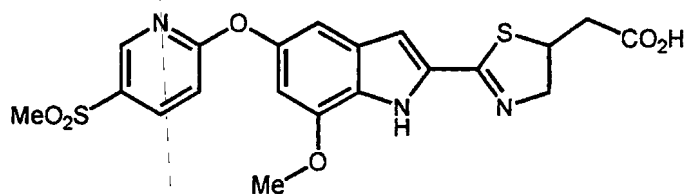
Se disolvió [2-(7-metoxi-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo (270 mg) en una mezcla de tetrahidrofurano (3 mL) y metanol (1.5 mL). Se agregó borohidruro de litio (62 mg) a la mezcla a una temperatura de 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=20/80 a 100/0, proporción de volumen), seguido de cromatografía de columna de gel de sílice básico (metanol/acetato de etilo/hexano=0/20/80 a 10/90/0) para proporcionar el compuesto del título (110 mg, 43%) en la forma de un sólido amorfo color blanco. MS 448 (MH⁺).

204
190

^1H RMN (CDCl_3) δ 1.40 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 1.82-2.03 (2H, m), 3.09 (3H, s), 3.73-3.85 (2H, m), 3.93 (3H, s), 4.09-4.32 (2H, m), 4.36-4.49 (1H, m), 6.50 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.98-7.05 (2H, m), 8.15 (1H, dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz), 8.74 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 9.24 (1H, brs).

Ejemplo 41

Ácido [2-(7-metoxi-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético

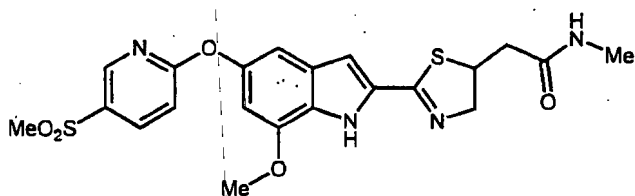


Se disolvió [2-(7-metoxi-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo (500 mg) en una mezcla de tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL). A la mezcla se le agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y la mezcla se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se acidificó con ácido hidroclicórico 1M (3 mL). La mezcla se extractó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El sólido residual se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (450 mg, 96%) en la forma de un sólido color amarillo pálido. MS 462 (MH^+).

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.55-2.88 (2H, m), 3.27 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.14-4.32 (2H, m), 4.40 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.65 (1H, dd, $J = 1.9$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.28 (1H, dd, $J = 8.7, 2.6$ Hz), 8.64 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 11.77 (1H, s).

Ejemplo 42

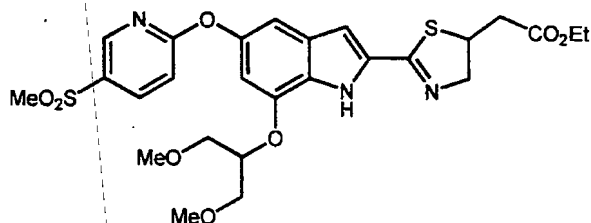
2-[2-(7-Metoxi-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N-metilacetamida



Una mezcla de ácido [2-(7-metoxi-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (280 mg), clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (233 mg), 1-hidroxibenzotriazol (164 mg), metilamonio cloruro (82 mg), trietilamina (0.2 mL) y N,N-dimetilformamida (12 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo-tetrahidrofurano. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con ácido hidroclicó 1M, agua, una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo/hexano=0/75/25 a 10/90/0, proporción de volumen) para proporcionar un sólido amorfo color amarillo pálido. El sólido amorfo se cristalizó a partir de acetato de etilo-éter dietílico para proporcionar cristales blancos. Los cristales se lavaron con metanol-acetona para proporcionar el compuesto del título (178 mg, 62%) en la forma de cristales incoloros. MS 475 (MH⁺). pf 207°C a 209°C.

Ejemplo 43

[2-(7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo



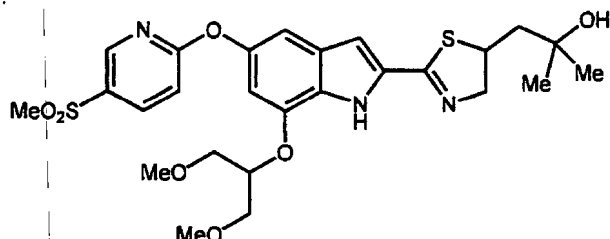
Una mezcla de 7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-carbotioamida (1.69 g), 2-butinoato de etilo (0.84 mL), tributilfosfina (0.9 mL), tetrahidrofurano (20 mL) y tolueno (30 mL) se agitó a una temperatura de 50°C durante 13 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo/hexano=0/20/80 a 5/95/0, proporción de volumen), seguido de cromatografía de columna de gel de sílice básico (acetato de etilo/hexano=20/80 a 90/10, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (1.14 g, 55%) en la forma de un sólido amorfo color café. MS 578 (MH⁺).

¹H RMN (CDCl₃) δ 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.69-2.76 (2H, m), 3.09 (3H, s), 3.45 (3H, s), 3.46 (3H, s), 3.64-3.74 (4H, m),

4.19 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.25-4.54 (4H, m), 6.71 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 8.14 (1H, dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz), 8.73 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 10.47 (1H, s).

Ejemplo 44

1-[2-(7-[2-Metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-2-metilpropan-2-ol

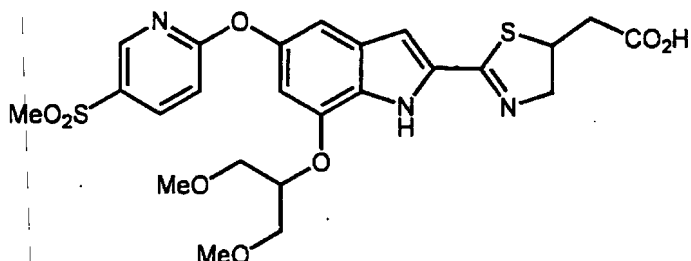


A una solución de [2-(7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo (600 mg) en tetrahidrofurano (15 mL) se le agregó una solución de tetrahidrofurano de bromuro de metilmagnesio 1M (4 mL) a una temperatura de 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Además, se agregó a la mezcla una solución de tetrahidrofurano de bromuro de metilmagnesio 1M (4 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se acidificó con ácido hidroc্লórico 1M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo/hexano=0/50/50 a 15/85/0, proporción de volumen), seguido de cromatografía de columna de gel de sílice básico (acetato de etilo/hexano=40/60 a 0/100, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 34%) en la forma de un sólido amorfo color blanco. MS 564 (MH⁺).

¹H RMN (CDCl₃) δ 1.30 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.94-2.10 (2H, m), 3.09 (3H, s), 3.45 (6H, s), 3.64-3.74 (4H, m), 4.02-4.27 (2H, m), 4.43-4.61 (2H, m), 6.70 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 8.14 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 8.73 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 10.04 (1H, brs).

Ejemplo 45

Ácido [2-(7-[2-Metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético

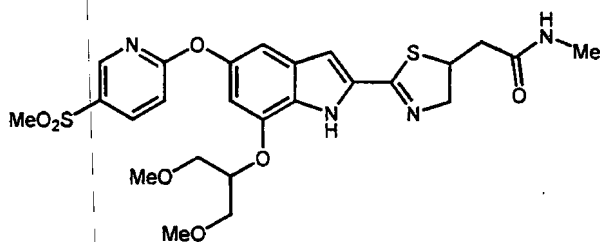


Se disolvió [2-(7-[2-metoxi-1-(metoximetil) etoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo (540 mg) en una mezcla de tetrahidrofurano (10 mL) y etanol (10 mL). A la mezcla se le agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y la mezcla se acidificó con ácido hidroclicórico 1M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (500 mg, 98%) en la forma de un sólido amorfo color café. MS 550 (MH⁺).

¹H RMN (CDCl₃) δ 2.78 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.09 (3H, s), 3.45 (3H, s), 3.46 (3H, s), 3.63-3.78 (4H, m), 4.22-4.59 (4H, m), 6.70 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.86 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.02 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.11 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.14 (1H, dd, J = 8.9, 2.5 Hz), 8.73 (1H, d, J = 1.9 Hz), 10.47 (1H, s).

Ejemplo 46

2-[2-(7-[2-Metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N-metilacetamida



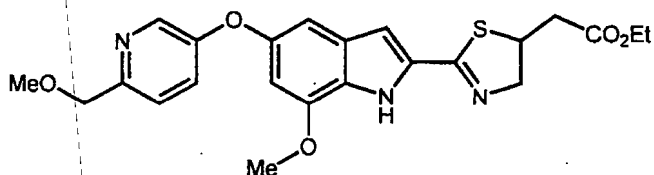
Una mezcla de ácido [2-(7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-

208
194

tiazol-5-il]acético (280 mg), clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (195 mg), 1-hidroxibenzotriazol (138 mg), cloruro de metilamonio (69 mg), trietilamina (0.14 mL) y N,N-dimetilformamida (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo-tetrahidrofurano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice básico (metanol/acetato de etilo=0/100 a 5/95, proporción de volumen) para proporcionar un sólido amorfo color amarillo pálido. El sólido amorfo se cristalizó a partir de acetonitrilo-éter dietílico para proporcionar cristales blancos. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetato de etilo-éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (174 mg, 61%) en la forma de cristales incoloros. MS 563-(MH⁺). pf 123°C a 125°C.

Ejemplo 47

[2-(7-metoxi-5-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo



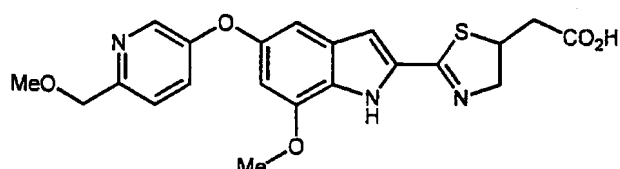
Una mezcla de 7-metoxi-5-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carbotioamida (2.04 g), 2-butinoato de etilo (1.8 mL), tributilfosfina (1.5 mL), tetrahidrofurano (25 mL) y tolueno (30 mL) se agitó a una temperatura de 50°C durante 1 hora. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=10/90 a 70/30, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (1.36 g, 52%) en la forma de un sólido amorfo color amarillo. MS 578 (MH⁺).

¹H RMN (CDCl₃) δ 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.72 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.47 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.19 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.23-4.46 (3H, m), 4.55 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.80 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.85 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.22-7.29 (1H, m), 7.31-7.37 (1H, m), 8.36 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.20 (1H, brs).

Ejemplo 48

Ácido [2-(7-Metoxi-5-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il] acético

/ 95

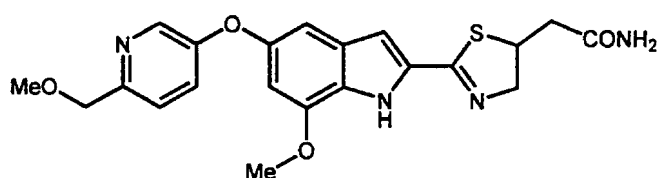


Se disolvió [2-(7-metoxi-5-{[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo (1.36 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (15 mL) y etanol (15 mL). A la mezcla se le agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y la mezcla se neutralizó con ácido hidroclicórico 1M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1.30 g, 100%) en la forma de un sólido amorfo color amarillo. MS 428 (MH⁺).

¹H RMN (CDCl₃) δ 2.78 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.48 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.25-4.47 (3H, m), 4.56 (2H, m), 6.48 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.83 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.85 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.24-7.39 (2H, m), 8.33 (1H, d, J = 2.6 Hz), 9.51 (1H, s).

Ejemplo 49

2-[2-(7-Metoxi-5-{[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetamida

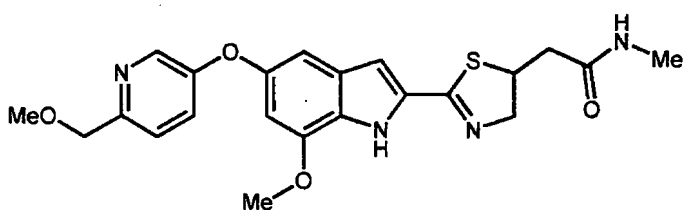


Una mezcla de ácido [2-(7-metoxi-5-{[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (160 mg), clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (144 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (115 mg), solución de hidróxido de amonio acuoso al 25% (1 mL) y N,N-dimetilformamida (8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante

cromatografía de columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo=0/100 a 8/92, proporción de volumen) para proporcionar un sólido amorfo color blanco. El sólido amorfo se cristalizó a partir de acetato de etilo-éter dietílico para proporcionar cristales blancos. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (68 mg, 43%) en la forma de cristales incoloros. MS 427 (MH⁺). pf 135 a 136°C.

Ejemplo 50

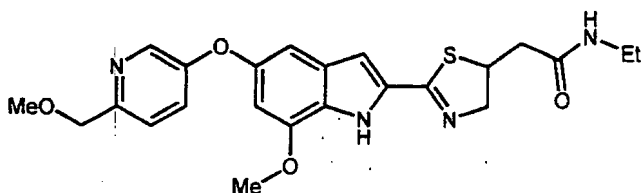
2-[2-(7-Metoxi-5-{[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N-metilacetamida



Una m ximetil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (300 mg), clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (270 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (216 mg), cloruro de metilamonio (95 mg), trietilamina (0.2 mL) y N,N-dimetilformamida (13 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo=0/100 a 5/95, proporción de volumen), seguido de cromatografía de columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo=0/100 a 8/92, proporción de volumen) para proporcionar un aceite color amarillo. El aceite se cristalizó a partir de acetonitrilo-éter dietílico para proporcionar cristales color blanco. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetonitrilo-éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (204 mg, 66%) en la forma de cristales incoloros. MS 441 (MH⁺). pf 102 a 104°C.

Ejemplo 51

N-Etil-2-[2-(7-metoxi-5-{[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetamida

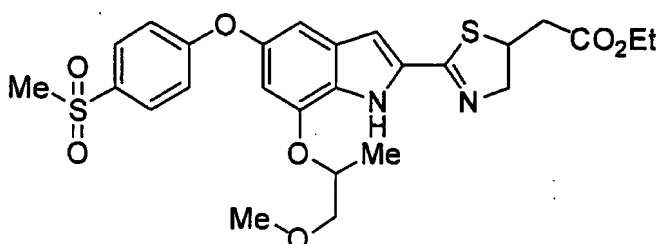


211
18

Una mezcla de ácido [2-(7-metoxi-5-{[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (300 mg), clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (268 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (214 mg), una solución de tetrahidrofurano de etilamina 2M (0.7 mL) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo/hexano=0/70/30 a 8/92/0, proporción de volumen) para proporcionar un sólido amorfo color amarillo pálido. El sólido amorfo se cristalizó a partir de acetonitrilo para proporcionar cristales color blanco. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título (222 mg, 70%) en la forma de cristales incoloros. MS 455 (MH⁺). pf 130 a 132°C.

Ejemplo 52

(2-{7-(2-Metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo



A una solución de 7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida (874 mg) en tetrahidrofurano (20 mL) se le agregó reactivo de Lawesson (845 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 45 minutos, y posteriormente se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 50:50 a 100:0, proporción de volumen) para proporcionar un sólido amorfo color amarillo. A una solución del sólido en tetrahidrofurano (20 mL) se le agregaron 2-butoato de etilo (0.507 mL) y tributilfosfina (0.652 mL). La totalidad se agitó a una temperatura de 50°C durante 45 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice

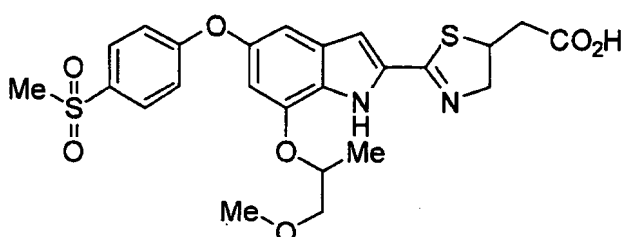
212
158

(acetato de etilo: hexano = 50:50 a 100:0) para proporcionar el compuesto del título (531 mg, 46%) en la forma de un sólido amorfo color café. MS 547 (MH⁺).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1.13-1.23 (6H, m), 2.59-2.75 (1H, m), 2.81-2.93 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.45-3.53 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 4.04-4.16 (2H, m), 4.20-4.47 (3H, m), 4.58-4.74 (1H, m), 6.69 (1H, d, J = 1.89 Hz), 6.84 (1H, d, J = 1.89 Hz), 6.96 (1H, d, J = 1.89 Hz), 7.06-7.14 (2H, m), 7.79-7.92 (2H, m), 11.66 (1H, s).

Ejemplo 53

Acido (2-{7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acético

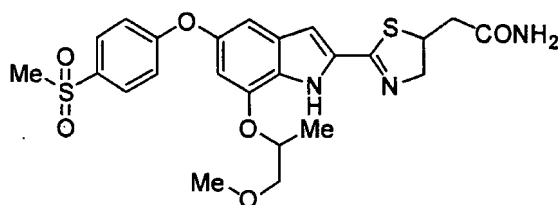


A una mezcla de (2-{7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo (134 mg), tetrahidrofurano (1 mL) y etanol (1 mL), se le agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (0.51 mL). La totalidad se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y posteriormente se concentró in vacuo. El residuo se acidificó mediante ácido hidroclicórico 1M, y posteriormente se extrajo con acetato de etilo-tetrahidrofurano. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y concentró in vacuo para proporcionar el compuesto del título (57 mg, 43%) en la forma de un sólido amorfo color amarillo. MS 519 (MH⁺).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1.25 (3H, d, J = 6.06 Hz), 2.52-2.63 (1H, m), 2.66-2.83 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.44-3.54 (1H, m), 3.57-3.66 (1H, m), 4.14-4.34 (2H, m), 4.34-4.50 (1H, m), 4.62-4.74 (1H, m), 6.68 (1H, d, J = 1.89 Hz), 6.83 (1H, d, J = 1.89 Hz), 6.96 (1H, d, J = 1.89 Hz), 7.04-7.18 (2H, m), 7.78-7.94 (2H, m), 11.63 (1H, s).

Ejemplo 54

2-(2-{7-(2-Metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetamida

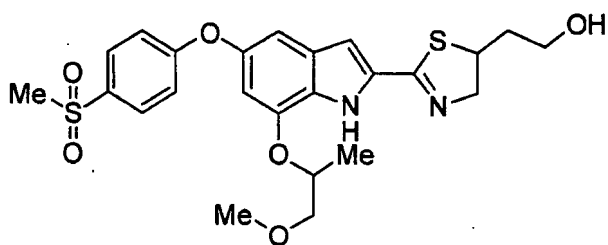


A una solución de ácido (2-{7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acético (48 mg) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se le agregaron clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (35 mg) y sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (28 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró in vacuo. Se agregó acetato de etilo al residuo y lo resultante se lavó con agua, se secó (MgSO_4), se filtró, y concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: metanol = 100:0 a 90:10, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título. El compuesto se trituro y se lavó con éter dietílico-acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 23%) en la forma de un polvo color blanco, pf 107 a 112°C.

^1H RMN (CDCl_3) δ 1.20-1.42 (3H, m), 2.49-2.74 (2H, m), 3.04 (3H, s), 3.37-3.58 (4H, m), 3.57-3.77 (1H, m), 4.22-4.46 (3H, m), 4.44-4.64 (1H, m), 5.24-5.56 (2H, m), 6.58 (1H, s), 6.85 (1H, s), 6.96-7.12 (3H, m), 7.85 (2H, d, $J = 8.71$ Hz), 9.96 (1H, brs).

Ejemplo 55

2-(2-{7-(2-Metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)etanol



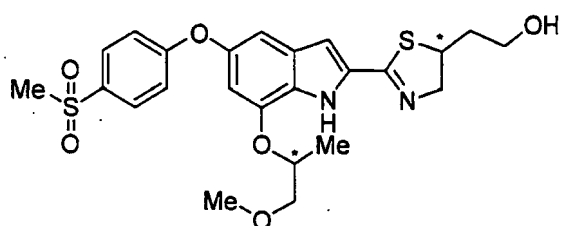
A una solución de (2-{7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo (277 mg) en tetrahidrofurano (5 mL) se le agregó borohidruro de litio (55 mg) a una temperatura de 0°C. Después de agitarse a una temperatura de 0°C durante 1.5 horas, se agregó a la mezcla borohidruro de litio (22 mg). La totalidad se agitó a una temperatura de 0°C durante 2 horas, a una temperatura de 2.5 horas, y posteriormente a una temperatura de 50°C durante la noche. Se agregó agua a la mezcla y la mezcla se

extractó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO_4), se filtró, y concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: metanol = 100:0 a 95:5, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (37 mg, 15%) en la forma de un sólido amorfo color blanco. MS 505 (MH^+).

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.25 (3H, d, $J = 6.40$ Hz), 1.60-1.78 (1H, m), 1.79-1.94 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.43-3.54 (3H, m), 3.55-3.66 (1H, m), 4.07-4.27 (2H, m), 4.35-4.47 (1H, m), 4.60-4.74 (2H, m), 6.68 (1H, d, $J = 2.07$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 1.88$ Hz), 7.07-7.14 (2H, m), 7.82-7.91 (2H, m), 11.63 (1H, s).

Ejemplo 56

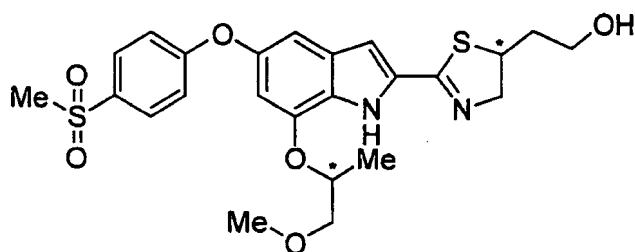
2-(2-{7-(2-Metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)etanol



Una solución de 2-(2-{7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)etanol (40 mg) en etanol (10 mL) se resolvió mediante cromatografía líquida de alto desempeño de preparación (HPLC), utilizando CHIRALPAK AD (50 mm i.d. * 50 mm L, Daicel Chemical Industries, Ltd.) y etanol (100%) como la fase móvil con el rango de flujo de 60 mL/min a una temperatura de 30°C. Las fracciones que contienen enantiómero simple, eluidas en un tiempo de retención de 29 minutos, se recolectaron y concentraron para proporcionar el compuesto del título (10 mg) en la forma de un polvo color blanco. El compuesto se disolvió en metanol y la solución se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (10.7 mg) en la forma de un sólido amorfo incoloro. MS505 (MH^+).

Ejemplo 57

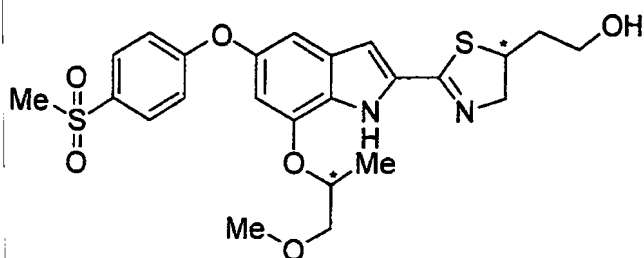
2-(2-{7-(2-Metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)etanol



Una solución de 2-(2-{7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)etanol (40 mg) en etanol (10 mL) se resolvió mediante cromatografía líquida de alto desempeño de preparación (HPLC), utilizando CHIRALPAK AD (50 mm i.d. x 50 mm L, Daicel Chemical Industries, Ltd.) y etanol (100%) como la fase móvil con el rango de flujo de 60 mL/minutos a una temperatura de 30°C. Las fracciones que contienen un enantiómero simple, eluido en un tiempo de retención de 35 minutos, se recolectaron y concentraron para proporcionar el compuesto del título (11 mg) en la forma de un polvo color blanco. El compuesto se disolvió en metanol y la solución se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (10.7 mg) en la forma de un sólido amorfo incoloro. MS505 (MH⁺).

Ejemplo 58

2-(2-{7-(2-Metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)etanol

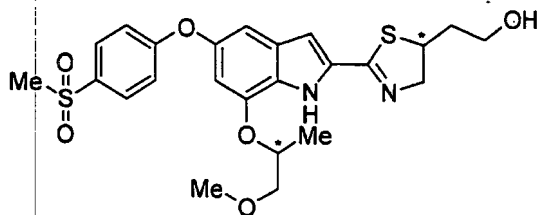


Una solución de 2-(2-{7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)etanol (40 mg) en etanol (10 mL) se resolvió mediante cromatografía líquida de alto desempeño de preparación (HPLC), utilizando CHIRALPAK AD (50 mm i.d. x 50 mm L, Daicel Chemical Industries, Ltd.) y etanol (100%) como la fase móvil con el rango de flujo de 60 mL/minutos a una temperatura de 30°C. Las fracciones que contienen un enantiómero simple, eluidas en un tiempo de retención de 41 minutos, se recolectaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (10 mg) en la forma de un polvo color blanco. El compuesto se disolvió en metanol y la solución se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (10.6 mg) en la forma de un sólido amorfo incoloro. MS505 (MH⁺).

202

Ejemplo 59

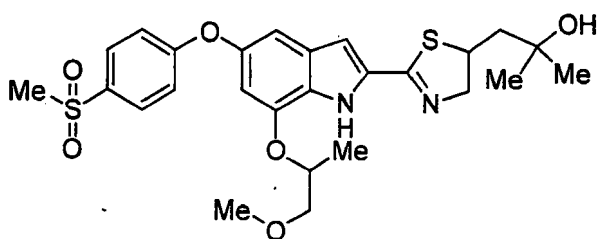
2-(2-{7-(2-Metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)etanol



Una solución de 2-(2-{7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)etanol (40 mg) en etanol (10 mL) se resolvió mediante cromatografía líquida de alto desempeño de preparación (HPLC), utilizando CHIRALPAK AD (50 mm i.d. * 50 mm L, Daicel Chemical Industries, Ltd.) y etanol (100%) como la fase móvil con el rango de flujo de 60 mL/min a una temperatura de 30°C. Las fracciones que contienen un enantiómero simple prácticamente puro, eluidas en un tiempo de retención de 52 minutos, se recolectaron y concentraron para proporcionar el compuesto del título (12 mg) en la forma de un polvo color blanco. El compuesto se disolvió en metanol y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (11.5 mg) en la forma de un sólido amorfo incoloro. MS505 (MH⁺).

Ejemplo 60

1-(2-{7-(2-Metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)-2-metilpropan-2-ol

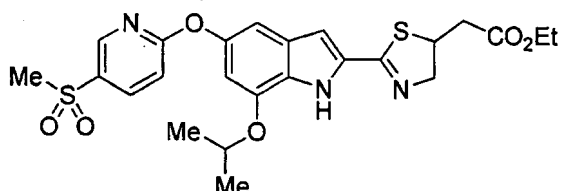


A una solución de (2-{7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo (490 mg) en tetrahidrofurano (20 mL) se le agregó bromuro de metilmagnesio (1M en tetrahidrofurano, 5.4 mL) a una temperatura de 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se agregó a la mezcla bromuro de metilmagnesio (1M en tetrahidrofurano, 5.4 mL). Posteriormente la

totalidad se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó bromuro de metilamonio (1M en tetrahidrofurano, 5.4 mL) a la mezcla nuevamente y la totalidad se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora adicional. Se agregaron a la mezcla agua y ácido hidroclicóric 1M, y la mezcla se extractó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, y concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1:1 a 1:9, proporción de volumen) para proporcionar un aceite color amarillo pálido. El aceite se cristalizó a partir de acetato de etilo-éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 8%) en la forma de cristales incoloros. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetato de etilo-éter dietílico para proporcionar prismas incoloros. MS 533 (MH^+). pf 112 a 113°C.

Ejemplo 61

{2-[7-(1-Metiletoxi)-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acetato de etilo



Una mezcla de 7-(1-metiletoxi)-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-carboxamida (2.0 g), reactivo de Lawesson (2.27 g) y tetrahidrofurano (70 mL) se agitó a una temperatura de 65°C durante 1 hora. La mezcla se concentró in vacuo. Se agregaron tolueno y éter diisopropílico al residuo para proporcionar cristales. Los cristales se recolectaron mediante filtración y se lavaron con tolueno-éter diisopropílico para proporcionar cristales color amarillo. Una mezcla de los cristales, 2-butinoato de etilo (1.44 g), tributilfosfina (1.03 g) y tetrahidrofurano (100 mL) se agitó a una temperatura de 70°C durante 2 horas, y posteriormente se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:4 a 2:1, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (1.18 g, 45%) en la forma de un sólido amorfo color amarillo. MS 518 (MH^+).

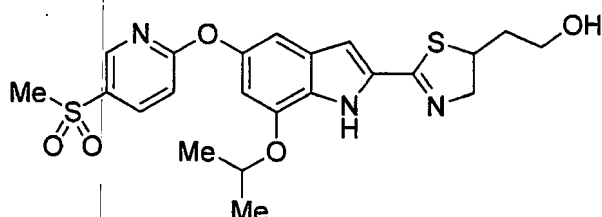
^1H RMN (CDCl_3) δ 1.28 (3H, t, J = 7.19 Hz), 1.39 (6H, d, J = 6.06 Hz), 2.73 (2H, d, J = 6.44 Hz), 3.09 (3H, s), 4.05-4.48 (5H, m), 4.55-4.73 (1H, m), 6.49 (1H, d, J = 1.89 Hz), 6.85 (1H, d, J = 2.27 Hz), 6.97 (1H, d, J = 1.51 Hz), 7.01 (1H, d, J = 9.47 Hz),

2071

8.14 (1H, dd, J = 8.71, 2.65 Hz), 8.73 (1H, d, J = 1.89 Hz), 9.25 (1H, brs).

Ejemplo 62

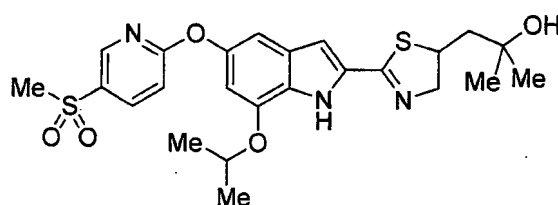
2-{2-[7-(1-Metiletoxi)-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}etanol



A una mezcla de {2-[7-(1-metiletoxi)-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acetato de etilo (500 mg), tetrahydrofurano (20 mL) y metanol (5 mL) se le agregó borohidruro de litio (110 mg) a una temperatura de 0°C. La totalidad se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:2 a 9:1, proporción de volumen) para proporcionar un sólido amorfo color amarillo pálido. El sólido se cristalizó a partir de acetato de etilo-éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (210 mg, 46%) en la forma de cristales amarillo pálido. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetato de etilo-éter dietílico para proporcionar los prismas color amarillo pálido. MS 476 (MH⁺). pf 172 a 173°C.

Ejemplo 63

2-Metil-1-{2-[7-(1-metiletoxi)-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}propan-2-ol

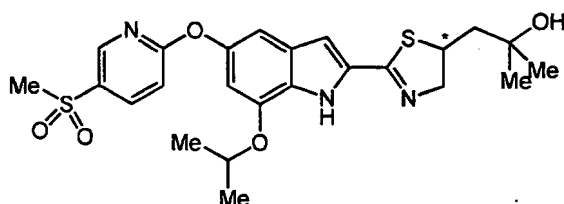


A una solución de {2-[7-(1-metiletoxi)-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-

5-il}acetato de etilo (680 mg) en tetrahidrofurano (30 mL) se le agregó bromuro de metilmagnesio (1M en tetrahidrofurano, 5.2 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se agregó a la mezcla una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 2:1 a 1:9, proporción de volumen) para proporcionar un sólido amorfo color amarillo. El sólido se cristalizó a partir de acetato de etilo-éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (95 mg, 15%) en la forma de cristales color amarillo pálido. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetato de etilo-éter dietílico para proporcionar primas color amarillo pálido. MS 504 (MH⁺). pf 151 a 153°C.

Ejemplo 64

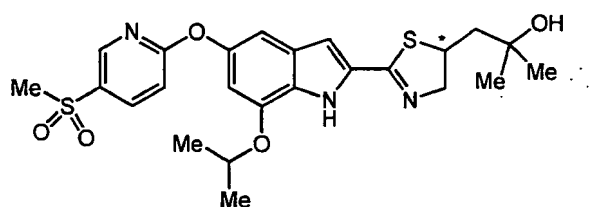
2-Metil-1-{2-[7-(1-metiletoxi)-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}propan-2-ol



Una solución de 2-metil-1-{2-[7-(1-metiletoxi)-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}propan-2-ol (150 mg) en metanol (7.5 mL) se resolvió mediante cromatografía de fluido supercrítico de preparación (SFC), utilizando CHIRALPAK IA (2 cm i.d. x 25 cm, Daicel Chemical Industries, Ltd.) y dióxido de carbono/etanol/acetonitrilo supercrítico (620/304/76) como la fase móvil con un rango de flujo de 50 mL/minutos y una temperatura de 10 MPa y 35°C. Las fracciones que contienen el enantiómero simple, eluido en un tiempo de retención de 5.0 minutos, se recolectaron y concentraron para proporcionar el compuesto del título (54 mg) en la forma de cristales blancos. La recrystalización a partir de acetonitrilo produjo cristales incoloros (45 mg). MS 504 (MH⁺). pf 145 a 146°C.

Ejemplo 65

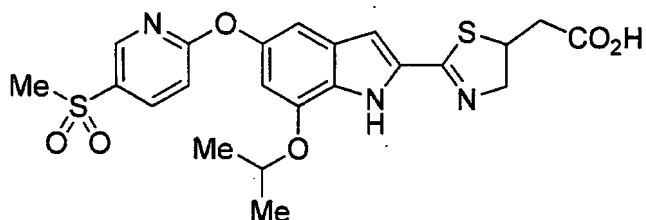
2-Metil-1-{2-[7-(1-metiletoxi)-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}propan-2-ol



Una solución de 2-metil-1-{2-[7-(1-metiletoxi)-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}propan-2-ol (150 mg) en metanol (7.5 mL) se resolvió mediante cromatografía de fluido supercrítico de preparación (SFC), utilizando CHIRALPAK IA (2 cm i.d. * 25 cm, Daicel Chemical Industries, Ltd.) y dióxido de carbono/etanol/acetonitrilo supercrítico (620/304/76) como la fase móvil con el rango de flujo de 50 mL/minutos en 10 MPa a una temperatura de 35°C. Las fracciones que contienen un enantiómero simple, eluido en un tiempo de retención de 5.8 minutos, se recolectaron y concentraron para proporcionar el compuesto del título (60 mg) en la forma de cristales blancos. Recristalización a partir de acetonitrilo produjo cristales incoloros (50 mg). MS 504 (MH⁺). pf 145 a 146°C.

Ejemplo 66

Acido {2-[7-(1-metiletoxi)-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acético



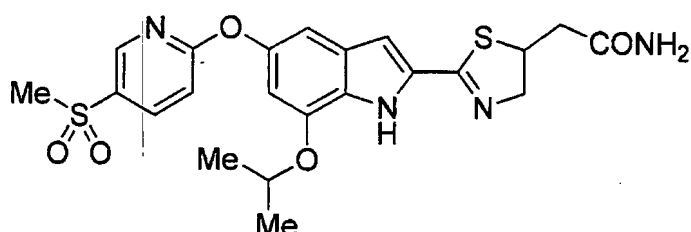
Una mezcla de 2-[7-(1-metiletoxi)-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acetato de etilo (980 mg), tetrahydrofurano (10 mL), etanol (10 mL) y una solución de hidróxido de sodio acuosa 1M (10 mL) se agitó a una temperatura de 50°C durante 3 horas. Se agregaron agua y ácido hidroclicórico 1M (10 mL) a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y concentró in vacuo. Los cristales residuales se lavaron con acetato de etilo y hexano para proporcionar el compuesto del título (830 mg, 89%) en la forma de cristales color café. MS 490 (MH⁺).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1.32 (6H, d, J = 6.06 Hz), 2.53-2.66 (1H, m), 2.75-2.86 (1H, m), 3.27 (3H, s), 4.19-4.33 (2H, m), 4.34-4.50 (1H, m), 4.68 (1H, dt, J = 11.83, 6.01 Hz), 6.65 (1H, d, J =

1.89 Hz), 6.83 (1H, d, J = 1.89 Hz), 6.97 (1H, d, J = 1.89 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.71 Hz), 8.27 (1H, dd, J = 8.71, 2.65 Hz), 8.64 (1H, d, J = 2.27 Hz), 11.63 (1H, d, J = 1.51 Hz), 12.49 (1H, brs).

Ejemplo 67

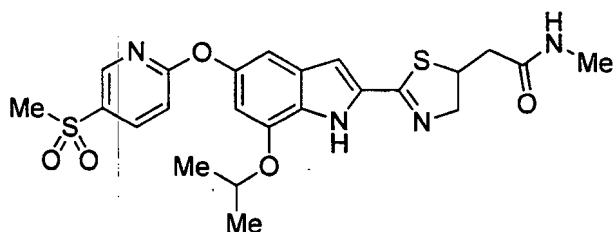
2-{2-[7-(1-Metiletoxi)-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acetamida



Una mezcla de ácido {2-[7-(1-metiletoxi)-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acético (230 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (140 mg), 1-hidroxibenzotriazol (100 mg) y N,N-dimetilformamida (5 mL) se agitó a una temperatura de 50°C durante 30 minutos, y posteriormente se enfrió a una temperatura de 0°C. A la mezcla se le agregó una solución de hidróxido de amonio acuosa (10%, 1 ml). La totalidad se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se agregó agua al residuo y lo resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: metanol = 100:0 a 90:10, proporción de volumen) para proporcionar cristales color amarillo pálido. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetona-hexano para proporcionar el compuesto del título (90 mg, 39%) en la forma de prismas color amarillo pálido. MS 489 (MH⁺). pf 212 a 213°C.

Ejemplo 68

N-Metil-2-{2-[7-(1-metiletoxi)-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acetamida



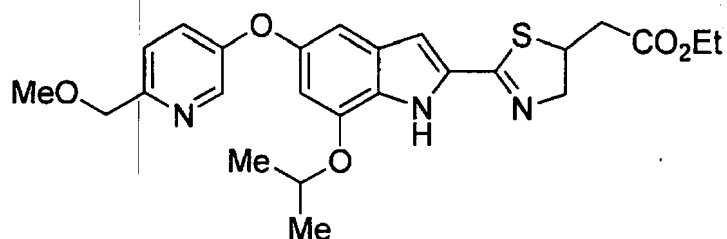
22

Zg

Una mezcla de ácido {2-[7-(1-metiletoxi)-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acético (200 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (120 mg), 1-hidroxibenzotriazol (80 mg), clorhidrato de metilamina (60 mg), trietilamina (70 mg) y N,N-dimetilformamida (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se agregó agua a la mezcla y lo resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: metanol = 100:0 a 95:5, proporción de volumen) para proporcionar cristales incoloros. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 57%) en la forma de prismas incoloros. MS 503 (MH⁺). pf 190 a 192°C.

Ejemplo 69

{2-[5-{[6-(Metoximetil)piridin-3-il]oxi}-7-(1-metiletoxi)-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acetato de etilo



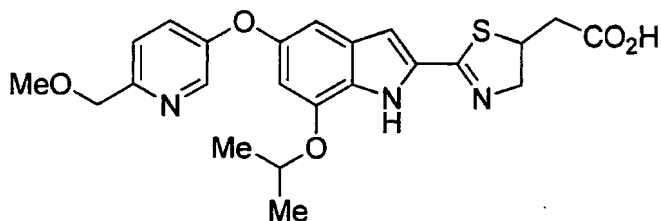
Una mezcla de 5-{[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi}-7-(1-metiletoxi)-1H-indol-2-carboxamida (1.0 g), reactivo de Lawesson (1.25 g) y tetrahidrofurano (100 mL) se agitó a una temperatura de 70°C durante 2 horas. La mezcla se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:9 a 1:1) para proporcionar un sólido amorfo color amarillo. Se sometió a reflujo durante 15 horas una mezcla del 2-butinoato de etilo sólido (0.78 g), tributilfosfina (565 mg) y tetrahidrofurano (50 mL), y posteriormente se agregaron a la mezcla 2-butinoato de etilo (0.78 g) y tributilfosfina (565 mg). La totalidad se sometió a reflujo durante 30 minutos adicionales, y posteriormente se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice básico (acetato de etilo: hexano = 1:9 a 1:1, proporción de volumen) y posteriormente mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: hexano

= 1:9 a 2:1) para proporcionar el compuesto del título (0.68 g, 50%) en la forma de un aceite color amarillo. MS 484 (MH⁺).

¹H RMN (CDCl₃) δ 1.25-1.32 (3H, m), 1.37 (6H, d, J = 6.06 Hz), 2.72 (2H, d, J = 6.44 Hz), 3.47 (3H, s), 4.04-4.48 (5H, m), 4.55 (2H, s), 4.56-4.69 (1H, m), 6.47 (1H, d, J = 1.89 Hz), 6.81 (2H, dd, J = 7.00, 2.08 Hz), 7.16-7.28 (1H, m), 7.29-7.37 (1H, m), 8.36 (1H, d, J = 2.65 Hz), 9.20 (1H, brs).

Ejemplo 70

Acido {2-[5-{[6-(Metoximetil)piridin-3-il]oxi}-7-(1-metiletoxi)-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acético

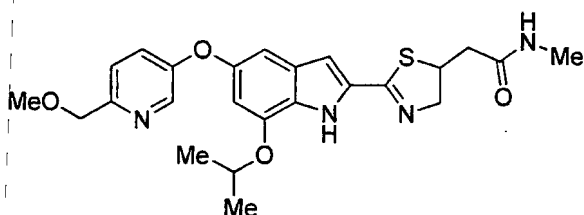


Una mezcla de {2-[5-{[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi}-7-(1-metiletoxi)-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acetato de etilo (680 mg), tetrahidrofurano (5 mL), etanol (5 mL) y una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (5 mL) se agitó a una temperatura de 50°C durante 30 minutos, y posteriormente se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó a la mezcla agua y ácido hidroclicórico 1M (5 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y concentró in vacuo para proporcionar el compuesto del título (600 mg, 94%) en la forma de un sólido amorfo color amarillo. MS 456 (MH⁺).

¹H RMN (CDCl₃) δ 1.39 (6H, d, J = 5.68 Hz), 2.70-2.84 (2H, m), 3.47 (3H, s), 4.25-4.47 (3H, m), 4.57 (2H, s), 4.58-4.68 (1H, m), 6.48 (1H, d, J = 1.89 Hz), 6.80-6.88 (2H, m), 7.27-7.40 (2H, m), 8.33 (1H, d, J = 2.27 Hz), 9.70 (1H, brs).

Ejemplo 71

2-{2-[5-{[6-(Metoximetil)piridin-3-il]oxi}-7-(1-metiletoxi)-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}-N-metilacetamida

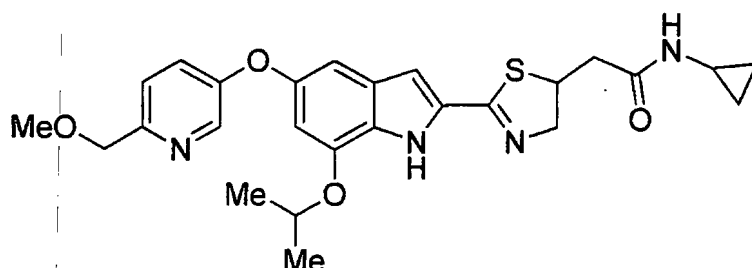


Una mezcla de ácido {2-[5-{[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi}-7-(1-metiletoxi)-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acético (300 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (190 mg), 1-hidroxibenzotriazol (130 mg), clorhidrato de metilamina (90 mg), trietilamina (150 mg) y N,N-dimetilformamida (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. Se agregó agua a la mezcla y lo resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, y concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: metanol = 100:0 a 95:5, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (210 mg, 68%) en la forma de un sólido amorfo color amarillo. MS 469 (MH^+).

^1H RMN (CDCl_3) δ 1.37 (6H, d, J = 6.06 Hz), 2.39-2.68 (2H, m), 2.84 (3H, d, J = 4.92 Hz), 3.47 (3H, s), 4.23-4.47 (3H, m), 4.55 (2H, s), 4.57-4.71 (1H, m), 5.39-5.58 (1H, m), 6.47 (1H, d, J = 1.89 Hz), 6.81 (2H, dd, J = 6.63, 2.08 Hz), 7.22-7.29 (1H, m), 7.29-7.37 (1H, m), 8.35 (1H, d, J = 2.65 Hz), 9.16 (1H, brs).

Ejemplo 72

N-Ciclopropil-2-{2-[5-{[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi}-7-(1-metiletoxi)-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acetamida



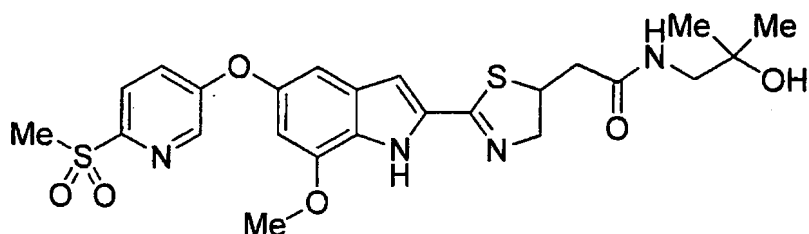
Una mezcla de ácido {2-[5-{[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi}-7-(1-metiletoxi)-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acético (300 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (190 mg), 1-hidroxibenzotriazol (130 mg), ciclopropilamina (75 mg) y N,N-dimetilformamida (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se agregó agua a la mezcla y lo resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, y concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: metanol = 100:0 a 95:5, proporción de volumen) para proporcionar cristales color amarillo. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetato de

225
211

etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (170 mg, 52%) en la forma de prismas color amarillo pálido. MS 495 (MH⁺). pf 100 a 101°C.

Ejemplo 73

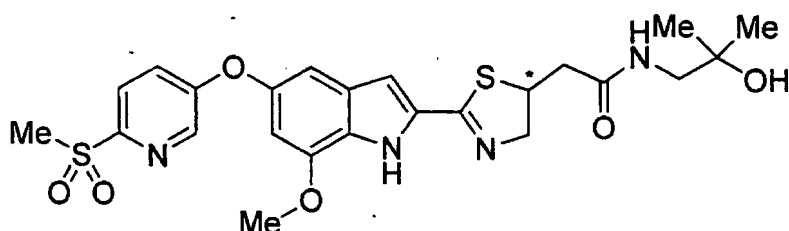
N-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-2-[2-(7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetamida



Una mezcla de ácido [2-(7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (200 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (120 mg), 1-hidroxibenzotriazol (90 mg) y N,N-dimetilformamida (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó a la mezcla una solución de 1-amino-2-metilpropan-2-ol (77 mg) en N,N-dimetilformamida (1 mL). La totalidad se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se agregó agua a la mezcla y lo resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: metanol = 100:0 a 95:5, proporción de volumen) para proporcionar cristales incoloros. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetona-hexano para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 65%) en la forma de prismas incoloros. MS 533 (MH⁺). pf 200 a 201°C.

Ejemplo 74

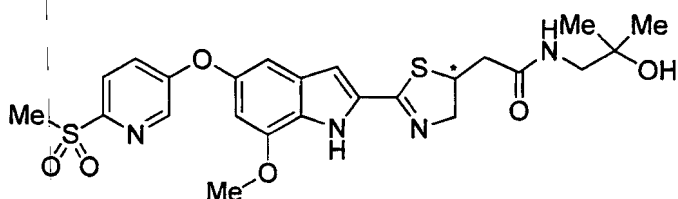
N-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-2-[2-(7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetamida



Una solución de N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-[2-(7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetamida (420 mg) en metanol (182 mL) se resolvió mediante cromatografía de fluido supercrítico de preparación (SFC), utilizando CHIRALCEL OJ-H (2 cm i.d. * 25 cm, Daicel Chemical Industries, Ltd.) y CO₂/metanol supercrítico (65/35) como la fase móvil con el rango de flujo de 50 mL/minutos en 10 MPa y a una temperatura de 35°C. Las fracciones que contienen un enantiómero simple, eluidos en un tiempo de retención de 8.8 minutos, se recolectaron y concentraron para proporcionar el compuesto del título (210 mg) en la forma de cristales blancos. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetona-hexano para proporcionar el compuesto del título (165 mg) en la forma de prismas incoloros. MS 533 (MH⁺). pf 173 a 174°C.

Ejemplo 75

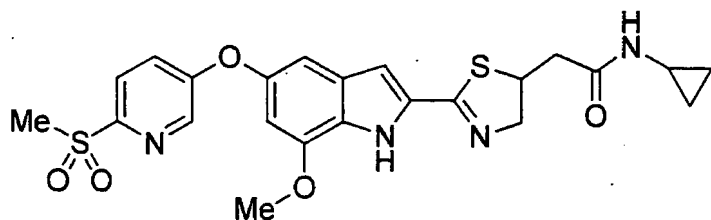
N-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-2-[2-(7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetamida



Una solución de N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-[2-(7-metoxi-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetamida (420 mg) en metanol (182 mL) se resolvió mediante cromatografía de fluido supercrítico de preparación (SFC), utilizando CHIRALCEL OJ-H (LA001) (2 cm i.d. x 25 cm, Daicel Chemical Industries, Ltd.) y CO₂/metanol supercrítico (65/35) como la fase móvil con el rango de flujo de 50 mL/minutos en 10 MPa y a una temperatura de 35°C. Las fracciones que contienen un enantiómero simple, eluidas a un tiempo de retención de 10.4 minutos, se recolectaron y concentraron para proporcionar el compuesto del título (203 mg) en la forma de cristales blancos. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetona-hexano para proporcionar el compuesto del título (157 mg) en la forma de prismas incoloros. MS 533 (MH⁺). pf 173 a 174°C.

Ejemplo 76

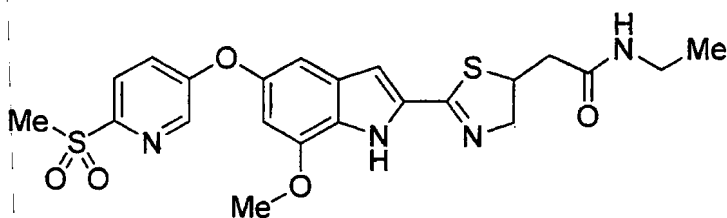
N-Ciclopropil-2-[2-(7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetamida



Una mezcla de ácido [2-(7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (200 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (120 mg), 1-hidroxibenzotriazol (90 mg) y N,N-dimetilformamida (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y posteriormente se agregó a la mezcla ciclopropilamina (50 mg). La totalidad se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se agregó agua a la mezcla y lo resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, y concentró in vacuo. Los cristales residuales se lavaron con acetato de etilo-hexano y se recolectaron mediante filtración para proporcionar cristales color amarillo pálido. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetona-metanol para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 68%) en la forma de prismas incoloros. MS 501 (MH^+). pf 248 a 249°C.

Ejemplo 77

N-Etil-2-[2-(7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetamida

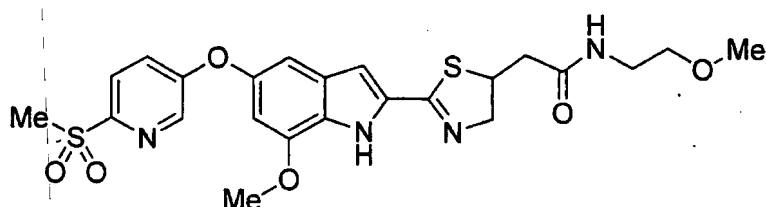


Una mezcla de ácido [2-(7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (200 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (120 mg), 1-hidroxibenzotriazol (90 mg) y N,N-dimetilformamida (3 mL)

se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y posteriormente se agregó a la mezcla etilamina (solución 2M en tetrahidrofurano, 0.43 mL). La totalidad se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se agregó agua a la mezcla y lo resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, y concentró in vacuo. Los cristales residuales se lavaron con acetato de etilo-hexano y se recolectaron mediante filtración para proporcionar cristales color amarillo pálido. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetona-metanol para proporcionar el compuesto del título (130 mg, 62%) en la forma de prismas incoloros. MS 489 (MH^+). pf 236 a 237°C.

Ejemplo 78

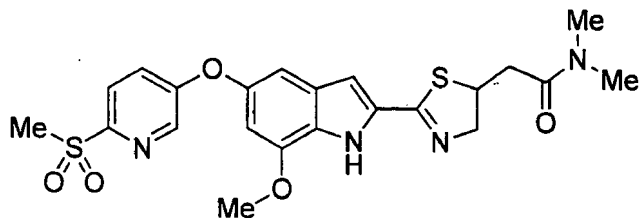
N-(2-Metoxietil)-2-[2-(7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetamida



Una mezcla de ácido [2-(7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (300 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (190 mg), 1-hidroxibenzotriazol (130 mg), 2-metoxietilamina (100 mg) y N,N-dimetilformamida (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se agregó agua a la mezcla y lo resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, y concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: metanol = 100:0 a 95:5, proporción de volumen) para proporcionar cristales color amarillo pálido. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetona-metanol para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 59%) en la forma de prismas color amarillo pálido. MS 519 (MH^+). pf 175 a 176°C.

Ejemplo 79

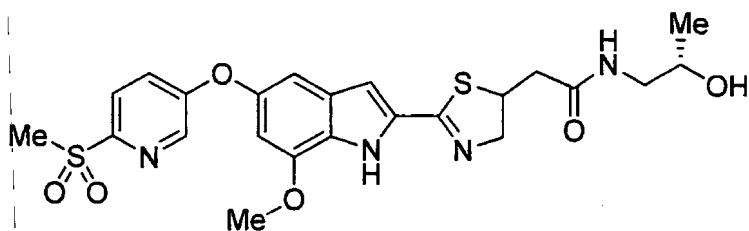
2-[2-(7-Metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N,N-dimetilacetamida



Una mezcla de ácido [2-(7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (500 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (330 mg), 1-hidroxibenzotriazol (230 mg), dimetilamina (solución 2M en tetrahidrofurano, 1.1 ml) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se agregó agua a la mezcla y lo resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, y concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: metanol = 100:0 a 95:5, proporción de volumen) para proporcionar cristales color amarillo pálido. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetona-metanol para proporcionar el compuesto del título (370 mg, 69%) en la forma de prismas color amarillo pálido. MS 489 (MH^+). pf 206 a 207°C.

Ejemplo 80

N-[(2S)-2-Hidroxipropil]-2-[2-(7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetamida

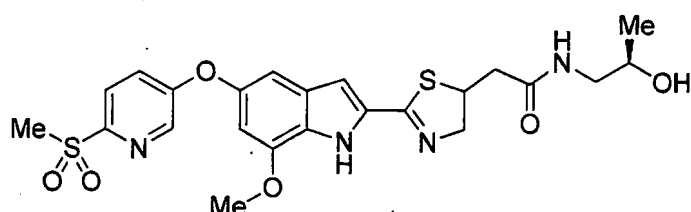


Una mezcla de ácido [2-(7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (300 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (190 mg), 1-hidroxibenzotriazol (130 mg), (2S)-1-aminopropan-2-ol (100 mg) y N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas. Se agregó agua a la mezcla y lo

resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, y concentró in vacuo. El residuo se lavó con acetato de etilo-éter dietílico para proporcionar cristales color amarillo pálido. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetona-metanol para proporcionar el compuesto del título (230 mg, 68%) en la forma de prismas incoloros. MS 519 (MH^+). pf 185 a 186°C.

Ejemplo 81

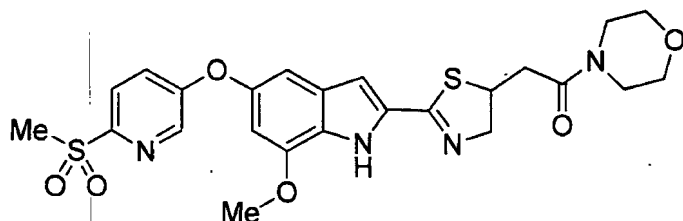
N-[(2R)-2-Hidroxiopropil]-2-[2-(7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetamida



Una mezcla de ácido [2-(7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (300 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (190 mg), 1-hidroxibenzotriazol (130 mg), (2R)-1-aminopropan-2-ol (100 mg) y N,N-dimetilformamida (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se agregó agua a la mezcla y lo resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, y concentró in vacuo. El residuo se lavó con acetato de etilo-éter dietílico para proporcionar cristales color amarillo pálido. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetona-metanol para proporcionar el compuesto del título (220 mg, 65%) en la forma de prismas incoloros. MS 519 (MH^+). pf 185 a 186°C.

Ejemplo 82

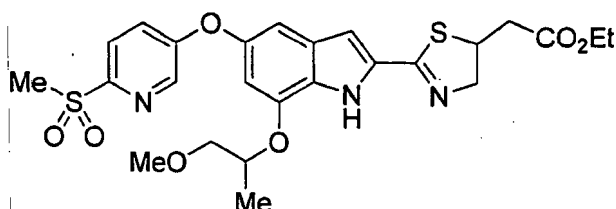
7-Metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-2-{5-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il}-1H-indol



Una mezcla de ácido [2-(7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (500 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (330 mg), 1-hidroxibenzotriazol (230 mg), morfolina (190 mg) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se agregó agua a la mezcla y lo resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, y concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: metanol = 100:0 a 95:5, proporción de volumen) para proporcionar cristales color amarillo pálido. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetona-hexano y posteriormente se recrystalizaron a partir de acetona-metanol para proporcionar el compuesto del título (250 mg, 43%) en la forma de prismas incoloros. MS 531 (MH^+). pf 148 a 149°C.

Ejemplo 83

{2-[7-(2-Metoxi-1-metiletoxi)-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acetato de etilo



Una mezcla de 7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxamida (1.28 g), reactivo de Lawesson (1.38 g) y tetrahidrofurano (100 mL) se agitó a una temperatura de 70°C durante 2 horas. La mezcla se concentró in vacuo. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la solución se pasó a través de una columna corta de gel de sílice básica (acetato de etilo). La solución de acetato de etilo se concentró in vacuo. Una mezcla del residuo, 2-butinoato de etilo (0.87 g), tributilfosfina (0.63 g) y tetrahidrofurano (50 mL) se agitó a una temperatura de 70°C durante 30 minutos bajo una atmósfera de argón, y posteriormente se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:2 a 3:1, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (1.26 g, 74%) en la forma de un sólido amorfo color café. MS 548 (MH^+).

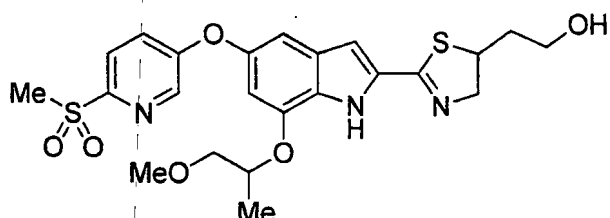
^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.20 (3H, d, $J = 7.20$ Hz), 1.25 (3H, d, $J = 6.44$ Hz), 2.59-2.73 (1H, m), 2.80-2.97 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.43-3.68 (2H, m), 4.10 (2H, q, $J = 6.94$ Hz), 4.19-

218

4.48 (3H, m), 4.62-4.78 (1H, m), 6.77 (1H, d, $J = 1.89$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 1.89$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 1.51$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 8.90, 2.84$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 8.71$ Hz), 8.53 (1H, d, $J = 2.65$ Hz), 11.71 (1H, s).

Ejemplo 84

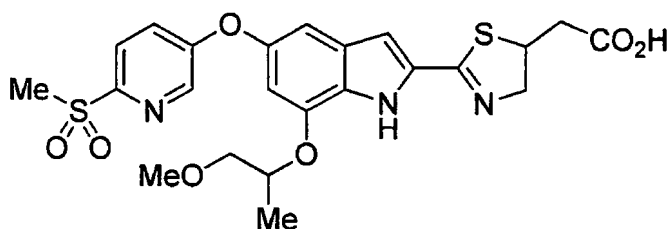
2-{2-[7-(2-Metoxi-1-metiletoxi)-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}etanol



A una mezcla de {2-[7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acetato de etilo (660 mg), tetrahydrofurano (30 mL) y metanol (5 mL) se le agregó borohidruro de litio (130 mg) a una temperatura de 0°C. La totalidad se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se agregó agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, y concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:1 a 1:0, proporción de volumen) para proporcionar cristales color amarillo pálido. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (380 mg, 62%) en la forma de prismas color amarillo pálido. MS 506 (MH^+). pf 138 a 139°C.

Ejemplo 85

Acido {2-[7-(2-Metoxi-1-metiletoxi)-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acético



Una mezcla de {2-[7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acetato de etilo (580 mg), tetrahydrofurano (30 mL), etanol (3 mL) y se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se

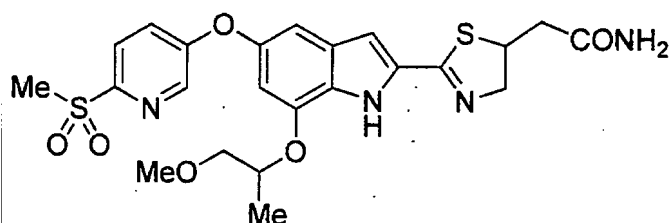
219

agregaron a la mezcla agua y ácido hidroclicórico 1M (3 mL) y la mezcla se extrató con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y concentró in vacuo para proporcionar el compuesto del título (510 mg, 93%) en la forma de un sólido amorfo color café. MS 520 (MH⁺).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1.25 (3H, d, J = 6.44 Hz), 2.53-2.88 (2H, m), 3.24 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.45-3.68 (2H, m), 4.17-4.50 (3H, m), 4.62-4.78 (1H, m), 6.77 (1H, d, J = 1.89 Hz), 6.85 (1H, d, J = 2.27 Hz), 7.02 (1H, d, J = 1.89 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.71, 2.65 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.71 Hz), 8.53 (1H, d, J = 2.65 Hz), 11.72 (1H, d, J = 1.51 Hz), 12.42 (1H, brs).

Ejemplo 86

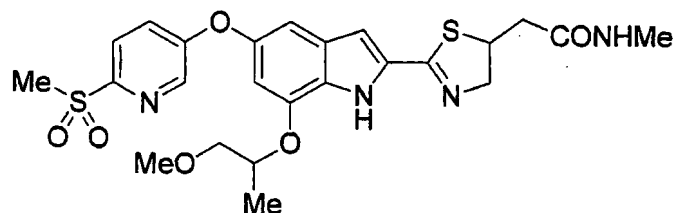
2-{2-[7-(2-Metoxi-1-metiletoxi)-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acetamida



Una mezcla de ácido {2-[7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acético (250 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (140 mg), 1-hidroxibenzotriazol (100 mg) y N,N-dimetilformamida (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla se le agregó una solución de hidróxido de amonio (25%, 1 mL). La totalidad se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se agregó agua a la mezcla y lo resultante se extrató con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: metanol = 100:0 a 95:5, proporción de volumen) para proporcionar cristales color amarillo pálido. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 60%) en la forma de prismas color amarillo pálido. MS 519 (MH⁺). pf 131 a 132°C.

Ejemplo 87

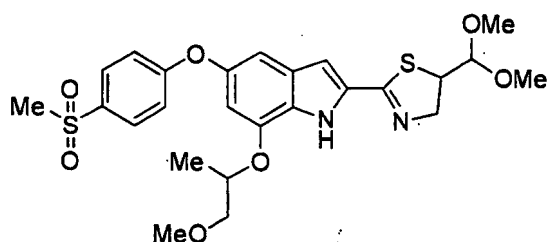
2-{2-[7-(2-Metoxi-1-metiletoxi)-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}-N-metilacetamida



Una mezcla de ácido {2-[7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acético (250 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (140 mg), 1-hidroxibenzotriazol (100 mg), clorhidrato de metilamina (100 mg), trietilamina (120 mg) y N,N-dimetilformamida (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se agregó agua a la mezcla y lo resultante se extraxó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: metanol = 100:0 a 95:5, proporción de volumen) para proporcionar cristales color amarillo pálido. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (160 mg, 62%) en la forma de prismas color amarillo pálido. MS 533 (MH⁺). pf 107 a 109°C.

Ejemplo 88

2-[5-(Dimetoximetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]-7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol

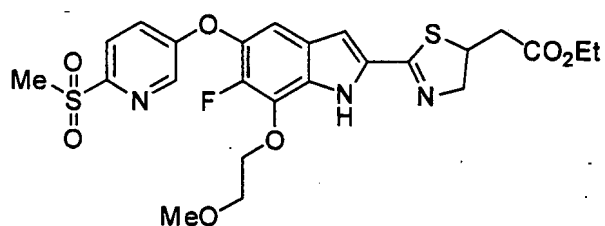


A una solución enfriada con hielo y agitada de óxido de trifetilfosfina (0.43 g) en acetonitrilo (8 mL) se le agregó anhídrido trifluorometansulfónico (0.13 mL), y la mezcla se agitó a una temperatura de 4°C durante 30 minutos, seguido de la adición de una solución de N-[2-(bencilsulfanil)-3,3-dimetoxipropil]-7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida (0.25 g) y tioanisol (0.093 mL) en acetonitrilo (5 mL). Después de agitar a una temperatura de 4°C durante 30 minutos, la mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y concentró. El precipitado resultante se eliminó mediante filtración y se lavó con acetato de etilo-hexano. El filtrado combinado y los

lavados se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice básico (acetato de etilo: hexano = 25:75 a 35:65, proporción de volumen) y posteriormente cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 25:75 a 80:20) para proporcionar un aceite incoloro, el cual se cristalizó a partir de éter dietílico-hexano para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 10%) en la forma de cristales incoloros. MS 535 (MH⁺). pf 109 a 112°C.

Ejemplo 89

{2-[6-Fluoro-7-(2-metoxietoxi)-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acetato de etilo

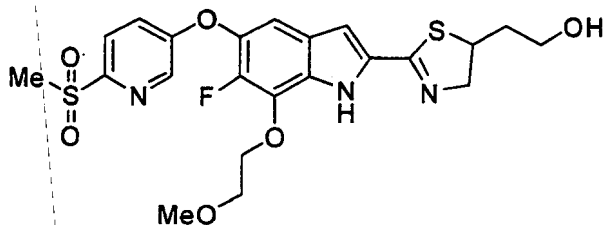


A una solución agitada de 6-fluoro-7-(2-metoxietoxi)-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-carbotioamida (0.58 g), 2-butinoato de etilo (0.31 mL), tetrahidrofurano (10 mL) y tolueno (15 mL) se le agregó tributilfosfina (0.40 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. Después de agitar a una temperatura de 40°C durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentró para proporcionar un aceite color café claro, el cual se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 35:65 a 100:0, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (525 mg, 72%) en la forma de un aceite color amarillo pálido. MS 552 (MH⁺).

¹H RMN (CDCl₃) δ 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.72 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.20 (3H, s), 3.59 (3H, s), 3.76-3.82 (2H, m), 4.18 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.24-4.48 (5H, m), 6.83 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.17 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 2.7, 8.7 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.45 (1H, d, J = 2.7 Hz), 10.69 (1H, brs).

Ejemplo 90

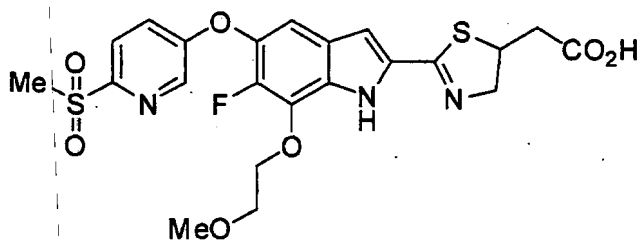
2-{2-[6-Fluoro-7-(2-metoxietoxi)-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}etanol



A una solución enfriada con hielo y agitada de {2-[6-fluoro-7-(2-metoxietoxi)-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acetato de etilo (200 mg) en tetrahidrofurano (8 mL)-metanol (6 mL) se le agregó borohidruro de litio (40 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas, seguido de la adición de borohidruro de litio (40 mg). Después de que la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se agregó en forma adicional a esto borohidruro de litio (40 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y una solución de ácido cítrico acuoso. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 60:40 a 100:0, proporción de volumen) para proporcionar cristales incoloros, los cuales se recrystalizaron a partir de tetrahidrofuran-acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (76 mg, 41%) en la forma de cristales incoloros. MS 510 (MH^+). pf 160 a 161°C.

Ejemplo 91

Acido {2-[6-fluoro-7-(2-metoxietoxi)-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acético



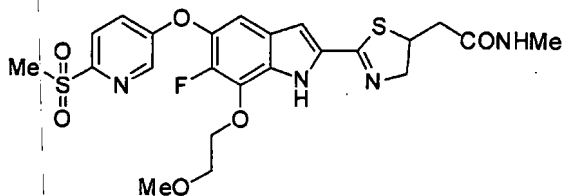
A una mezcla de {2-[6-fluoro-7-(2-metoxietoxi)-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acetato de etilo (0.30 g), tetrahidrofurano (12 mL) y metanol (12 mL) se le agregó una solución de hidróxido de potasio (85%, 0.18 g) en agua (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y posteriormente se dividió entre acetato de etilo y una solución de ácido cítrico acuoso. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, y concentró para proporcionar un aceite color amarillo claro el cual se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (267 mg, 94%) en la forma de cristales color amarillo pálido. MS 524 (MH^+).

^1H RMN (CDCl_3) δ 2.80 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.21 (3H, s), 3.57 (3H, s), 3.78-3.84 (2H, m), 4.30-4.50 (5H, m), 6.85 (1H, d, J

= 1.8 Hz), 7.17 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 2.7, 8.7 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.7 Hz), 10.77 (1H, brs).

Ejemplo 92

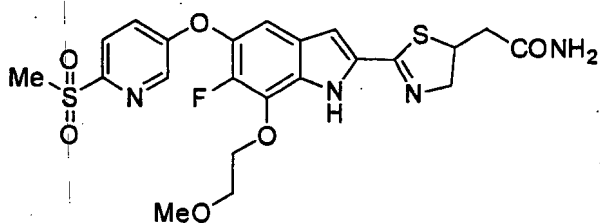
2-{2-[6-Fluoro-7-(2-metoxietoxi)-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}-N-metilacetamida



A una mezcla enfriada con hielo y agitada de clorhidrato de metilamina (35 mg) y trietilamina (0.072 mL) en N,N-dimetilformamida (7 mL) se le agregaron ácido {2-[6-fluoro-7-(2-metoxietoxi)-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acético (135 mg), 1-hidroxibenzotriazol (70 mg) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (100 mg). Después de agitar a una temperatura de 4°C a temperatura ambiente durante 15 horas, la mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso y salmuera, se secó (MgSO₄) se filtró, y concentró para proporcionar cristales incoloros, los cuales se recrystalizaron a partir de tetrahidrofuran-acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (109 mg, 79%) en la forma de cristales incoloros. MS 537 (MH⁺). pf 151 a 152°C.

Ejemplo 93

2-{2-[6-Fluoro-7-(2-metoxietoxi)-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acetamida



A una mezcla enfriada con hielo y agitada de ácido {2-[6-fluoro-7-(2-metoxietoxi)-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acético (135 mg) en N,N-dimetilformamida (7 mL) se le agregaron 1-hidroxibenzotriazol (70 mg) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (100 mg). Después de agitar a una temperatura de 4°C a

temperatura ambiente durante 15 horas, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se agregó a esto una solución de amonía acuosa al 10% (1.0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, y concentró para proporcionar cristales color amarillo claro, los cuales se recrystalizaron a partir de tetrahidrofuran-acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (84 mg) en la forma de cristales color amarillo pálido. MS 523 (MH^+). pf 143 a 144°C.

Ejemplo 94

[2-(7-Etoxi-5-{{6-(metilsulfonil)piridin-3-il}oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo

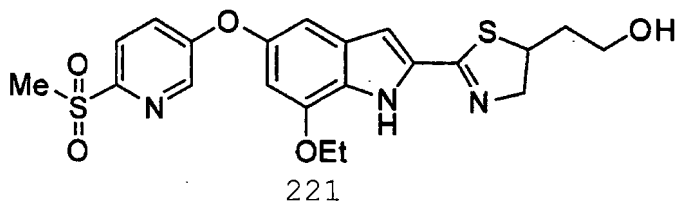


A una solución agitada de 7-etoxi-5-{{6-(metilsulfonil)piridin-3-il}oxi}-1H-indol-2-carbotioamida (0.41 g), 2-butinoato de etilo (0.25 mL), tetrahidrofurano (10 mL) y tolueno (15 mL) se le agregó tributilfosfina (0.31 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. Después de agitar a una temperatura de 40°C durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentró para proporcionar un aceite color café claro, el cual se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 30:70 a 50:50, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (350 mg, 66%) en la forma de un aceite color amarillo claro. MS 504 (MH^+).

^1H RMN (CDCl_3) δ 1.28 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.47 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.70-2.80 (2H, m), 3.20 (3H, s), 4.08-4.48 (7H, m), 6.42 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 2.7, 8.7$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.44 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 9.36 (1H, brs).

Ejemplo 95

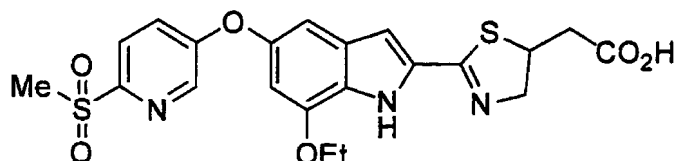
2-[2-(7-Etoxi-5-{{6-(metilsulfonil)piridin-3-il}oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]etanol



A una solución enfriada con hielo y se agitada de [2-(7-etoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo (110 mg) en tetrahidrofurano (8 mL)-metanol (2 mL) se le agregó borohidruro de litio (25 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, seguido de la adición de borohidruro de litio (25 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y una solución de ácido cítrico acuoso. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 50:50 a 100:0, proporción de volumen) para proporcionar un aceite incoloro, el cual se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (54 mg, 54%) en la forma de cristales incoloros. MS 462 (MH^+). pf 147 a 148°C.

Ejemplo 96

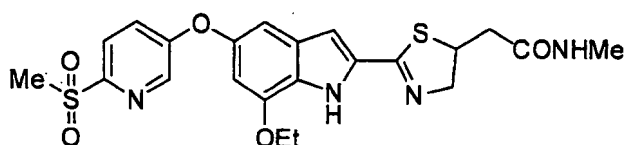
Acido [2-(7-etoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético



A una mezcla de [2-(7-etoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo (0.22 g), tetrahidrofurano (10 mL) y metanol (10 mL) se le agregó una solución de hidróxido de potasio (85%, 0.10 g) en agua (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y posteriormente se dividió entre acetato de etilo y una solución de ácido cítrico acuoso. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, y concentró para proporcionar un sólido amorfo color amarillo claro, el cual se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (186 mg, 90%) en la forma de cristales color amarillo claro. MS 476 (MH^+). pf 208 a 210°C.

Ejemplo 97

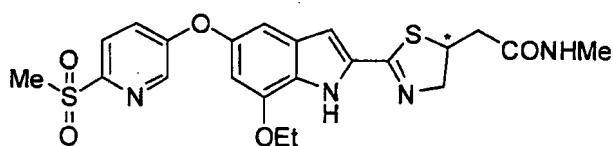
2-[2-(7-Etoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N-metilacetamida



A una mezcla enfriada con hielo y agitada de clorhidrato de metilamina (26 mg) y trietilamina (0.053 mL) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se le agregaron ácido [2-(7-etoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (90 mg), 1-hidroxibenzotriazol (52 mg) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (73 mg). Después de agitar a una temperatura de 4°C a temperatura ambiente durante 15 horas, la mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y concentró para proporcionar un sólido amorfo color amarillo pálido, el cual se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (91 mg, 99%) en la forma de cristales color amarillo pálido. MS 489 (MH⁺). pf 233 a 235°C.

Ejemplo 98

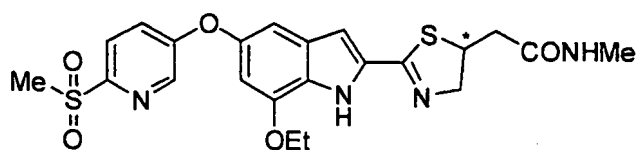
2-[2-(7-Etoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N-metilacetamida



Una solución de 2-[2-(7-etoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N-metilacetamida (360 mg) en metanol-acetonitrilo (500:500, 360 mL) se resolvió mediante cromatografía de fluido supercrítico de preparación (SFC), utilizando CHIRALPAK AS-H (2 cm i.d. * 25 cm, Daicel Chemical Industries, Ltd.) y CO₂/metanol/acetonitrilo supercrítico (70/15/15) como la fase móvil con el rango de flujo de 50 mL/minutos en 10 MPa y a una temperatura de 30°C. Las fracciones que contienen un enantiómero simple, eluidas en un tiempo de retención de 7.4 minutos se recolectaron y concentraron para proporcionar el compuesto del título (155 mg). La recristalización a partir de acetato de etilo-hexano produjo el compuesto del título (140 mg) en la forma de cristales color blanco. MS 501 (MH⁺). pf 224 a 225°C.

Ejemplo 99

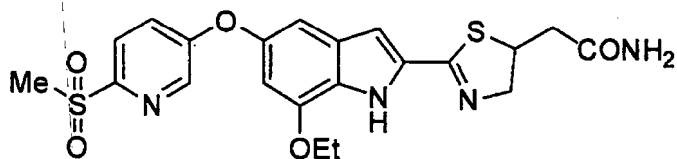
2-[2-(7-Etoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N-metilacetamida



Una solución de 2-[2-(7-etoxi-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N-metilacetamida (360 mg) en metanol-acetonitrilo (500:500, 360 mL) se resolvió mediante cromatografía de fluido supercrítico de preparación (SFC), utilizando CHIRALPAK AS-H (2 cm i.d. x 25 cm, Daicel Chemical Industries, Ltd.) y CO₂/metanol/acetonitrilo supercrítico (70/15/15) como la fase móvil con el rango de flujo de 50 mL/minutos en 10 MPa a una temperatura de 30°C. Las fracciones que contienen un enantiómero simple, eluidas en un tiempo de retención de 9.0 minutos, se recolectaron y concentraron para proporcionar el compuesto del título (150 mg). La recrystalización a partir de acetato de etilo-hexano produjo el compuesto del título (137 mg) en la forma de cristales color blanco. MS 501 (MH⁺). pf 225 a 226°C.

Ejemplo 100

2-[2-(7-Etoxi-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetamida

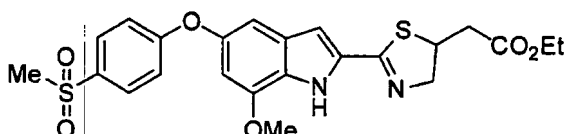


A una mezcla enfriada con hielo y agitada de ácido [2-(7-etoxi-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (95 mg) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se le agregaron sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (61 mg) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (77 mg). Después de agitar a una temperatura de 4°C a temperatura ambiente durante 15 horas, la mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y concentró para proporcionar un sólido amorfo color amarillo pálido, el cual se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (84 mg) en la forma de cristales incoloros. La recrystalización a partir de acetato de etilo-hexano produjo el

compuesto del título (71 mg, 76%) en la forma de cristales incoloros. MS 475 (MH^+). pf 195 a 196°C.

Ejemplo 101

(2-{7-Metoxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo

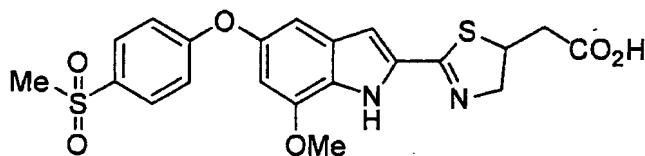


A una solución agitada de 7-metoxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carbotioamida (0.69 g), 2-butinoato de etilo (0.43 mL), tetrahydrofurano (15 mL) y tolueno (25 mL) se le agregó tributilfosfina (0.54 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. Después de que la mezcla se agitó a una temperatura de 40°C durante 4 horas, se agregó a esto 2-butinoato de etilo (0.22 mL) y tributilfosfina (0.27 mL). Después de agitar a una temperatura de 40°C durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró para proporcionar un aceite color café claro, el cual se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 30:70 a 75:25, proporción de volumen) para proporcionar el compuesto del título (684 mg, 72%) en la forma de un aceite color amarillo claro. MS 489 (MH^+).

1H RMN ($CDCl_3$) δ 1.28 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.74-2.84 (2H, m), 3.04 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.18 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.24-4.46 (3H, m), 6.45 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.05 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.84 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 9.27 (1H, brs).

Ejemplo 102

Acido (2-{7-metoxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acético

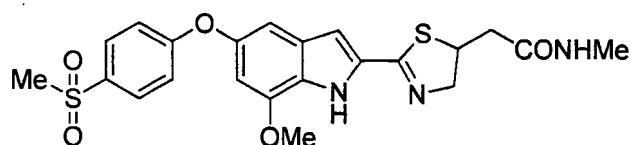


A una mezcla de (2-{7-metoxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo (0.42 g), tetrahydrofurano (8 mL) y metanol (8 mL) se le agregó una solución de hidróxido de potasio (85%, 0.25 g) en agua (5 mL). La

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y se concentró. El residuo se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, y concentró para proporcionar un sólido amorfo claro, el cual se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (340 mg, 86%) en la forma de cristales color amarillo pálido. MS 461 (MH^+). pf 144 a 145°C.

Ejemplo 103

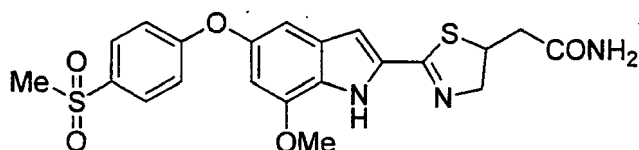
2-(2-{7-Metoxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)-N-metilacetamida



A una mezcla enfriada con hielo y agitada de clorhidrato de metilamina (48 mg) y trietilamina (0.10 mL) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se le agregaron ácido (2-{7-metoxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acético (0.16 g), 1-hidroxibenzotriazol (94 mg) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (134 mg). Después de agitar a una temperatura de 4°C a temperatura ambiente durante 7 horas, la mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, y concentró para proporcionar un aceite color amarillo pálido, el cual se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo: metanol = 100:0 a 90:10, proporción de volumen) para proporcionar un aceite incoloro. El aceite se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (144 mg, 88%) en la forma de agujas incoloras. MS 474 (MH^+). pf 125 a 126°C.

Ejemplo 104

2-(2-{7-Metoxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetamida



A una mezcla enfriada con hielo y agitada de ácido (2-{7-metoxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acético (80 mg) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se la agregaron sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (53 mg) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (67 mg). Después de agitar a una temperatura de 4°C a temperatura ambiente durante 15 horas, la mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y concentró para proporcionar un aceite color amarillo pálido, el cual se cristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (72 mg, 91%) en la forma de cristales incoloros. MS 460 (MH⁺). pf 169 a 170°C.

Ejemplo de Referencia 1A Construcción del vector de expresión de glucocinasa (GK)

Se preparó como se indica a continuación el ADN de plásmido que será utilizado para la expresión de una proteína (GST-hLGK1) que contiene GST (S-transferasa de glutatona) agregada a la terminal amino de GK de hígado humano en *Escherichia coli*.

Primero, se llevó a cabo PCR utilizando cADN de hígado humano (Marathon Ready cDNA, Clontech Laboratories, Inc.) como una plantilla y dos tipos de ADNs sintéticos (5'-CAGCTCTCCATCCAAGCAGCCGTTGCT-3' (SEQ ID NO: 1) y 5'-GGCGGCCTGGGTCCTGACAAG-3' (SEQ ID NO: 2)), y el fragmento de ADN obtenido se guardó utilizando un Equipo de Clonación TOPO TA (Invitrogen Corporation). Se llevó a cabo PCR utilizando el ADN de plásmido obtenido como una plantilla y un ADN sintético

(5'-GGATCCATGCCCAGACCAAGATCCCAACTCCCACAACCCAACTCC CAGGTAGAGCAGATCCTGGCAGAG-3' (SEQ ID NO: 3)) con un sitio BamHI agregado inmediatamente antes del codón de inicio y un ADN sintético (5'-GAATTCCTGGCCCAGCATAACAGGC-3' (SEQ ID NO: 4)) con un sitio EcoRI agregado inmediatamente después del codón de detención. El fragmento de ADN obtenido se subclonó para pGEX6P-2 (Amersham Biosciences K. K.) disociado con BamHI y EcoRI para producir un plásmido (pGEX6P-2/hLGK1) para expresión de GK de hígado humano.

Ejemplo de Referencia 2A Expresión y purificación de GST-hLGK1

Se cultivó la cepa BL21 (Stratagene) transformada con pGEX6P-2/hLGK1 obtenida en el Ejemplo de Referencia 1A, con agitación a una temperatura de 37°C durante 14 horas en un frasco Erlenmeyer de 200 ml que contiene 50 ml de 100 µg/ml de medio LB que contiene ampicilina. El medio de cultivo (25 ml) se

diluyó con 225 ml de 100 µg/ml de medio LB que contiene ampicilina, y se cultivó en forma adicional con agitación a una temperatura de 37°C durante 1 hora en un frasco Erlenmeyer de 1 L. Después del cultivo, el frasco de Erlenmeyer se enfrió sobre hielo, se agregaron 125 µL de isopropil-tio-β-D-galactopiranosida 100 mM (IPTG) (concentración final 50 µM), se cultivaron a una temperatura de 17°C durante 20 horas. El medio de cultivo se centrifugó, y el hongo obtenido se interrumpió mediante ultrasonificación. La proteína objetivo (GST-hLGK1) se purificó a partir del sobrenadante utilizando Sefarosa de Glutathione a 4B (Amersham Biosciences K.K.).

Ejemplo Experimental 1 Medida de valor de activación GK

Se llevaron a cabo reacciones de enzima 50 mmoles/L HEPES pH 7.4, 200 mmoles/L KCl, 5 mmoles/L MgCl₂, 2 mmoles/L DTT, que contiene 50 µmoles/L 2'-(o-3')-O-(N-metilantraniloil)adenosina 5'-trifosfafo (Mant-ATP) (Jena Bioscience GmbH), 5 mmoles/L de D-glucosa, 5% DMSO y 6 µg/mL GST-hLGK1 obtenido en el Ejemplo de Referencia 2A en un volumen total de 50 µL. Las reacciones se llevaron a cabo en placas negras de 384 depósitos (Nalge Nunc International K.K.). Antes de la reacción, la enzima y el compuesto de prueba se incubaron durante 10 minutos a una temperatura de 37°C, y se agregó para iniciar la reacción una solución de D-glucosa 25 mM (10 µL).

Después de la incubación durante 50 minutos a una temperatura de 37°C, la reacción se extinguió agregando 25 µL de una solución de extinción (que contiene 200 mM HEPES (pH 7.4), 20 mM MgCl₂, 200 mM EDTA, 0.03% Triton-X 100, 0.3% de reactivo de recubrimiento 3 (Caliper Life Sciences, Inc.)).

Se separaron (substrato, 2'-(o-3')-O-(N-metilantraniloil)adenosina 5'-trifosfafo) y Mant-ATP (producto resultante de la reacción) de cada depósito después de la reacción mediante un aparato de electroforesis capilar tipo microchip 250 HTS (Caliper Life Sciences, Inc.). El rango de reacción [(altura pico del producto resultante de la reacción/(altura pico del producto resultante de la reacción + altura pico de substrato) x 100 (%)] se calculó a partir de la proporción de la altura pico del substrato y la altura pico del producto resultante de la reacción obtenida mediante detección de fluorescencia (longitud de onda de excitación 355 nm, longitud de onda de medición 460 nm) y utilizados como el índice de actividad GK.

Como grupo de control, el rango de reacción se calculó en la misma forma que se indicó anteriormente sin los compuestos de prueba.

El porcentaje obtenido dividiendo el rango de reacción del depósito agregado con cada concentración del compuesto de prueba (grupo de adición del compuesto de prueba) mediante el rango de reacción del grupo de control se tomó como el valor de actividad GK, y la concentración del compuesto de prueba en el punto medio entre el valor de actividad máxima del grupo de adición del compuesto de prueba y el valor de actividad del grupo de control se muestra como el valor EC_{50} . Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Compuesto de prueba (Ejemplo No.)	Valor EC_{50} (μM)
3	0.055
7	0.042
11	0.052
16	0.033
17	0.048
19	0.044
31	0.028
57	0.017
58	0.015
65	0.059
74	0.028
78	0.037
79	0.035
80	0.037
81	0.038
82	0.42
98	0.020

Tal como queda claro a partir de la tabla 1, el compuesto de la presente invención tiene una acción de activación de glucocinasa superior

Ejemplo de Formulación 1 (producción de cápsula)

1) compuesto de Ejemplo 1	30 mg
2) celulosa en polvo finamente dividida	10 mg
3) lactosa	19 mg
4) sulfato de magnesio	1 mg
Total	60 mg

Se mezclaron 1), 2), 3) y 4) y se llenaron en una cápsula de gelatina.

247

233

Ejemplo de Formulación 2 (producción de tableta)

}

1) compuesto de Ejemplo 1	30 g
2) lactosa	50 mg
3) almidón de maíz	15 g
4) carboximetilcelulosa de calcio	44 g
5) estearato de magnesio	1 g
1000 tabletas total	140 g

La cantidad total de 1), 2) y 3), y 30 g de 4) se amasó con agua, se secaron al vacío y se les dio una dimensión. El polvo con tamaño se mezcló con 14 g de 4) y 1 g de 5), y la mezcla se perforó a través de una máquina de generación de tablas. De esta forma, se obtuvieron 1000 tabletas que contienen 30 mg del compuesto del Ejemplo 1 por tableta.

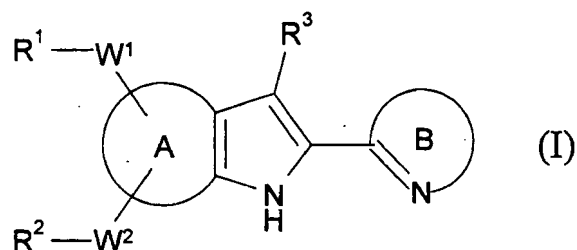
Aplicación Industrial

El compuesto de la presente invención tiene una acción de activación de glucocinasa superior, y es útil como un agente farmacéutico tal como un agente para la profilaxis o tratamiento de diabetes, obesidad y similares.

La presente solicitud está basada en la solicitud de patente No. 102691/2008 presentada en Japón, cuyos contenidos están incorporados a la presente invención como referencia.

REIVINDICACIONES DIVISIONAL

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):



en donde

el anillo A es un anillo de 6 miembros sustituido opcionalmente en forma adicional;

el anillo B es un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

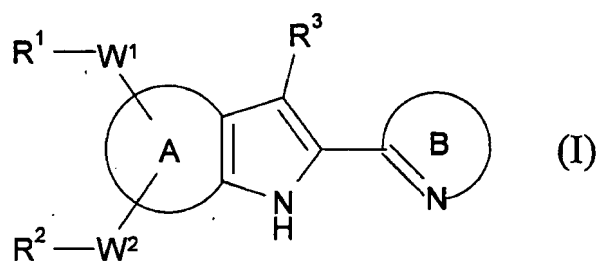
W¹ y W² son independientemente O, S, SO, SO₂ o NR⁴, en donde R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo C₁₋₆ alquilo;

R¹ es un grupo metilo sustituido, un grupo C₂₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, un grupo C₃₋₁₀ cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo C₆₋₁₄ arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R² es un grupo C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido o un grupo C₃₋₁₀ cicloalquilo opcionalmente sustituido; y

R³ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, siempre que se excluya N-metil-4-[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio]-2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indol-7-amina, o una sal del mismo.

2. Un compuesto representado por la fórmula (I):



en donde

el anillo A es un anillo de 6 miembros sustituido opcionalmente en forma adicional;

el anillo B es un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

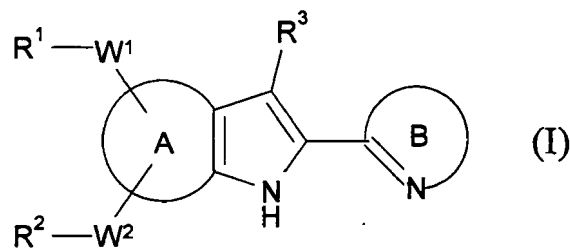
W^1 y W^2 son independientemente O, S, SO, SO₂ o NR⁴, en donde R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo C₁₋₆ alquilo;

R¹ es un grupo C₃₋₁₀ cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo C₆₋₁₄ arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R² es un grupo C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido o un grupo C₃₋₁₀ cicloalquilo opcionalmente sustituido; y

R³ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, siempre que se excluya N-metil-4-[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio]-2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indol-7-amina, o una sal del mismo.

3. Un compuesto representado por la fórmula (I):



en donde

el anillo A es un anillo de 6 miembros sustituido opcionalmente en forma adicional;

el anillo B es un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

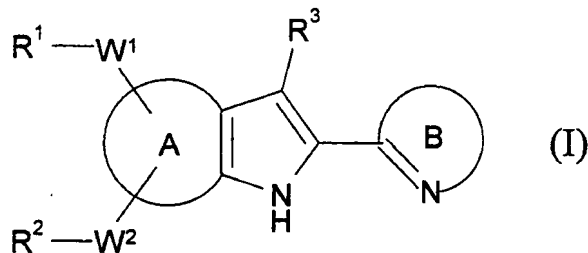
W^1 y W^2 son independientemente O, S, SO, SO₂ o NR⁴, en donde R⁴ es un grupo C₁₋₆ alquilo;

R¹ es un grupo C₃₋₁₀ cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo C₆₋₁₄ arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R² es un grupo C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido o un grupo C₃₋₁₀ cicloalquilo opcionalmente sustituido; y

R³ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, o una sal del mismo.

4. Un compuesto representado por la formula (I):



en donde

238

el anillo A es un anillo de 6 miembros sustituido opcionalmente en forma adicional;

el anillo B es un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

W^1 y W^2 son independientemente O, S, SO o SO_2 ;

R^1 es un grupo C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo C_{6-14} arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R^2 es un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido o un grupo C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido; y

R^3 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, una sal del mismo.

5. El compuesto tal como se describe en la reivindicación 1, caracterizado porque el anillo A es benceno.

6. El compuesto tal como se describe en la reivindicación 1, caracterizado porque el anillo B es un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 miembros opcionalmente sustituido.

7. El compuesto tal como se describe en la reivindicación 1, caracterizado porque W^1 y W^2 ambos son O.

8. El compuesto tal como se describe en la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es un grupo C_{6-14} arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido.

9. El compuesto tal como se describe en la reivindicación 1, caracterizado porque R^3 es un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido.

10. El compuesto tal como se describe en la reivindicación 1, caracterizado porque R^3 es un átomo de hidrógeno.

11. El compuesto tal como se describe en la reivindicación 1, caracterizado porque

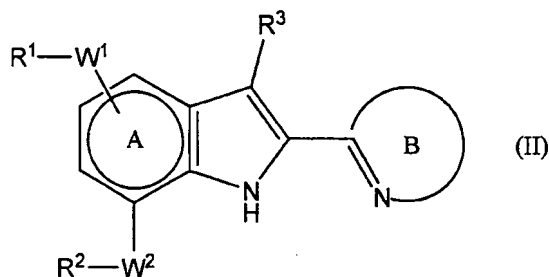
el anillo A es benceno,

el anillo B es un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 miembros opcionalmente sustituido,

W^1 y W^2 ambos son O, R^1 es un grupo C_{6-14} arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido,

R^2 es un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, y R^3 es un átomo de hidrógeno.

12. Un compuesto representado por la formula (II):



en donde

el anillo A es un anillo de 6 miembros sustituido opcionalmente en forma adicional;

el anillo B es un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

W^1 y W^2 son independientemente O, S, SO o SO_2 ;

R^1 es un grupo C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo C_{6-14} arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R^2 es un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido o un grupo C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido; y

R^3 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, o una sal del mismo.

13. 2-[2-(7-Metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N-metilacetamida o una sal del mismo.

14. 2-(2-{7-(2-Metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)etanol o una sal del mismo.

15. 2-Metil-1-{2-[7-(1-metiletoxi)-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}propan-2-ol o una sal del mismo.

16. N-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-2-[2-(7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetamida o una sal del mismo.

17. 2-[2-(7-Etoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N-metilacetamida o una sal del mismo.

18. N-[2-Hidroxipropil]-2-[2-(7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il] acetamida o una sal del mismo.

19. Un profármaco del compuesto tal como se describe en la reivindicación 1.

20. Un activador de glucocinasa que comprende el compuesto tal como se describe en la reivindicación 1 o un profármaco del mismo.

21. Un agente farmacéutico que comprende el compuesto tal como se describe en la reivindicación 1 o un profármaco del mismo.

22. Un agente farmacéutico tal como se describe en la reivindicación 21, caracterizado porque es un agente para profilaxis o tratamiento de diabetes u obesidad.

23. Un método para profilaxis o tratamiento de diabetes u obesidad en un mamífero, en donde el método comprende administrar al compuesto tal como se describe en la reivindicación 1 o un profármaco del mismo al mamífero.

24. El uso de un compuesto tal como se describe en la reivindicación 1 o un profármaco del mismo para la producción de un agente para profilaxis o tratamiento de diabetes u obesidad.

RESUMEN

La presente invención proporciona un activador de glucocinasa útil como un agente farmacéutico tal como un agente para la profilaxis o tratamiento de diabetes, obesidad y similares. La presente invención proporciona un activador de glucocinasa que contiene un compuesto representado por la fórmula (I): en donde cada símbolo se define en la especificación, o una sal del mismo o un profármaco del mismo.

AHA\AHA\ID-238891\WPC14656

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

Fe REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

C

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

14656
08085TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITEDdomiciliado (s) en/of 1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka Japan

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el párrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys...at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit

255
22/1

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan
sustituir, este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del
proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de
agentes oficiosos.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by
representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 14th day of December, 2004

en/in Osaka, Japan

por/by



Firma Hiroshi Akimoto Ph. D.

Signature

Executive Director

Member of the Board, General Manager,

Intellectual Property Dept.

Authorized Signing Officer



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by Kiyoomi FUJITA

3. acting in the capacity of Notary Public of the Osaka
Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of Kiyoomi FUJITA, Notary Public

Certified

5. at Osaka

6. DEC. 17. 2004

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. No. 04149

9. Seal/stamp:



10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs



大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成16年第 334 号

嘱託人 武田薬品工業株式会社 常務取締役 知的財産部長 秋元浩
は、本職の面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成 16 年 12 月 14 日

大阪市西区江戸堀1丁目10番8号（帝人殖産ビル内）

公証人 藤田清臣 役場において

大阪法務局所属

公 証 人

藤田清臣



258

242



REGISTER NUMBER 334 / 2004

I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Hiroshi Akimoto, Ph. D., Executive Director, Member of the Board, General Manager, Intellectual Property Department of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Dated this 14th day of December, 2004

10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.

Kiyoomi Fujita

Kiyoomi Fujita
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau



総第 3603 号



証 明

大阪法務局所属公証人

藤田清臣

平成 16 年 12 月 14 日付

平成 16 年 登簿 第 334 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

平成 16 年 12 月 17 日

平成 年 月 日

大阪法務局長 梅津和宏



CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,
Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 04.12.17

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau



THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPAN
FAX : (06) 6944-6248 TEL : (06) 6944-6411
URL : <http://www.osaka.cci.or.jp/>

November 17, 2004

To whom it may concern:

CERTIFICATE OF MEMBERSHIP

This is to certify that the undermentioned company is registered as a member of this Chamber.

Company name: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(The former company name in English was
Takeda Chemical Industries, Ltd.
until June 29, 2004.)

Address: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan

Membership Number: KT-01-00080

The Osaka Chamber of Commerce & Industry



YK

Yoshinobu Kobayashi
Authorized Signatory

A 00000140



THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

Osaka, Japan, December 20, 2004
No. 299

NO SL/ASQUE
RESPONSABILIDAD DEL TERCERO
2005 FEB -14 A 2:33
JLCB
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

DE RELACIONES
EXTERIORES
085749
07:40
CADA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, DICIEMBRE 20, 2004
No. 299

El encargado de las funciones consulares de Colombia
CERTIFICA:

Que el (la) Señor(a) YOSHINOBU KOBAYASHI, quien autoriza el presente documento, es la persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a la) CAMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA, OSAKA y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son las que usa y acostumbra para sus actos oficiales.

El Encargado de Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Firma del Encargado de Funciones Consulares)

Derechos: US\$23.00

RAFAEL RICARDO OROZCO
Segundo Secretario

268

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 02.04/05b realizada por Diego Vargas, Traductor
Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y
registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un
documento por medio del cual **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**
domiciliado en el 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi,
Osaka, Japón, otorga derechos de Representación y Poder a los
Doctores EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ
CLEMENCIA DE PÁEZ, tpa. 23555; y GERMÁN CAVELIER, tpa. 832,
domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.
Dado y firmado el 14 de diciembre de 2004 en Osaka, Japón.

Firma Ilegible

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D.
Director Ejecutivo
Miembro de la Junta, Gerente General,
Departamento de Propiedad Intelectual
Signatario Autorizado

REGISTRO NÚMERO 334 / 2004

Por el presente certifico que este documento fue
firmado ante mí y que la firma que aparece en el mismo es la firma
auténtica de Hiroshi Akimoto, Ph. D., Director Ejecutivo, Miembro
de la Junta, Gerente General, Departamento de Propiedad Intelectual
de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Expedido hoy 14 de diciembre de 2004

10-8, Edobori 1-chome

Nishi-ku, Osaka, Japón

Firma ilegible

Kiyoomi Fujita
Notario adjunto a la
Oficina de Asuntos Legales de Osaka

DOCUMENTO ANTERIOR EN JAPONÉS

(Anexo)

Texto en Japonés

CERTIFICADO

El presente es para certificar que el Certificado Notarial anexo ha sido suscrito por un notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 04.12.17

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: **JAPÓN**

Este documento público

2. ha sido firmado por Kiyoomi FUJITA

3. actuando en calidad de Director de la Oficina de Asuntos
Legales de Tokio

4. lleva el sello/estampilla de Kiyoomi FUJITA, Notario Público

Certificado

5. en Osaka 6. DIC 17 DE 2004
7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores
8. No. 04149

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

9. Sello/estampilla

10. Firma:



Firma Ilegible

Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE OSAKA

2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPÓN

FAX: (06) 6944-6248 TEL: 6944-~~5412~~ 6411

URL: <http://www.osaka.cci.or.jp/>

Noviembre 17 de 2004

A quién pueda interesar:

CERTIFICADO DE MEMBRESÍA

El presente es para certificar que la siguiente compañía está registrada como miembro de esta Cámara.

Nombre de la compañía: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(El nombre anterior de la compañía en inglés fue Takeda Chemical Industries, Ltd. hasta el 29 de junio de 2004.)

Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japón

Número de Membresía: KT-01-00080

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

06 FEB - 8 P 2:39

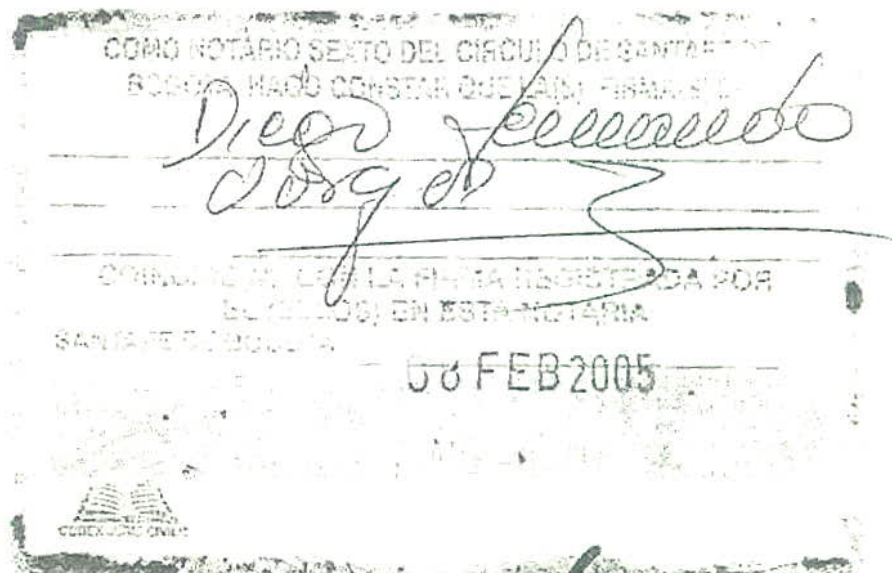
UCS

DIRECCION DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

3133911

Diego Varas
CITA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPERA
LAS FUNCIONES INDICADAS



264
250

La Cámara de Comercio e Industria de Osaka

Firma Ilegible

Yoshinobu Kobayashi

Signatario Autorizado

(Respaldo)

Certificado No. 299 del 20 de diciembre de 2004 expedido por la
EMBAJADA DE COLOMBIA en Tokio, Japón, en donde se certifica que
YOSHINOBU KOBAYASHI está legalmente facultado para firmar a nombre
de la Cámara de Comercio e Industria de Osaka y que su firma en el
anterior documento es auténtica.

Firmado por RAFAEL RICARDO OROZCO, Segundo Secretario.

Pagados los derechos consulares.

Legalización de la firma anterior con el No. 085749 expedida por el
Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores en
Santafe de Bogotá el 4 de febrero de 2005.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta
oficina para su confrontación.

DVZ/ID-6472/WPCL002G/COLO 14656-845-001-0

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

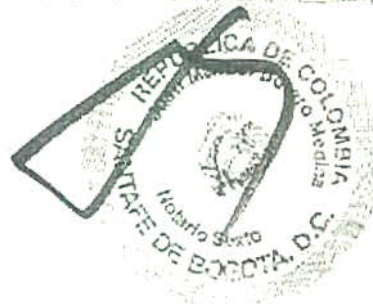
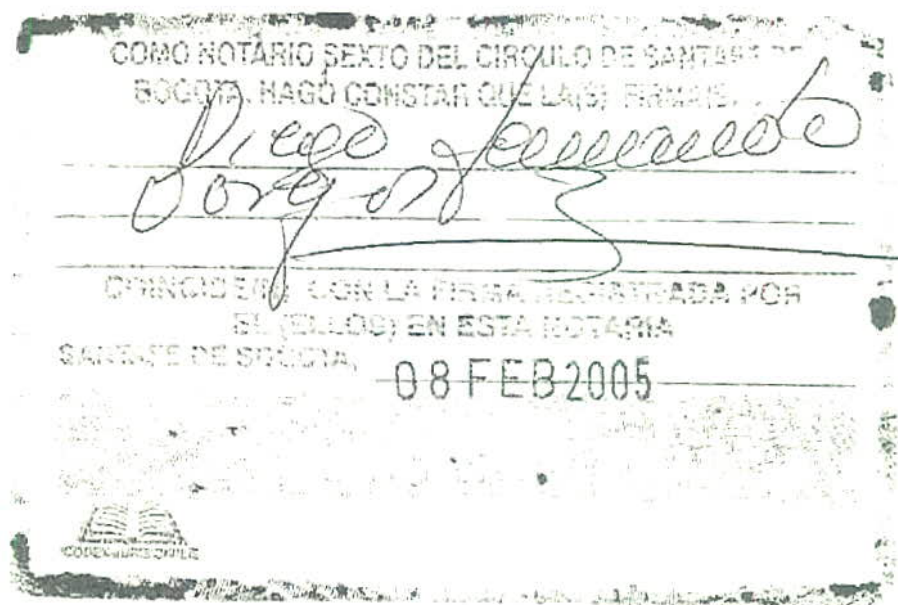
313395

Diego V. Rojas
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO QUE SE MUESTRA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 P 2:40

1403
Jefe de LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



269
251
CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72-35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELÉFONO: (57) (1) 347-3611
TELÉFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**

Poder conferido el : 14/12/2004

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C.

05 NOV 2009

Ante mí AMPARO QUIJERO ARTURO,

NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE

BOGOTÁ, D.C.

Compareció(eron)

Emilio Fariña
Williamson Luz Clemente
Sánchez de Páez

Quié(n) exhibió(eron) la(s) C.C.

438019 TP 31029
354563-44 TP 23508

y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Fariña
Luz Clemente Sánchez de Páez



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0030581

Bogotá D.C., Abril 03 de 2013 - 08:50:23

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

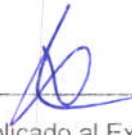
*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	189813971	03/04/2013	30.980.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	450.000.00	450.000.00
			\$450.000.00

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-082377- -00000-0000

Fecha: 2013-04-04 17:18:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 253

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-140654- -00008-0000

Fecha: 2013-04-04 17:18:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 253

Código: 14656-841-111-1

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 3 de 2013 - 08:50:38

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

253



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0031470

Bogotá D.C., Abril 04 de 2013 - 11:02:33

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	25049	13/03/2013		5.000.00
RECIBO DE CA	999999999	27817	20/03/2013		125.000.00
RECIBO DE CA	999999999	30470	03/04/2013		20.000.00
RECIBO DE CA	999999999	30571	03/04/2013		270.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

CONCEPTO

Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO

14 50005-01-01 SOLICITUDES

1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA
ADICIONAL A LAS 10 INIC

30.000.00

420.000.00

\$420.000.00

SON: **CUATROCIENTOS VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-082377- -00000-0000

Fecha: 2013-04-04 17:18:20

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 253

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-140654- -00008-0000

Fecha: 2013-04-04 17:18:20

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 851 DIVISIONAL

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 253

001001 14656-8241-11-1

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 4 de 2013 - 11:02:33