Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

Val
267

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

10-140654

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-140654- -00000-0000
Fecha: 2010-11-10 11:49:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 685

21. **EXPEDIENTE No.** _____

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

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY

DOMICILIO OSAKA, JAPON

74. **APODERADO** LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,** 10-11-2010

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-140654- -00000-0000
Fecha: 2010-11-10 11:49:47 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 685

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón.

Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi,
Osaka, 5410045,
Japón

Domicilio: Osaka,
Japón

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 35.456.344 T.P 23.555

4 INVENTOR (ES) (72)

1. Tsuneo YASUMA
c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED,
17-85, Jusohonmachi 2-chome,
Yodogawa-ku, Osaka-shi,
Osaka, 5328686,
Japón

2. Nobuyuki TAKAKURA
c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED,
17-85, Jusohonmachi 2-chome,
Yodogawa-ku, Osaka-shi,
Osaka, 5328686,
Japón

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/JP2009/057625 Fecha: 09 de abril de 2009
Publicación Internacional No. WO 2009/125873 A1 Fecha: 15 de octubre de 2009

6 Título (54):

COMPUESTOS DE ANILLO FUSIONADOS Y USO DE LOS MISMOS
(folio 183)

7 Clasificación Internacional (51) C07D 417/014

8 Prioridad SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
JP	10 de abril de 2008	2008-102691

9

Comprobante de pago No.: 10-93,050 **Fecha:** 02 de noviembre de 2010
Comprobante de pago No.: 10-93,005 **Fecha:** 02 de noviembre de 2010
Comprobante de pago No.: 10-93,016 **Fecha:** 02 de noviembre de 2010
Comprobante de pago No.: 10-93,017 **Fecha:** 02 de noviembre de 2010
Comprobante de pago No.: 10-93,018 **Fecha:** 02 de noviembre de 2010

10

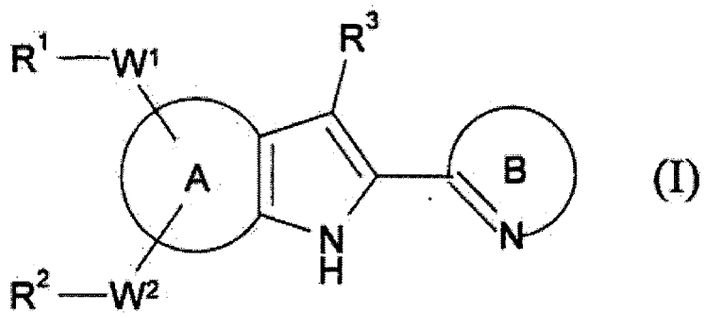
Anexos:

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 554.000.oo.
- [x] Comprobante de pago por 14 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por $364.000.oo.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [x] Arte final 12x12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [x] Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

3

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



(I)

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia de Páez

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

SCT

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/125873 A1

   Descripción:

   Páginas 274 en el idioma original

   Páginas 362 en español

   Reivindicaciones: Número (s) 24

   Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Listado de Secuencias

4. ☒ Extracto de publicación.

NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

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.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

FE

C

14656
08085

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
domiciliado (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 Nº 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 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.

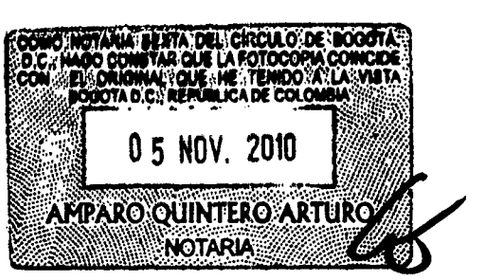
Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no 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 Nº 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) and that in all the above matters they may substitute, delegate, admit

DERECHO NOTARIAL EXTRA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA
BOGOTA, D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
05 NOV. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

© CAVELIER ABOGADOS


COMO NOTARIA BERTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
05 NOV. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

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

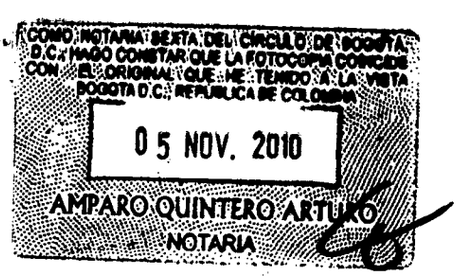
por/by

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D. Signature
Executive Director
Member of the Board, General Manager,
Intellectual Property Dept.
Authorized Signing Officer

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
05 NOV. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

© CAVELIER ABOGADOS




COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
05 NOV. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

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

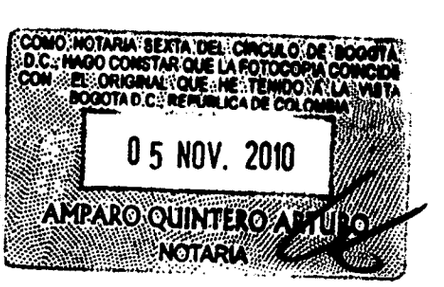
10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.

Kiyoomi Fujita

Kiyoomi Fujita
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
05 NOV. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA




COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
05 NOV. 2010
AMPARO QUINTERO ARTUNDUAGA
NOTARIA

8

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

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
05 NOV. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

9



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

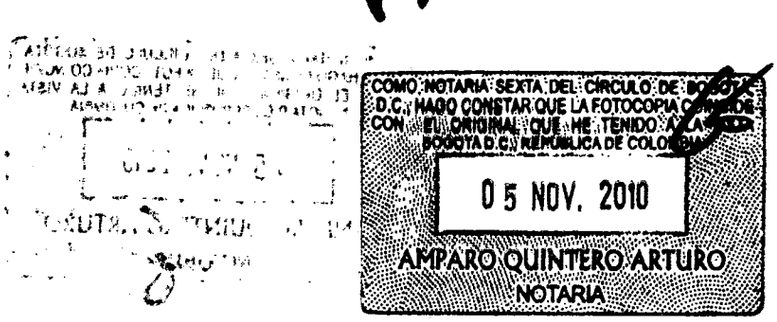
大阪市西区江戸堀１丁目１０番８号（帝人殖産ビル内）

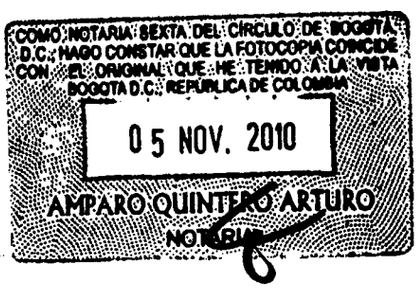
公証人　**藤田清臣**　役場において

大阪法務局所属

公証人　藤田清臣






COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
05 NOV. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

10

THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPAN.
FAX : (06)6944-6248 TEL : (06)6944-~~6412~~ 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

Yoshinobu Kobayashi
Authorized Signatory

COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C., REPÚBLICA DE COLOMBIA
05 NOV. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

A №009149

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -4 A 2:33

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

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

RAFAEL RICARDO OROZCO
Segundo Secretario

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

085749

ESTA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA

05 NOV. 2010

AMPARO QUINTERO ARTEAGA
NOTARIA

11

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

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
05 NOV. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

12

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 LIMIMTED** 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

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PUESTO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
05 NOV. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

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

13

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

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
05 NOV. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octubre 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

14 C

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 [illegible]aciones Exteriores en Santafe de Bogotá el 4 de [illegible]rero de 2005.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
05 NOV. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

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

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Diego Cepeda

Jorge

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 08 FEB 2005

CODEXJURIS CIVILES

REPUBLICA DE COLOMBIA
Notario Sexto
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 P 2:40

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

313395

Diego Cepeda

COPIA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA

05 NOV. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

15

Certificado

5. en **Osaka** 6. DIC 17 DE 2004

7. por el **Ministerio de Relaciones Exteriores**

8. **No. 04149**

DIEGO F. VARGAS
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

9. **Sello/estampilla** 10. **Firma:**

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES • JAPÓN •

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:

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
05 NOV. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

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

16

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Diego Fernando Vargas

CORRESPONDE(N) A LA PUESTA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 08 FEB 2005

CODEXJURIS CIVILIS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

2005 FEB -8 P 2:39

313391

Diego Vargas

FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

05 NOV. 2010

AMPARO QUINTERO ALTURO

NOTARIA

14

CAVELIER
ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (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

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
05 NOV. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C. 05 NOV 2009

Ante mi AMPARO QUINTERO ARTURO,
NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
BOGOTA, D.C.

Compareció(eron) Emilio Tenorio Villegas y Luz Clemencia Sanchez de Ruiz

Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.

428019 T.P. 31029
35563 T.P. 23565

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 Tenorio V.
Luz Clemencia Sánchez

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Amparo Quintero Arturo
NOTARIA
NOTARÍA SEXTA DE BOGOTÁ

COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA

05 NOV. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 – COLOMBIA

APO 18

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1.
2.

domiciliado(s) en

de la invención:

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

constituida y existente de conformidad con las leyes de

domiciliada en

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

1. Tsuneo YASUMA
2. Nobuyuki TAKAKURA

of

1. & 2. c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 532-8686 Japan

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

FUSED RING COMPOUNDS AND USE THEREOF

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of

Takeda Pharmaceutical Company Limited

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Japan

domiciled in 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this

____ day of _____ 2010

en/in _____

Firma/Signature

1. Tsuneo Yasuma Tsuneo YASUMA

2. Nobuyuki Takakura Nobuyuki TAKAKURA

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODE01-374

19

大阪法務局所属　公証人役場

認証登簿　平成２２年 第 404 号

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

   This public document

2. has been signed by — Masaharu KEMMA
3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of — Masaharu KEMMA, Notary Public

Certified

5. at **Osaka**
6. SEP. - 1. 2010
7. by **the Ministry of Foreign Affairs**
8. No. 5132
9. Seal/stamp:
10. Signature:

Naomi ASANO

For the Minister for Foreign Affairs

20

REGISTER NUMBER 404 / 2010

I hereby certify that this document was signed before me and that the signatures appearing on the same are the true signatures of Messrs. Tsuneo YASUMA and Nobuyuki TAKAKURA.

Dated this 31st day ofAugust, 2010

10-8, Edobori 1-chome,

Nishi-ku, Osaka, Japan.

Masaharu Kemma

Masaharu KEMMA

Notary attached

to The Osaka Legal Affairs Bureau

Masaharu Kemma
OSAKA LEGAL AFFAIRS BUREAU
NOTARY
10-8 EDOBORI 1-CHOME
NISHI-KU, OSAKA, JAPAN

21

第　3833　号

証　明

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22年9月1日
平成　年　月　日

大阪法務局長　石　井　寛　明

Registration *No.*

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 SEP. - 1. 2010

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

22

TRADUCCIÓN OFICIAL 313/2010 DE UN DOCUMENTO EN INGLÉS Y ESPAÑOL POR EL CUAL LOS ABAJO FIRMANTES, 1) TSUNEO YASUMA Y 2) NOBUYUKI TAKAKURA, AMBOS DOMICILIADOS EN TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, JUSOHONMACHI 2-CHOME, YODOGAWA-KU, OSAKA-SHI, OSAKA 532-8686, JAPÓN DECLARAN BAJO JURAMENTO SER LOS INVENTORES ÚNICOS Y VERDADEROS DEL INVENTO **COMPUESTOS CON ANILLO FUSIONADO Y USO DE LOS MISMOS** Y QUE CEDEN Y TRANSFIEREN SIN LIMITACIÓN A FAVOR DE LA SOCIEDAD TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, UNA SOCIEDAD CONSTITUIDA Y EXISTENTE DE CONFORMIDAD CON LAS LEYES DE JAPÓN, DOMICILIADA EN 1-1, DOSHOMACHI 4-CHOME, CHUO-KU, OSAKA-SHI, OSAKA 541-0045, JAPÓN TODOS LOS DERECHOS INHERENTES A DICHA INVENCIÓN Y QUE LA CITADA COMPAÑÍA QUEDA FACULTADA PARA SOLICITAR EN SU NOMBRE LA PATENTE DE INVENCIÓN CORRESPONDIENTE EN LA REPUBLICA DE COLOMBIA.

DADO Y FIRMADO _____ DE 2010.

FIRMADO 1. TSUNEO YASUMA, 2. NOBUYUKI TAKAKURA

NÚMERO DE REGISTRO 404/2010

Por el presente certifico que este documento fue firmado ante mi y que las firmas que aparecen en el mismo son las firmas verídicas de los señores Tsuneo YASUMA y Nobuyuki TAKAKURA.

Fechado hoy 31 de agosto de 2010.

10-8 Edobori 1-chome, Nishi-ku, Osaka, Japón

Firmado: MASAHARU KEMMA, notario adjunto a la Oficina de Asuntos jurídicos de Osaka.

Eduardo Calado N.

Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
Inglés - Español - Inglés
Res. 541 Febrero de 1976

23

SELLO: MASAHARU KEMMA. OFICINA DE ASUNTOS JURÍDICOS DE OSAKA, NOTARIO. 10-8, EDOBORI I-CHOME, NISHI-YU, OSAKA, JAPÓN.

CERTIFICACIÓN

Por la presente certifico que el certificado notarial adjunto ha sido firmado por un notario debidamente autorizado y practicante en Osaka, Japón y que el sello oficial que aparece en el mismo es genuino. Fecha: 1 de septiembre de 2010. Director de la Oficina de Asuntos jurídicos de Osaka.

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAIS: JAPÓN

Este documento público

2. ha sido firmado por MASAHARU KEMMA

3. quien actúa en su calidad de NOTARIO PÚBLICO DE LA OFICINA DE ASUNTOS JURÍDICOS DE OSAKA

4. lleva el sello/estampilla de MASAHARU KEMMA, NOTARIO PÚBLICO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2010 OCT 27 A 8:41
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

CERTIFICADO

5. En Osaka 6. el 1° de septiembre de 2010

7. Por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. No. 5132

9. Sello/estampilla: MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, JAPÓN

10. Firma: NAOMI ASANO, a nombre del ministro de relaciones exteriores. ECN\ECN\ID-181052\WPCL002G

036414
EDUARDO CALADO NOGUERA
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1 hora. 367 palabras. COLO-14656-841-066-7

Bogotá, 25 de octubre de 2010.

Eduardo Calado N.
Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
Inglés - Español - Inglés
Res. 541 Febrero de 1976

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
15 October 2009 (15.10.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/125873 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 417/14 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/JP2009/057625

(22) International Filing Date:
9 April 2009 (09.04.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
2008-102691 10 April 2008 (10.04.2008) JP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED** [JP/JP]; 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045 (JP).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **YASUMA, Tsuneo** [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP). **TAKAKURA, Nobuyuki** [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP).

(74) Agent: **TAKASHIMA, Hajime**; Meiji Yasuda Seimei Osaka Midosuji Bldg., 1-1, Fushimimachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410044 (JP).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

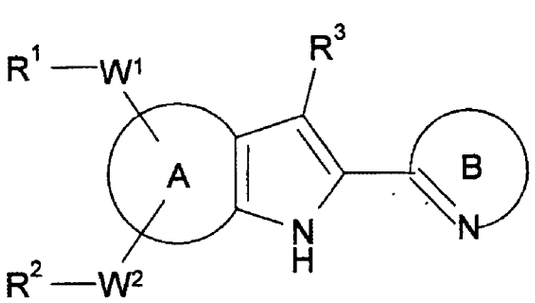
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

— *with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))*

(54) **Title**: FUSED RING COMPOUNDS AND USE THEREOF



(I)

(57) **Abstract**: The present invention aims to provide a glucokinase activator useful as a pharmaceutical agent such as an agent for the prophylaxis or treatment of diabetes, obesity and the like. The present invention provides a glucokinase activator containing a compound represented by the formula (I): wherein each symbol is defined in the specification, or a salt thereof or a prodrug thereof.

WO 2009/125873 A1

DESCRIPTION

FUSED RING COMPOUNDS AND USE THEREOF

Technical Field

[0001]

The present invention relates to a fused ring compound having a glucokinase activating action and useful as a therapeutic agent for diabetes and the like.

[0002]

[Background of the Invention]

Glucokinase (sometimes to be abbreviated to as GK in the present specification) (EC2.7.1.1) is one of the four kinds of hexokinases found in mammals, and is also called hexokinase IV. GK is an enzyme that catalyzes the conversion of glucose to glucose-6-phosphate, which is the first step of glycolysis. GK is mainly present in the pancreatic β cell and the liver, and acts in the pancreatic β cell as a sensor of extracellular glucose concentration that defines the glucose-stimulated insulin secretion. In the liver, the enzyme reaction of GK becomes a rate determining factor and regulates glycogen synthesis and glycolysis. The three hexokinases (I, II, III) other than GK reach the maximum enzyme activity at a glucose concentration of 1 mM or below. In contrast, GK shows low affinity for glucose and has a Km value of 8-15 mM which is close to a physiological blood glucose level. Accordingly, GK-mediated promotion of intracellular glucose metabolism occurs, which corresponds to blood glucose changes from normal blood glucose (5 mM) to postprandial hyperglycemia (10-15 mM).

[0003]

The hypothesis proposed by Matschinsky et al. in 1984 that GK acts as a glucose sensor in the pancreatic β cell and hepatocytes has been demonstrated by the analysis of glucokinase transgenic mouse in recent years (see J. Biol. Chem., 1995, vol. 270, page 30253-30256; J. Biol. Chem., 1997, vol. 272, page 22564-22569; J. Biol. Chem., 1997, vol. 272, page 22570-22575; NIPPON RINSHO, 2002, vol. 60, page 523-534;

and Cell, 1995, vol. 83, page 69-78). That is, GK heterozygous deficient mouse showed a hyperglycemic condition, and further, a disordered glucose-stimulated insulin secretion response. GK homozygous deficient mouse dies shortly after birth with manifestations of marked hyperglycemia and urinary sugar. On the other hand, GK overexpressed mouse (hetero type) showed decreased blood glucose level, increased blood glucose clearance rate, increased liver glycogen content and the like. From these findings, it has been clarified that GK plays an important role in the systemic glucose homeostasis. In other words, decreased GK activity causes insulin secretion failure and lower liver glucose metabolism, which develops impaired glucose tolerance and diabetes. Conversely, GK activation or increased GK activity due to overexpression causes promoted insulin secretion and promoted liver glucose metabolism, which in turn increases the systemic use of glucose to improve glucose tolerance.

[0004]

In addition, it has been clarified from the analysis of a report on GK gene abnormality mainly in the family of MODY2 (Maturity Onset Diabetes of the Young) that GK also acts as a glucose sensor in human, and plays a key role in glucose homeostasis (see Nature, 1992, vol. 356, page 721-722). In GK gene abnormality, due to the decreased affinity of GK for glucose (increased Km value) and decreased Vmax, the blood glucose threshold value of insulin secretion increases and the insulin secretory capacity decreases. In the liver, due to the decreased GK activity, decreased glucose uptake, promoted gluconeogenesis, decreased glycogen synthesis and liver insulin resistance are observed. On the other hand, a family with a mutation increasing the GK activity has also been found. In such family, fasting hypoglycemia associated with increased plasma insulin concentration is observed (see New England Journal Medicine, 1998, vol. 338, page 226-230).

[0005]

As mentioned above, GK acts as a glucose sensor in mammals including human, and plays an important role in blood glucose regulation. On the other hand, control of blood glucose utilizing the glucose sensor system of GK is considered to open a new way to treat diabetes in many type 2 diabetes patients. Particularly, since a GK activating substance is expected to show insulin secretagogue action in the pancreatic β cell and glucose uptake promotion and glucose release suppressive action in the liver, it will be useful as a prophylactic or therapeutic drug for type 2 diabetes.

[0006]

In recent years, it has been clarified that pancreatic β cell type glucokinase expresses locally in the feeding center (Ventromedial Hypothalamus: VMH) of rat brain. A subset of nerve cell present in VMH is called glucose responsive neuron, and plays an important role in the body weight control. From electrophysiological experiments, the neuron is activated in response to physiological changes in the glucose concentration (5-20 mM). However, since the glucose concentration sensor system of VHM is assumed to have a mechanism mediated by glucokinase as in the case of insulin secretion in the pancreatic β cell, different from pancreatic β cell and the liver, a pharmaceutical agent capable of activating glucokinase of VHM has a possibility of providing not only a blood glucose corrective effect but also improvement of obesity.

[0007]

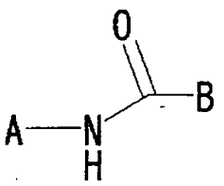
As mentioned above, a pharmaceutical agent capable of activating GK is useful as a prophylactic or therapeutic drug for diabetes, diabetic complications, obesity and the like.

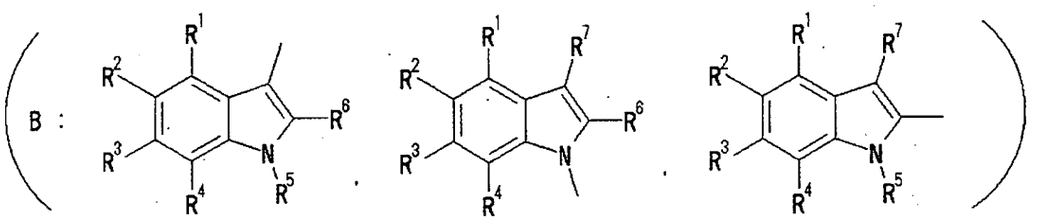
[0008]

As the indole compound, the following compound has been reported.

(1) It has been reported that a compound represented by the formula:

[0009]





[0010]

wherein

R^1,R^2,R^3,R^4,R^6 and R^7 are independently a hydrogen atom, a halogen atom, nitro, -CN, -OH, -COOH, $-CF_3$, $-NR^{10}R^{11}$ wherein R^{10} and R^{11} are independently a hydrogen atom, a C_{1-6} alkyl group, -CO-C_{1-6} alkyl, carboxy-C_{1-6} alkyl, -C-C_{1-6} alkyl-COOH, $-SO_2CH_3$, aryl group and the like, a C_{1-6} alkyl group, a C_{3-8} cycloalkyl group, a heteroaryl group and the like;

R^5 is a C_{1-6} alkyl group and the like; and

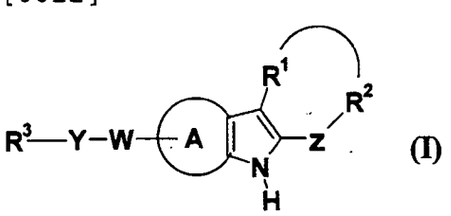
A is an optionally substituted thiazolyl and the like,

is a glucokinase activator, which is useful for treatment of diabetes and the like (WO 2005/049019 (PTL 1)).

[0011]

(2) It has been reported that a compound represented by the formula:

[0012]



(I)

[0013]

wherein

ring A is an optionally substituted 6-membered ring,

W is O, $S(O)_m$ wherein m is 0, 1 or 2, CR^5R^6 wherein R^5 and R^6 are independently a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group, or NR^7 wherein R^7 is a hydrogen atom or $R^{3'}$-Y'- wherein $R^{3'}$ is an

optionally substituted hydrocarbon group, an optionally substituted hydroxy group, an optionally substituted mercapto group, an optionally substituted amino group or an optionally substituted heterocyclic group, and Y' is a bond, CO, $S(O)_q$ wherein q is 0, 1 or 2 or $CR^{8'}R^{9'}$ wherein $R^{8'}$ and $R^{9'}$ are independently a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group,

Y is a bond, CO, $S(O)_p$ wherein p is 0, 1 or 2, or CR^8R^9 wherein R^8 and R^9 are independently a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl,

R^3 is an optionally substituted hydrocarbon group, an optionally substituted hydroxy group, an optionally substituted mercapto group, an optionally substituted amino group or an optionally substituted heterocyclic group,

Z is a bond, CO, O, $S(O)_n$ wherein n is 0 1 or 2, or NR^{10} wherein R^{10} is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group,

R^1 is a hydrogen atom, a halogen atom, an optionally substituted hydrocarbon group, an optionally substituted hydroxy group or an optionally substituted mercapto group,

R^2 is a hydrogen atom, an optionally substituted hydrocarbon group, an optionally substituted hydroxy group, an optionally substituted mercapto group, an optionally substituted amino group or an optionally substituted heterocyclic group, or

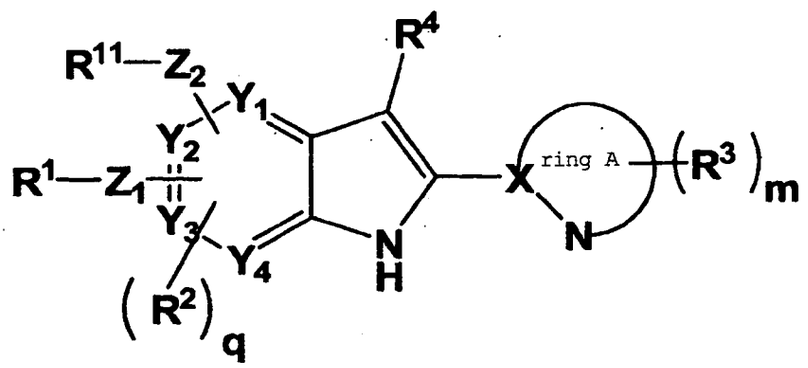
R^1 and R^2 are bond to each other to form an optionally substituted ring,

is a glucokinase activator (WO 2006/112549 (PTL 2)).

[0014]

(3) It has been reported that a compound represented by the formula:

[0015]



(I)

[0016]

wherein

R^1 is an optionally substituted aryl group or an optionally substituted heteroaryl group;

R^{11} is an optionally substituted aryl group, a 5- to 7-membered aliphatic heterocyclic group, or an optionally substituted 5- or 6-membered heteroaryl group;

R^2 is formyl, OH, a C_{1-6} alkyl group, $-CH_{3-a}F_a$, $-OCH_{3-a}F_a$ wherein a is 1 to 3, amino, cyano, a halogen atom or $-(CH_2)_{1-4}-OH$;

R^3 is a C_{1-6} alkyl group, $-(CH_2)_{1-6}-OH$, $-C(O)-OC_{1-6}$ alkyl, $-(CH_2)_{1-6}-OC_{1-6}$ alkyl, $-(CH_2)_{1-6}-NH_2$, cyano, $-C(O)-C_{1-6}$ alkyl, a halogen atom, a C_{2-6} alkenyl group, $-O-C_{1-6}$ alkyl, -COOH or OH;

R^4 is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group;

Y is a carbon atom or a nitrogen atom;

Z_1 is -O-, -S-, -S(O)- or $S(O)_2$-;

Z_2 is -O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$- or $-CH_2-$ which is optionally substituted by a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group and the like, or a single bond;

at least two of Y_1, Y_2, Y_3 and Y_4 are independently carbon atoms, and the others are a carbon atom or a nitrogen atom;

ring A is a heteroaryl group;

X is a carbon atom or a nitrogen atom;

m is 0 to 2; and

q is 0 to 2,

is a glucokinase activator, which is useful for treatment of diabetes, obesity and the like (WO 2007/037534 (PTL 3)).

[0017]

However, none of the above-mentioned prior articles discloses the following formula (I).

Citation List

Patent Literature

[0018]

PTL 1: WO 2005/049019

PTL 2: WO 2006/112549

PTL 3: WO 2007/037534

Summary of the Invention

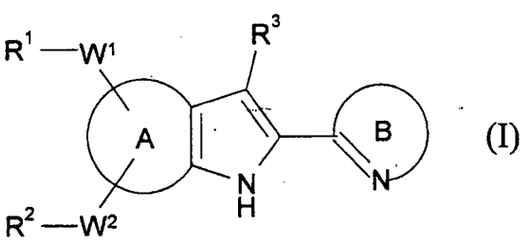
[0019]

The purpose of the present invention is to provide a glucokinase activator which is useful as a pharmaceutical agent such as agents for the prophylaxis or treatment of diabetes, obesity and the like, and the like.

[0020]

The present inventors have conducted intensive studies and found that a compound represented by the formula (I):

[0021]



(I)

[0022]

wherein

ring A is an optionally further substituted 6-membered ring;

ring B is an optionally substituted 5- to 7-membered nitrogen-containing heterocycle;

W^1 and W^2 are independently O, S, SO, SO_2 or NR^4 wherein R^4 is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group;

R^1 is a substituted methyl group, an optionally substituted C_{2-6} alkyl group, an optionally substituted C_{3-10} cycloalkyl group, an optionally substituted C_{6-14} aryl group or an optionally substituted heterocyclic group;

R^2 is an optionally substituted C_{1-6} alkyl group or an optionally substituted C_{3-10} cycloalkyl group; and

R^3 is a hydrogen atom or a halogen atom,

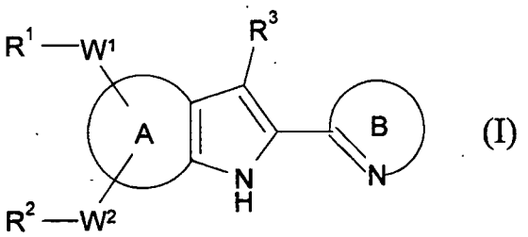
provided that N-methyl-4-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio]-2-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-indol-7-amine is excluded,

or a salt thereof [hereinafter to be abbreviated as compound (I)] unexpectedly has a superior glucokinase activating action as well as superior properties as a pharmaceutical product such as stability and the like, and can be a safe and useful as a pharmaceutical agent, which resulted in the completion of the present invention.

Accordingly, the present invention relates to

[1] a compound represented by the formula (I):

[0023]



(I)

[0024]

wherein

ring A is an optionally further substituted 6-membered ring;

ring B is an optionally substituted 5- to 7-membered nitrogen-containing heterocycle;

W^1 and W^2 are independently O, S, SO, SO_2 or NR^4 wherein R^4 is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group;

R^1 is a substituted methyl group, an optionally substituted C_{2-6} alkyl group, an optionally substituted C_{3-10} cycloalkyl group, an optionally substituted C_{6-14} aryl group or an optionally substituted heterocyclic group;

R^2 is an optionally substituted C_{1-6} alkyl group or an optionally substituted C_{3-10} cycloalkyl group; and

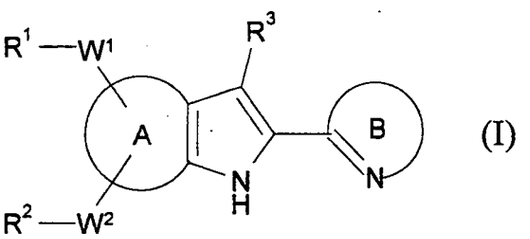
R^3 is a hydrogen atom or a halogen atom,

provided that N-methyl-4-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio]-2-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-indol-7-amine is excluded,

or a salt thereof;

[2] a compound represented by the formula (I):

[0025]



(I)

[0026]

wherein

ring A is an optionally further substituted 6-membered ring;

ring B is an optionally substituted 5- to 7-membered nitrogen-containing heterocycle;

W^1 and W^2 are independently O, S, SO, SO_2 or NR^4 wherein R^4 is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group;

R^1 is an optionally substituted C_{3-10} cycloalkyl group, an optionally substituted C_{6-14} aryl group or an optionally substituted heterocyclic group;

R^2 is an optionally substituted C_{1-6} alkyl group or an optionally substituted C_{3-10} cycloalkyl group; and

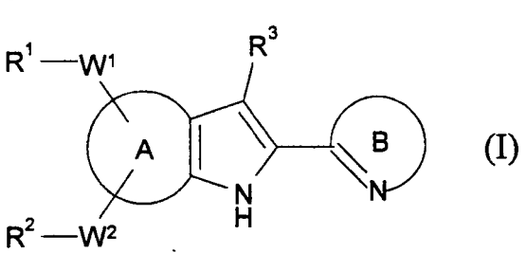
R^3 is a hydrogen atom or a halogen atom,

provided that N-methyl-4-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio]-2-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-indol-7-amine is excluded,

or a salt thereof;

[3] a compound represented by the formula (I):

[0027]



(I)

[0028]

wherein

ring A is an optionally further substituted 6-membered ring;

ring B is an optionally substituted 5- to 7-membered nitrogen-

containing heterocycle;

W^1 and W^2 are independently O, S, SO, SO_2 or NR^4 wherein R^4 is a C_{1-6} alkyl group;

R^1 is an optionally substituted C_{3-10} cycloalkyl group, an optionally substituted C_{6-14} aryl group or an optionally substituted heterocyclic group;

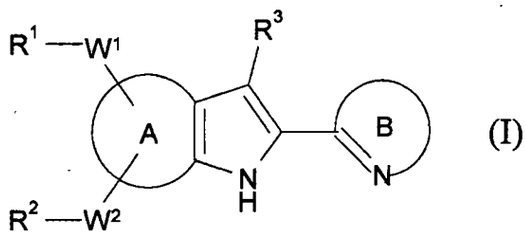
R^2 is an optionally substituted C_{1-6} alkyl group or an optionally substituted C_{3-10} cycloalkyl group; and

R^3 is a hydrogen atom or a halogen atom,

or a salt thereof;

[4] a compound represented by the formula (I):

[0029]



(I)

[0030]

wherein

ring A is an optionally further substituted 6-membered ring;

ring B is an optionally substituted 5- to 7-membered nitrogen-containing heterocycle;

W^1 and W^2 are independently O, S, SO or SO_2;

R^1 is an optionally substituted C_{3-10} cycloalkyl group, an optionally substituted C_{6-14} aryl group or an optionally substituted heterocyclic group;

R^2 is an optionally substituted C_{1-6} alkyl group or an optionally substituted C_{3-10} cycloalkyl group; and

R^3 is a hydrogen atom or a halogen atom,

a salt thereof;

[5] the compound of the above-mentioned [1], wherein ring A is benzene;

[6] the compound of the above-mentioned [1], wherein ring B is an optionally substituted 5-membered nitrogen-containing heterocycle;

[7] the compound of the above-mentioned [1], wherein W^1 and W^2 are both O;

[8] the compound of the above-mentioned [1], wherein R^1 is an optionally substituted C_{6-14} aryl group or an optionally substituted heterocyclic group;

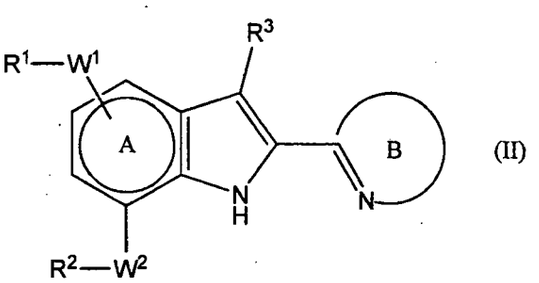
[9] the compound of the above-mentioned [1], wherein R^2 is an optionally substituted C_{1-6} alkyl group;

[10] the compound of the above-mentioned [1], wherein R^3 is a hydrogen atom;

[11] the compound of the above-mentioned [1], wherein
ring A is benzene,
ring B is an optionally substituted 5-membered nitrogen-containing heterocycle,
W^1 and W^2 are both O,
R^1 is an optionally substituted C_{6-14} aryl group or an optionally substituted heterocyclic group,
R^2 is an optionally substituted C_{1-6} alkyl group, and
R^3 is a hydrogen atom;

[12] a compound represented by the formula (II):

[0031]



(II)

[0032]

wherein
ring A is an optionally further substituted 6-membered ring;
ring B is an optionally substituted 5- to 7-membered nitrogen-containing heterocycle;
W^1 and W^2 are independently O, S, SO or SO_2;
R^1 is an optionally substituted C_{3-10} cycloalkyl group, an optionally substituted C_{6-14} aryl group or an optionally substituted heterocyclic group;

R^2 is an optionally substituted C_{1-6} alkyl group or an optionally substituted C_{3-10} cycloalkyl group; and

R^3 is a hydrogen atom or a halogen atom,

or a salt thereof [hereinafter to be abbreviated as compound (II)];

[13] 2-[2-(7-methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]-N-methylacetamide or a salt thereof;

[14] 2-(2-{7-(2-methoxy-1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)ethanol or a salt thereof;

[15] 2-methyl-1-{2-[7-(1-methylethoxy)-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl}propan-2-ol or a salt thereof;

[16] N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-2-[2-(7-methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetamide or a salt thereof;

[17] 2-[2-(7-ethoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]-N-methylacetamide or a salt thereof;

[18] N-[2-hydroxypropyl]-2-[2-(7-methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetamide or a salt thereof;

[19] a prodrug of the compound of the above-mentioned [I];

[20] a glucokinase activator comprising the compound of the above-mentioned [I] or a prodrug thereof;

[21] a pharmaceutical agent comprising the compound of the above-mentioned [I] or a prodrug thereof;

[22] the pharmaceutical agent of the above-mentioned [21], which is an agent for the prophylaxis or treatment of diabetes or obesity;

[23] a method for the prophylaxis or treatment of diabetes or obesity in a mammal, which comprises administering the compound of the above-mentioned [I] or a prodrug thereof to the mammal;

[24] use of the compound of the above-mentioned [I] or a prodrug thereof for the production of an agent for the prophylaxis or treatment of diabetes or obesity;
and the like.

Effect of the Invention

[0033]

Since compound (I) has a superior glucokinase activating action, compound (I) is useful as a pharmaceutical agent such as agents for the prophylaxis or treatment of diabetes, obesity and the like, and the like.

[0034]

[Detailed Description of the Invention]

Unless otherwise specified, the "halogen atom" in the present specification means fluorine atom, chlorine atom, bromine atom or iodine atom.

Unless otherwise specified, the "C_{1-3} alkylenedioxy group" in the present specification means methylenedioxy, ethylenedioxy or the like.

Unless otherwise specified, the "C_{1-6} alkyl group" in the present specification means methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, 1-ethylpropyl, hexyl, isohexyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 2-ethylbutyl or the like.

Unless otherwise specified, the "C_{2-6} alkyl group" in the present specification means ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, 1-ethylpropyl, hexyl, isohexyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 2-ethylbutyl or the like.

Unless otherwise specified, the "C_{1-6} alkoxy group" in the present specification means methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy or the like.

Unless otherwise specified, the "C_{1-6} alkoxy-carbonyl group" in the present specification means methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl or the

like.

Unless otherwise specified, the "C_{1-6} alkyl-carbonyl group" in the present specification means acetyl, propanoyl, butanoyl, isobutanoyl, pentanoyl, isopentanoyl, hexanoyl or the like.

[0035]

Each symbol in the formulas is described in detail in the following.

R^1 is a substituted methyl group, an optionally substituted C_{2-6} alkyl group, an optionally substituted C_{3-10} cycloalkyl group, an optionally substituted C_{6-14} aryl group or an optionally substituted heterocyclic group.

[0036]

The "C_{2-6} alkyl group" of the "optionally substituted C_{2-6} alkyl group" and "methyl" of the "substituted methyl group" for R^1 optionally have 1 to 3 substituents at substitutable positions.

Examples of the substituent include

(1) a C_{3-10} cycloalkyl group (e.g., cyclopropyl, cyclohexyl);

(2) a C_{6-14} aryl group (e.g., phenyl, naphthyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from

(a) a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms,

(b) a hydroxy group,

(c) a C_{1-6} alkoxy group, and

(d) a halogen atom;

(3) an aromatic heterocyclic group (e.g., thienyl, furyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, oxazolyl, thiazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, pyrazinyl, quinolyl, indolyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from

(a) a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms,

(b) a hydroxy group,

(c) a C_{1-6} alkoxy group, and

(d) a halogen atom;

(4) a non-aromatic heterocyclic group (e.g., tetrahydrofuryl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, dioxolyl, dioxolanyl, 1,3-dihydro-2-benzofuranyl, thiazolidinyl, thiazolinyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from

(a) a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms,

(b) a hydroxy group,

(c) a C_{1-6} alkoxy group,

(d) a C_{1-6} alkyl-carbonyl group,

(e) a C_{1-6} alkylsulfonyl group,

(f) an oxo group, and

(g) a halogen atom;

(5) an amino group optionally mono- or di-substituted by substituent(s) selected from

(a) a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a hydroxy group and a C_{1-6} alkylsulfonyl group (e.g., methylsulfonyl),

(b) a C_{1-6} alkyl-carbonyl group,

(c) a C_{1-6} alkoxy-carbonyl group optionally substituted by 1 to 3 C_{6-14} aryl groups (e.g., phenyl),

(d) a C_{6-14} aryl-carbonyl group (e.g., benzoyl),

(e) a C_{7-13} aralkyl-carbonyl group (e.g., benzylcarbonyl, phenethylcarbonyl),

(f) a carbamoyl group optionally mono- or di-substituted by substituent(s) selected from a C_{1-6} alkyl group, a C_{6-14} aryl group (e.g., phenyl) and a C_{7-13} aralkyl group (e.g., benzyl),

(g) a C_{1-6} alkylsulfonyl group (e.g., methylsulfonyl, ethylsulfonyl, isopropylsulfonyl),

(h) a C_{6-14} arylsulfonyl group (e.g., benzenesulfonyl, 1-naphthalenesulfonyl, 2-naphthalenesulfonyl) optionally substituted by 1 to 3 C_{1-6} alkyl groups,

(i) a C_{7-13} aralkylsulfonyl group (e.g., benzylsulfonyl)

(j) a C_{3-10} cycloalkyl group (e.g., cyclohexyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a hydroxy

group and a C_{1-6} alkyl group,

(k) an aromatic heterocyclic group (e.g., triazolyl), and

(l) a non-aromatic heterocyclic group (e.g., tetrahydrothiopyranyl, 1-oxidotetrahydrothiopyranyl, 1,1-dioxidotetrahydrothiopyranyl);

(6) an amidino group;

(7) a C_{1-6} alkyl-carbonyl group optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms;

(8) a C_{1-6} alkoxy-carbonyl group optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms;

(9) an aromatic heterocyclyl-carbonyl group (e.g., thienylcarbonyl, indolylcarbonyl) optionally substituted by 1 to 3 amino groups [the amino groups are each optionally mono- or di-substituted by substituent(s) selected from a C_{1-6} alkyl group and an aromatic heterocyclyl-sulfonyl group (e.g., thienylsulfonyl)];

(10) a non-aromatic heterocyclyl-carbonyl group (e.g., piperidinylcarbonyl, piperazinylcarbonyl, morpholinylcarbonyl, thiomorpholinylcarbonyl, 1-oxidothiomorpholinylcarbonyl, 1,1-dioxidothiomorpholinylcarbonyl, pyrrolidinylcarbonyl, azetidinylcarbonyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from

(a) a hydroxy group,

(b) a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 hydroxy groups,

(c) a halogen atom,

(d) a carboxy group,

(e) a C_{1-6} alkoxy-carbonyl group,

(f) an amino group, and

(g) a C_{1-6} alkylsulfonyl group;

(11) a C_{1-6} alkylsulfonyl group (e.g., methylsulfonyl, ethylsulfonyl) optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms;

(12) a carbamoyl group optionally mono- or di-substituted by substituent(s) selected from

(a) a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by 1 to 3

substituents selected from a hydroxy group, a C_{1-6} alkoxy group, a C_{1-6} alkylsulfonyl group (e.g., methylsulfonyl) and an aromatic heterocyclic group (e.g., furyl),

(b) a C_{6-14} aryl group (e.g., phenyl),

(c) a C_{7-13} aralkyl group (e.g., benzyl),

(d) a C_{1-6} alkoxy group,

(e) a C_{3-10} cycloalkyl group (e.g., cyclopropyl),

(f) a C_{1-6} alkylsulfonyl group (e.g., methylsulfonyl),

(g) an aromatic heterocyclic group (e.g., triazolyl, tetrazolyl), and

(h) a non-aromatic heterocyclic group (e.g., tetrahydropyranyl);

(13) a thiocarbamoyl group optionally mono- or di-substituted by C_{1-6} alkyl group(s) optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms;

(14) a sulfamoyl group optionally mono- or di-substituted by C_{1-6} alkyl group(s) optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms;

(15) a carboxy group;

(16) a hydroxy group;

(17) a C_{1-6} alkoxy group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from

(a) a halogen atom,

(b) a carboxy group,

(c) a C_{1-6} alkoxy group, and

(d) a C_{1-6} alkoxy-carbonyl group;

(18) a C_{2-6} alkenyloxy group (e.g., ethenyloxy) optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms;

(19) a C_{3-10} cycloalkyloxy group (e.g., cyclohexyloxy);

(20) a C_{7-13} aralkyloxy group (e.g., benzyloxy) optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms;

(21) a C_{6-14} aryloxy group (e.g., phenyloxy, naphthyloxy);

(22) a C_{1-6} alkyl-carbonyloxy group (e.g., acetyloxy, tert-butylcarbonyloxy);

(23) a mercapto group;

(24) a C_{1-6} alkylthio group (e.g., methylthio, ethylthio) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from

(a) a halogen atom,

(b) a C_{6-14} aryl group, and

(c) a carboxy group;

(25) a C_{6-14} arylthio group (e.g., phenylthio, naphthylthio);

(26) an aromatic heterocyclyl-thio group (e.g., tetrazolylthio) optionally substituted by 1 to 3 C_{1-6} alkyl groups;

(27) a sulfo group;

(28) a cyano group;

(29) an azido group;

(30) a nitro group;

(31) a nitroso group;

(32) a halogen atom;

(33) a C_{1-6} alkylsulfinyl group (e.g., methylsulfinyl);

(34) a C_{3-10} cycloalkyl-C_{1-6} alkyloxy group (e.g., cyclopropylmethyloxy);

(35) a C_{1-3} alkylenedioxy group;

(36) an aromatic heterocyclyl-carbonylthio group (e.g., indolylcarbonylthio) optionally substituted by 1 to 3 amino groups [the amino groups are each optionally mono- or di-substituted by substituent(s) selected from a C_{1-6} alkyl group and an aromatic heterocyclyl-sulfonyl group (e.g., thienylsulfonyl)];

(37) a formyl group;

(38) an aromatic heterocyclyl-oxy group (e.g., pyrimidyloxy, pyrazinyloxy);

(39) a C_{1-6} alkylsulfonyloxy group (e.g., methylsulfonyloxy);

(40) a C_{2-6} alkenyl-carbonyl group (e.g., vinylcarbonyl);

(41) a non-aromatic heterocyclyl-carbonyloxy group (e.g., morpholinylcarbonyloxy) optionally substituted by 1 to 3 C_{1-6} alkyl groups;

(42) a di-tert-butylphenylsilyloxy group;

and the like. When two or more substituents are used, the

substituents may be the same or different.

[0037]

Examples of the "C_{3-10} cycloalkyl group" of the "optionally substituted C_{3-10} cycloalkyl group" for R^1 include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl and the like.

[0038]

The above-mentioned C_{3-10} cycloalkyl group is optionally condensed with a benzene ring to form a fused ring group. Examples of the fused ring group include indanyl, dihydronaphthyl, tetrahydronaphthyl, fluorenyl and the like. In addition, the above-mentioned C_{3-10} cycloalkyl group encompass a cross-liked hydrocarbon group such as bicyclo[2.2.1]heptyl, bicyclo[2.2.2]octyl, bicyclo[3.2.1]octyl, bicyclo[3.2.2]nonyl, bicyclo[3.3.1]nonyl, bicyclo[4.2.1]nonyl, bicyclo[4.3.1]decyl, adamantyl, norbornanyl and the like, and the like.

[0039]

The "C_{3-10} cycloalkyl group" of the "optionally substituted C_{3-10} cycloalkyl group" for R^1 optionally has 1 to 3 substituents at substitutable positions.

Examples of the substituent include

(1) the groups exemplified as the substituents which "C_{2-6} alkyl group" of the "optionally substituted C_{2-6} alkyl group" for R^1 optionally has;

(2) a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from

(a) a halogen atom,

(b) a carboxy group,

(c) a hydroxy group,

(d) a C_{1-6} alkoxy group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a carboxy group and a C_{1-6} alkoxy-carbonyl group,

(e) a C_{1-6} alkyl-carbonyl group,

(f) a C_{1-6} alkoxy-carbonyl group,

(g) a C_{1-6} alkyl-carbonyloxy group (e.g., acetyloxy, tert-butylcarbonyloxy),

(h) a carbamoyl group optionally mono- or di-substituted by substituent(s) selected from

(i) a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a carboxy group, a hydroxy group, a C_{1-6} alkoxy group, a C_{1-6} alkoxy-carbonyl group, an amino group and a C_{1-6} alkylsulfonyl group,

(ii) a C_{3-10} cycloalkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a C_{1-6} alkyl group, a carboxy group, a hydroxy group, a C_{1-6} alkoxy-carbonyl group, an amino group and a C_{1-6} alkylsulfonyl group,

(iii) a C_{1-6} alkylsulfonyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a C_{1-6} alkyl group, a carboxy group, a hydroxy group, a C_{1-6} alkoxy-carbonyl group and an amino group, and

(iv) an amino group optionally mono- or di-substituted by substituent(s) selected from a C_{1-6} alkyl group, a carboxy group, a hydroxy group, a C_{1-6} alkoxy-carbonyl group and a C_{1-6} alkylsulfonyl group,

(i) an aromatic heterocyclic group (e.g., thienyl, tetrazolyl, imidazolyl, furyl, pyridyl) optionally substituted by 1 to 3 C_{1-6} alkyl groups,

(j) a non-aromatic heterocyclic group (e.g., tetrahydrofuranyl, piperidino, piperazinyl, morpholinyl, dihydrooxadiazolyl, hexahydropyrazinooxazinyl (e.g., hexahydropyrazino[2,1-c][1,4]oxazinyl), thiomorpholinyl, 1-oxidothiomorpholinyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a C_{1-6} alkyl-carbonyl group and an oxo group,

(k) an amino group optionally mono- or di-substituted by substituent(s) selected from

(i) a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a non-aromatic heterocyclic group (e.g., morpholinyl), a C_{1-6} alkoxy group and a C_{1-6}

alkylsulfonyl group, and

(ii) a C_{3-10} cycloalkyl group (e.g., cyclopropyl, cyclohexyl),

(l) a C_{1-6} alkylsulfonyl group optionally substituted by 1 to 3 carboxy groups,

(m) a C_{1-6} alkylthio group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a carboxy group, a C_{1-6} alkoxy-carbonyl group, a hydroxy group and a carbamoyl group,

(n) a phosphono group optionally mono- or di-substituted by C_{1-6} alkyl group(s),

(o) a non-aromatic heterocyclyl-carbonyl group (e.g., morpholinylcarbonyl),

(p) an aromatic heterocyclyl-carbonyl group (e.g., thienylcarbonyl, indolylcarbonyl);

(q) a cyano group, and

(r) a C_{6-14} aryloxy group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a carboxy group and a C_{1-6} alkoxy-carbonyl group;

(3) a C_{2-6} alkenyl group (e.g., ethenyl, 1-propenyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from

(a) a halogen atom,

(b) a carboxy group,

(c) a C_{1-6} alkoxy-carbonyl group, and

(d) a carbamoyl group;

(4) a C_{7-13} aralkyl group (e.g., benzyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from

(a) a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms,

(b) a hydroxy group,

(c) a C_{1-6} alkoxy group, and

(d) a halogen atom;

and the like. When two or more substituents are used, the substituents may be the same or different.

[0040]

Examples of the "C_{6-14} aryl group" of the "optionally

substituted C_{6-14} aryl group" for R^1 include phenyl, naphthyl, anthryl, phenanthryl, acenaphthyl, biphenylyl and the like. Of these, phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl and the like are preferable.

[0041]

The "C_{6-14} aryl group" of the "optionally substituted C_{6-14} aryl group" for R^1 optionally has 1 to 3 substituents at substitutable positions. Examples of the substituent include those similar to the substituent which the "C_{3-10} cycloalkyl group" of the "optionally substituted C_{3-10} cycloalkyl group" for R^1 optionally has. When two or more substituents are used, the substituents may be the same or different.

[0042]

Examples of the "heterocyclic group" of the "optionally substituted heterocyclic group" for R^1 include an aromatic heterocyclic group and a non-aromatic heterocyclic group.

[0043]

Examples of the aromatic heterocyclic group include a 4- to 7-membered (preferably 5- or 6-membered) monocyclic aromatic heterocyclic group containing, as a ring-constituting atom besides carbon atoms, 1 to 4 hetero atoms selected from an oxygen atom, a sulfur atom (the sulfur atom is optionally oxidized) and a nitrogen atom, and a fused aromatic heterocyclic group. Examples of the fused aromatic heterocyclic group include a group derived from a fused ring wherein a ring corresponding to the 4- to 7-membered monocyclic aromatic heterocyclic group and 1 or 2 rings selected from a 5- or 6-membered aromatic heterocycle containing 1 or 2 nitrogen atoms (e.g., pyrrole, imidazole, pyrazole, pyrazine, pyridine, pyrimidine), a 5-membered aromatic heterocycle containing one sulfur atom (e.g., thiophene) and a benzene ring are condensed, and the like.

[0044]

Preferable examples of the aromatic heterocyclic group include

monocyclic aromatic heterocyclic groups such as furyl (e.g., 2-furyl, 3-furyl), thienyl (e.g., 2-thienyl, 3-thienyl), pyridyl (e.g., 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl), pyrimidinyl (e.g., 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl), pyridazinyl (e.g., 3-pyridazinyl, 4-pyridazinyl), pyrazinyl (e.g., 2-pyrazinyl), pyrrolyl (e.g., 1-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl), imidazolyl (e.g., 1-imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, 5-imidazolyl), pyrazolyl (e.g., 1-pyrazolyl, 3-pyrazolyl, 4-pyrazolyl), thiazolyl (e.g., 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl), isothiazolyl (e.g., 4-isothiazolyl), oxazolyl (e.g., 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 5-oxazolyl), isoxazolyl, oxadiazolyl (e.g., 1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1,2,4-oxadiazol-5-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl), thiadiazolyl (e.g., 1,3,4-thiadiazol-2-yl, 1,2,4-thiadiazol-3-yl, 1,2,4-thiadiazol-5-yl), triazolyl (e.g., 1,2,4-triazol-1-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,3-triazol-2-yl, 1,2,3-triazol-4-yl), tetrazolyl (e.g., tetrazol-1-yl, tetrazol-5-yl), triazinyl (e.g., 1,2,4-triazin-1-yl, 1,2,4-triazin-3-yl) and the like;

fused heterocyclic groups such as quinolyl (e.g., 2-quinolyl, 3-quinolyl, 4-quinolyl, 6-quinolyl), isoquinolyl (e.g., 3-isoquinolyl), quinazolyl (e.g., 2-quinazolyl, 4-quinazolyl), quinoxalyl (e.g., 2-quinoxalyl, 6-quinoxalyl), benzofuryl (e.g., 2-benzofuryl, 3-benzofuryl), benzothienyl (e.g., 2-benzothienyl, 3-benzothienyl), benzoxazolyl (e.g., 2-benzoxazolyl), benzisoxazolyl (e.g., 7-benzisoxazolyl), benzothiazolyl (e.g., 2-benzothiazolyl), benzimidazolyl (e.g., benzimidazol-1-yl, benzimidazol-2-yl, benzimidazol-5-yl), benzotriazolyl (e.g., 1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl), indolyl (e.g., indol-1-yl, indol-2-yl, indol-3-yl, indol-5-yl), indazolyl (e.g., 1H-indazol-3-yl), pyrrolopyrazinyl (e.g., 1H-pyrrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl, 1H-pyrrolo[2,3-b]pyrazin-6-yl), imidazopyridinyl (e.g., 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl, 2H-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl), imidazopyrazinyl (e.g., 1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl),

imidazothiazolyl (e.g., imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl)pyrazolopyridinyl (e.g., 1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl), pyrazolothienyl (e.g., 2H-pyrazolo[3,4-b]thiophen-2-yl), pyrazolotriazinyl (e.g., pyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazin-3-yl) and the like;

and the like.

[0045]

Examples of the non-aromatic heterocyclic group include a 4- to 7-membered (preferably 5- or 6-membered) monocyclic non-aromatic heterocyclic group containing, as a ring-constituting atom besides carbon atoms, 1 to 4 hetero atoms selected from an oxygen atom, a sulfur atom (the sulfur atom is optionally oxidized) and a nitrogen atom, and a fused non-aromatic heterocyclic group. Examples of the fused non-aromatic heterocyclic group include a group derived from a fused ring wherein a ring corresponding to the 4- to 7-membered monocyclic non-aromatic heterocyclic group and 1 or 2 rings selected from a 5- or 6-membered aromatic or non-aromatic heterocycle containing 1 or 2 nitrogen atoms (e.g., pyrrole, imidazole, pyrazole, pyrazine, pyridine, pyrimidine, pyrrolidine, imidazolidine, pyrazolidine, piperidine, piperazine), a 5-membered aromatic or non-aromatic heterocycle containing one sulfur atom (e.g., thiophene, tetrahydrothiophene) and a benzene ring are condensed, a group wherein the above-mentioned group is partially saturated, and the like.

[0046]

Preferable examples of the non-aromatic heterocyclic group include

monocyclic non-aromatic heterocyclic groups such as tetrahydrofuranyl (e.g., 2-tetrahydrofuranyl), pyrrolidinyl (e.g., 1-pyrrolidinyl), piperidinyl (e.g., piperidino, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl, 4-piperidinyl), morpholinyl (e.g., morpholino), thiomorpholinyl (e.g., thiomorpholino), 1-oxidothiomorpholinyl (e.g., 1-oxidothiomorpholin-4-yl), 1,1-

dioxidothiomorpholinyl (e.g., 1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl), piperazinyl (e.g., 1-piperazinyl, 2-piperazinyl, 3-piperazinyl), hexamethyleniminyl (e.g., hexamethylenimin-1-yl), oxazolidinyl (e.g., oxazolidin-2-yl), thiazolidinyl (e.g., thiazolidin-2-yl), imidazolidinyl (e.g., imidazolidin-2-yl, imidazolidin-3-yl), oxazolinyl (e.g., oxazolin-2-yl), thiazolinyl (e.g., thiazolin-2-yl), imidazolinyl (e.g., imidazolin-2-yl, imidazolin-3-yl), dioxolyl (e.g., 1,3-dioxol-4-yl), dioxolanyl (e.g., 1,3-dioxolan-4-yl), dihydrooxadiazolyl (e.g., 4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl), thioxooxazolidinyl (e.g., 2-thioxo-1,3-oxazolidin-5-yl), pyranyl (e.g., 4-pyranyl), tetrahydropyranyl (e.g., 4-tetrahydropyranyl), thiopyranyl (e.g., 4-thiopyranyl), tetrahydrothiopyranyl (e.g., 4-tetrahydrothiopyranyl), 1-oxidotetrahydrothiopyranyl (e.g., 1-oxidotetrahydrothiopyran-4-yl), 1,1-dioxidotetrahydrothiopyranyl (e.g., 1,1-dioxidotetrahydrothiopyran-4-yl), pyrazolidinyl (e.g., pyrazolidin-1-yl), tetrahydropyrimidinyl, dioxanyl (e.g., 1,3-dioxan-2-yl, 1,3-dioxan-4-yl, 1,3-dioxan-5-yl, 1,4-dioxan-2-yl), dioxenyl (e.g., 4H-1,3-dioxin-2-yl, 4H-1,3-dioxin-4-yl, 4H-1,3-dioxin-5-yl, 4H-1,3-dioxin -6-yl, 2,3-dihydro-1,4-dioxin-2-yl, 2,3-dihydro-1,4-dioxin-5-yl) and the like;

fused non-aromatic heterocyclic groups such as dihydroindolyl (e.g., 2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl), dihydroisoindolyl (e.g., 1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl), dihydrobenzofuranyl (e.g., 2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl), dihydrobenzodioxinyl (e.g., 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl), dihydrobenzodioxepinyl (e.g., 3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepinyl), tetrahydrobenzofuranyl (e.g., 4,5,6,7-tetrahydro-1-benzofuran-3-yl), chromenyl (e.g., 4H-chromen-2-yl, 2H-chromen-3-yl), dihydroquinolinyl (e.g., 1,2-dihydroquinolin-4-yl), tetrahydroquinolinyl (e.g., 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl), dihydroisoquinolinyl (e.g., 1,2-dihydroisoquinolin-4-yl), tetrahydroisoquinolinyl (e.g., 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl), dihydrophthalazinyl (e.g., 1,4-dihydrophthalazin-4-yl), hexahydropyrazinooxazinyl (e.g.,

hexahydropyrazino[2,1-c][1,4]oxazinyl) and the like;
and the like.

[0047]

The "heterocyclic group" of the "optionally substituted heterocyclic group" for R^1 optionally has 1 to 3 substituents at substitutable positions. Examples of the substituent include those similar to the substituent which the "C_{3-10} cycloalkyl group" of the "optionally substituted C_{3-10} cycloalkyl group" for R^1 optionally has. When two or more substituents are used, the substituents may be the same or different.

[0048]

R^1 is preferably an optionally substituted C_{6-14} aryl group (preferably phenyl) or an optionally substituted heterocyclic group (preferably an aromatic heterocyclic group (preferably pyridyl)).

[0049]

Preferable examples of the substituent for the C_{6-14} aryl group or heterocyclic group include
(1) a C_{1-6} alkylsulfonyl group (preferably methylsulfonyl),
(2) a C_{1-6} alkyl group (preferably methyl) optionally substituted by 1 to 3 C_{1-6} alkoxy groups (preferably methoxy)
and the like, particularly preferably a C_{1-6} alkylsulfonyl group (preferably methylsulfonyl).

[0050]

R^1 is more preferably a C_{6-14} aryl group (preferably phenyl) optionally substituted by 1 to 3 C_{1-6} alkylsulfonyl groups (preferably methylsulfonyl).

[0051]

In another embodiment, R^1 is more preferably a C_{6-14} aryl group (preferably phenyl) or a heterocyclic group (preferably an aromatic heterocyclic group (preferably pyridyl)), each of which is optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from
(1) a C_{1-6} alkylsulfonyl group (preferably methylsulfonyl), and

(2) a C_{1-6} alkyl group (preferably methyl) optionally substituted by 1 to 3 C_{1-6} alkoxy groups (preferably methoxy).

[0052]

In the embodiment, R^1 is particularly preferably a C_{6-14} aryl group (preferably phenyl) or a heterocyclic group (preferably an aromatic heterocyclic group (preferably pyridyl)), each of which is optionally substituted by 1 to 3 C_{1-6} alkylsulfonyl groups (preferably methylsulfonyl).

[0053]

R^2 is an optionally substituted C_{1-6} alkyl group or an optionally substituted C_{3-10} cycloalkyl group.

[0054]

The "C_{1-6} alkyl group" of the "optionally substituted C_{1-6} alkyl group" for R^2 optionally has 1 to 3 substituents at substitutable positions. Examples of the substituent include those similar to the substituent which the "C_{2-6} alkyl group" of the "optionally substituted C_{2-6} alkyl group" for R^1 optionally has. When two or more substituents are used, the substituents may be the same or different.

[0055]

Examples of the "optionally substituted C_{3-10} cycloalkyl group" for R^2 include those similar to the "optionally substituted C_{3-10} cycloalkyl group" for R^1.

[0056]

R^2 is preferably an optionally substituted C_{1-6} alkyl group (preferably methyl, ethyl, isopropyl).

[0057]

Preferable examples of the substituent for the C_{1-6} alkyl group include

(1) a C_{6-14} aryl group (preferably phenyl),

(2) an aromatic heterocyclic group (preferably pyridyl, imidazolyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from

(a) a halogen atom (preferably chlorine atom), and

(b) a C_{1-6} alkyl group (preferably methyl),

(3) a non-aromatic heterocyclic group (preferably tetrahydropyranyl),
(4) a hydroxy group,
(5) a C_{1-6} alkoxy group (preferably methoxy),
(6) a di-tert-butylphenylsilyloxy group
and the like.

[0058]

R^2 is more preferably a C_{1-6} alkyl group (preferably methyl, ethyl, isopropyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from
(1) a C_{6-14} aryl group (preferably phenyl),
(2) an aromatic heterocyclic group (preferably pyridyl, imidazolyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from
(a) a halogen atom (preferably chlorine atom), and
(b) a C_{1-6} alkyl group (preferably methyl),
(3) a non-aromatic heterocyclic group (preferably tetrahydropyranyl),
(4) a hydroxy group,
(5) a C_{1-6} alkoxy group (preferably methoxy), and
(6) a di-tert-butylphenylsilyloxy group.

[0059]

R^3 is a hydrogen atom or a halogen atom.

R^3 is preferably a hydrogen atom.

[0060]

Ring A is an optionally further substituted 6-membered ring.

[0061]

Examples of the "6-membered ring" of the "optionally further substituted 6-membered ring" for ring A include benzene, cyclohexene, cyclohexadiene, a 6-membered aromatic heterocycle and a 6-membered non-aromatic heterocycle.

[0062]

Examples of the 6-membered aromatic heterocycle include a 6-membered ring, from among rings corresponding to the

aromatic heterocyclic group exemplified as the "heterocyclic group" of the "optionally substituted heterocyclic group" for R^1, specifically, pyridine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, triazine and the like.

[0063]

Examples of the 6-membered non-aromatic heterocycle include a 6-membered ring, from among rings corresponding to the non-aromatic heterocyclic group exemplified as the "heterocyclic group" of the "optionally substituted heterocyclic group" for R^1, specifically, piperidine, piperazine, morpholine, thiomorpholine, pyran, tetrahydropyran, thiopyran, tetrahydrothiopyran, 1-oxidotetrahydrothiopyran, 1,1-dioxidotetrahydrothiopyran, tetrahydropyrimidine, dioxane and the like.

[0064]

The "6-membered ring" of the "optionally further substituted 6-membered ring" for ring A is preferably benzene.

[0065]

The "6-membered ring" of the "optionally further substituted 6-membered ring" for ring A optionally has, besides $-W^1-R^1$ and $-W^2-R^2$, 1 or 2 substituents at substitutable positions. Examples of the substituent include those similar to the substituent which the "C_{3-10} cycloalkyl group" of the "optionally substituted C_{3-10} cycloalkyl group" for R^1 optionally has. When two or more substituents are used, the substituents may be the same or different.

[0066]

Preferable examples of the substituent for the "6-membered ring" include a halogen atom (preferably fluorine atom) and the like.

[0067]

Ring A is preferably a 6-membered ring (preferably benzene) optionally substituted by, besides $-W^1-R^1$ and $-W^2-R^2$, 1 to 3 halogen atoms (preferably fluorine atom).

[0068]

Ring A is more preferably a 6-membered ring (preferably benzene) having no substituents except $-W^1-R^1$ and $-W^2-R^2$.

[0069]

Ring B is an optionally substituted 5- to 7-membered nitrogen-containing heterocycle.

Examples of the "5- to 7-membered nitrogen-containing heterocycle" of the "optionally substituted 5- to 7-membered nitrogen-containing heterocycle" for ring B include a 5- to 7-membered ring containing at least one nitrogen atom, from among rings corresponding to the "heterocyclic group" of the "optionally substituted heterocyclic group" for R^1, specifically, pyridine, pyrimidine, pyridazine, pyrazine, pyrroline, imidazole, pyrazole, thiazole, isothiazole, oxazole, isoxazole, oxadiazole, thiadiazole, triazole, tetrazole, triazine, pyrrolidine, piperidine, morpholine, thiomorpholine, piperazine, hexamethylenimine, oxazolidine, thiazolidine, imidazolidine, oxazoline, thiazoline, imidazoline, dihydrooxadiazoline, pyrazolidine, tetrahydropyrimidine and the like.

[0070]

The "5- to 7-membered nitrogen-containing heterocycle" of the "optionally substituted 5- to 7-membered nitrogen-containing heterocycle" for ring B is preferably a 5-membered nitrogen-containing heterocycle (preferably thiazoline, thiazole, thiadiazole), more preferably a 5-membered nitrogen-containing non-aromatic heterocycle (preferably thiazoline).

[0071]

The "5- to 7-membered nitrogen-containing heterocycle" of the "optionally substituted 5- to 7-membered nitrogen-containing heterocycle" for ring B optionally has 1 to 5 (preferably 1 to 3) substituents at substitutable positions. Examples of the substituent include those similar to the substituent which the "C_{3-10} cycloalkyl group" of the "optionally substituted C_{3-10} cycloalkyl group" for R^1 optionally has. When two or more substituents are used, the

substituents may be the same or different.

When two or more substituents are used, the two substituents bonded to the single atom or the adjacent atoms, in combination, from an "optionally substituted ring".

Examples of the "ring" of the "optionally substituted ring" include a C_{3-10} cycloalkane, a C_{3-10} cycloalkene, a C_{4-10} cycloalkadiene, a C_{6-14} aryl group, a heterocycle and the like.

Examples of the C_{3-10} cycloalkane include a ring corresponding to the "C_{3-10} cycloalkyl group" of the "optionally substituted C_{3-10} cycloalkyl group" for R^1.

Examples of the C_{6-14} arene include a ring corresponding to the "C_{6-14} aryl group" of the "optionally substituted C_{6-14} aryl group" for R^1.

Examples of the heterocycle include a ring corresponding to the aromatic heterocyclic group and non-aromatic heterocyclic group exemplified as the "heterocyclic group" of the "optionally substituted heterocyclic group" for R^1.

[0072]

Examples of the C_{3-10} cycloalkene include cyclopropene, cyclobutene, cyclopentene, cyclohexene, cycloheptene, cyclooctene and the like.

[0073]

Examples of the C_{4-10} cycloalkadiene include 1,3-cyclopentadiene, 1,3-cyclohexadiene, 1,4-cyclohexadiene, 1,3-cycloheptadiene and the like.

[0074]

The "ring" of the "optionally substituted ring" optionally has 1 to 3 substituents at substitutable positions. Examples of the substituent include those similar to the substituent which the "C_{3-10} cycloalkyl group" of the "optionally substituted C_{3-10} cycloalkyl group" for R^1 optionally has. When two or more substituents are used, the substituents may be the same or different.

[0075]

Preferable examples of the substituent include

(1) a C_{1-6} alkyl group (preferably methyl, ethyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from

(a) a hydroxy group,

(b) a carbamoyl group,

(c) a carboxy group,

(d) a C_{1-6} alkoxy-carbonyl group (preferably ethoxycarbonyl), and

(e) a non-aromatic heterocyclic group (preferably thiomorpholinyl, 1-oxidothiomorpholinyl),

(2) a C_{1-6} alkoxy-carbonyl group (preferably ethoxycarbonyl) and the like.

[0076]

In another embodiment, preferable examples of the substituent include

(1) a C_{1-6} alkyl group (preferably methyl, ethyl, isobutyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from

(a) a hydroxy group,

(b) a carbamoyl group optionally mono- or di-substituted by substituent(s) selected from

(i) a C_{1-6} alkyl group (preferably methyl, ethyl, propyl, isobutyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a hydroxy group and a C_{1-6} alkoxy group (preferably methoxy), and

(ii) a C_{3-10} cycloalkyl group (preferably cyclopropyl),

(c) a C_{1-6} alkoxy group (preferably methoxy),

(d) a carboxy group,

(e) a C_{1-6} alkoxy-carbonyl group (preferably ethoxycarbonyl),

(f) a non-aromatic heterocyclic group (preferably thiomorpholinyl, 1-oxidothiomorpholinyl), and

(g) a non-aromatic heterocyclyl-carbonyl group (preferably morpholinylcarbonyl),

(2) a C_{1-6} alkoxy-carbonyl group (preferably ethoxycarbonyl) and the like.

[0077]

Ring B is preferably a 5- to 7-membered nitrogen-

containing heterocycle (preferably a 5-membered nitrogen-containing heterocycle (preferably thiazoline, thiazole, thiadiazole), more preferably a 5-membered nitrogen-containing non-aromatic heterocycle (preferably thiazoline)) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from

(1) a C_{1-6} alkyl group (preferably methyl, ethyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from

(a) a hydroxy group,

(b) a carbamoyl group,

(c) a carboxy group,

(d) a C_{1-6} alkoxy-carbonyl group (preferably ethoxycarbonyl), and

(e) a non-aromatic heterocyclic group (preferably thiomorpholinyl, 1-oxidothiomorpholinyl), and

(2) a C_{1-6} alkoxy-carbonyl group (preferably ethoxycarbonyl).

[0078]

In another embodiment, ring B is preferably a 5- to 7-membered nitrogen-containing heterocycle (preferably a 5-membered nitrogen-containing heterocycle (preferably thiazoline, thiazole, thiadiazole), more preferably a 5-membered nitrogen-containing non-aromatic heterocycle (preferably thiazoline)) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from

(1) a C_{1-6} alkyl group (preferably methyl, ethyl, isobutyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from

(a) a hydroxy group,

(b) a carbamoyl group optionally mono- or di-substituted by substituent(s) selected from

(i) a C_{1-6} alkyl group (preferably methyl, ethyl, propyl, isobutyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a hydroxy group and a C_{1-6} alkoxy group (preferably methoxy), and

(ii) a C_{3-10} cycloalkyl group (preferably cyclopropyl),

(c) a C_{1-6} alkoxy group (preferably methoxy),

(d) a carboxy group,

(e) a C_{1-6} alkoxy-carbonyl group (preferably ethoxycarbonyl),

(f) a non-aromatic heterocyclic group (preferably thiomorpholinyl, 1-oxidothiomorpholinyl), and

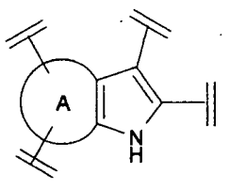
(g) a non-aromatic heterocyclyl-carbonyl group (preferably morpholinylcarbonyl), and

(2) a C_{1-6} alkoxy-carbonyl group (preferably ethoxycarbonyl).

[0079]

In the formula (I), the structure represented by

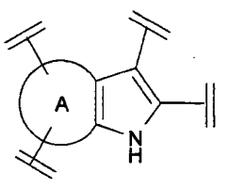
[0080]



[0081]

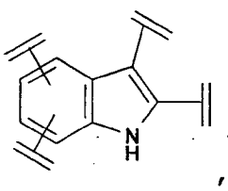
means a group derived from a bicycle formed by ring A and the pyrrole ring having one common bond (that is, they are condensed). The bond multiplicity for ring A and that for the pyrrole ring, involved in the bicycle formation, are the same. For example, when the structure represented by

[0082]



is the structure represented by

[0083]



,

[0084]

ring A is "benzene".

[0085]

W^1 and W^2 are independently O, S, SO, SO_2 or NR^4 wherein R^4 is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group.

W^1 and W^2 is preferably independently O, S, SO or SO_2.

W^1 and W^2 is more preferably both O.

[0086]

Compound (I) does not encompass N-methyl-4-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio]-2-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-indol-7-amine.

[0087]

Compound (I) is preferably the following compound.

[Compound (A'-I)]

Compound (I) wherein

ring A is benzene;

ring B is an optionally substituted 5-membered nitrogen-containing heterocycle;

W^1 and W^2 are both O;

R^1 is an optionally substituted C_{6-14} aryl group or an optionally substituted heterocyclic group;

R^2 is an optionally substituted C_{1-6} alkyl group; and

R^3 is a hydrogen atom.

[0088]

[Compound (A-I)]

Compound (I) wherein

ring A is a 6-membered ring (preferably benzene) having no substituents except $-W^1-R^1$ and $-W^2-R^2$;

ring B is a 5- to 7-membered nitrogen-containing heterocycle (preferably a 5-membered nitrogen-containing heterocycle (preferably thiazoline, thiazole, thiadiazole), more preferably a 5-membered nitrogen-containing non-aromatic heterocycle (preferably thiazoline)) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from

(1) a C_{1-6} alkyl group (preferably methyl, ethyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from

(a) a hydroxy group,

(b) a carbamoyl group,

(c) a carboxy group,

(d) a C_{1-6} alkoxy-carbonyl group (preferably ethoxycarbonyl), and

(e) a non-aromatic heterocyclic group (preferably thiomorpholinyl, 1-oxidothiomorpholinyl), and

(2) a C_{1-6} alkoxy-carbonyl group (preferably ethoxycarbonyl);

W^1 and W^2 are both O;

R^1 is a C_{6-14} aryl group (preferably phenyl) optionally substituted by 1 to 3 C_{1-6} alkylsulfonyl groups (preferably methylsulfonyl);

R^2 is a C_{1-6} alkyl group (preferably methyl, isopropyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from

(1) a C_{6-14} aryl group (preferably phenyl),

(2) an aromatic heterocyclic group (preferably pyridyl, imidazolyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from

(a) a halogen atom (preferably chlorine atom), and

(b) a C_{1-6} alkyl group (preferably methyl),

(3) a non-aromatic heterocyclic group (preferably tetrahydropyranyl),

(4) a hydroxy group,

(5) a C_{1-6} alkoxy group (preferably methoxy), and

(6) a di-tert-butylphenylsilyloxy group; and

R^3 is a hydrogen atom.

[0089]

[Compound (B-I)]

Compound (I) wherein

ring A is a 6-membered ring (preferably benzene) optionally substituted by, besides $-W^1-R^1$ and $-W^2-R^2$, 1 to 3 halogen atoms (preferably fluorine atom);

ring B is a 5- to 7-membered nitrogen-containing heterocycle (preferably a 5-membered nitrogen-containing heterocycle (preferably thiazoline, thiazole, thiadiazole), more preferably a 5-membered nitrogen-containing non-aromatic heterocycle (preferably thiazoline)) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from

(1) a C_{1-6} alkyl group (preferably methyl, ethyl, isobutyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from

(a) a hydroxy group,

(b) a carbamoyl group optionally mono- or di-substituted by substituent(s) selected from

(i) a C_{1-6} alkyl group (preferably methyl, ethyl, propyl, isobutyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a hydroxy group and a C_{1-6} alkoxy group (preferably methoxy), and

(ii) a C_{3-10} cycloalkyl group (preferably cyclopropyl),

(c) a C_{1-6} alkoxy group (preferably methoxy),

(d) a carboxy group,

(e) a C_{1-6} alkoxy-carbonyl group (preferably ethoxycarbonyl),

(f) a non-aromatic heterocyclic group (preferably thiomorpholinyl, 1-oxidothiomorpholinyl), and

(g) a non-aromatic heterocyclyl-carbonyl group (preferably morpholinylcarbonyl), and

(2) a C_{1-6} alkoxy-carbonyl group (preferably ethoxycarbonyl);

W^1 and W^2 are both O;

R^1 is a C_{6-14} aryl group (preferably phenyl) or a heterocyclic group (preferably an aromatic heterocyclic group (preferably pyridyl)), each of which is optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from

(1) a C_{1-6} alkylsulfonyl group (preferably methylsulfonyl), and

(2) a C_{1-6} alkyl group (preferably methyl) optionally substituted by 1 to 3 C_{1-6} alkoxy groups (preferably methoxy);

R^2 is a C_{1-6} alkyl group (preferably methyl, ethyl, isopropyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from

(1) a C_{6-14} aryl group (preferably phenyl),

(2) an aromatic heterocyclic group (preferably pyridyl, imidazolyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from

(a) a halogen atom (preferably chlorine atom), and

(b) a C_{1-6} alkyl group (preferably methyl),

(3) a non-aromatic heterocyclic group (preferably tetrahydropyranyl),

(4) a hydroxy group,

(5) a C_{1-6} alkoxy group (preferably methoxy), and

(6) a di-tert-butylphenylsilyloxy group; and

R^3 is a hydrogen atom.

[0090]

Of compound (I), compound (II) is preferable, more preferably the following compounds.

[Compound (A-II)]

Compound (II) wherein

ring A is benzene;

ring B is an optionally substituted 5-membered nitrogen-containing heterocycle;

W^1 and W^2 are both O;

R^1 is an optionally substituted C_{6-14} aryl group or an optionally substituted heterocyclic group;

R^2 is an optionally substituted C_{1-6} alkyl group; and

R^3 is a hydrogen atom.

[0091]

[Compound (B-II)]

Compound (II) wherein

ring A is a 6-membered ring (preferably benzene) optionally substituted by, besides $-W^1-R^1$ and $-W^2-R^2$, 1 to 3 halogen atoms (preferably fluorine atom);

ring B is a 5- to 7-membered nitrogen-containing heterocycle (preferably a 5-membered nitrogen-containing heterocycle (preferably thiazoline, thiazole, thiadiazole), more preferably a 5-membered nitrogen-containing non-aromatic heterocycle (preferably thiazoline)) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from

(1) a C_{1-6} alkyl group (preferably methyl, ethyl, isobutyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from

(a) a hydroxy group,

(b) a carbamoyl group optionally mono- or di-substituted by substituent(s) selected from

(i) a C_{1-6} alkyl group (preferably methyl, ethyl, propyl, isobutyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents

selected from a hydroxy group and a C_{1-6} alkoxy group (preferably methoxy), and

(ii) a C_{3-10} cycloalkyl group (preferably cyclopropyl),

(c) a C_{1-6} alkoxy group (preferably methoxy),

(d) a carboxy group,

(e) a C_{1-6} alkoxy-carbonyl group (preferably ethoxycarbonyl),

(f) a non-aromatic heterocyclic group (preferably thiomorpholinyl, 1-oxidothiomorpholinyl), and

(g) a non-aromatic heterocyclyl-carbonyl group (preferably morpholinylcarbonyl), and

(2) a C_{1-6} alkoxy-carbonyl group (preferably ethoxycarbonyl);

W^1 and W^2 are both O;

R^1 is a C_{6-14} aryl group (preferably phenyl) or a heterocyclic group (preferably an aromatic heterocyclic group (preferably pyridyl)), each of which is optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from

(1) a C_{1-6} alkylsulfonyl group (preferably methylsulfonyl), and

(2) a C_{1-6} alkyl group (preferably methyl) optionally substituted by 1 to 3 C_{1-6} alkoxy groups (preferably methoxy);

R^2 is a C_{1-6} alkyl group (preferably methyl, ethyl, isopropyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from

(1) a C_{6-14} aryl group (preferably phenyl),

(2) an aromatic heterocyclic group (preferably pyridyl, imidazolyl) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from

(a) a halogen atom (preferably chlorine atom), and

(b) a C_{1-6} alkyl group (preferably methyl),

(3) a non-aromatic heterocyclic group (preferably tetrahydropyranyl),

(4) a hydroxy group,

(5) a C_{1-6} alkoxy group (preferably methoxy), and

(6) a di-tert-butylphenylsilyloxy group; and

R^3 is a hydrogen atom.

[0092]

When compound (I) or compound (II) [hereinafter to be

correctively abbreviated as compound (I)] is in the form of a salt, as such salts, for example, a salt with inorganic base, a salt with organic base, a salt with inorganic acid, a salt with organic acid, a salt with basic or acidic amino acid and the like.

Preferable examples of the salt with inorganic base include alkali metal salts such as sodium salt, potassium salt and the like; alkaline earth metal salts such as calcium salt, magnesium salt and the like; aluminum salts; ammonium salts and the like.

Preferable examples of the salt with organic base include salts with trimethylamine, triethylamine, pyridine, picoline, ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, dicyclohexylamine, N,N-dibenzylethylenediamine and the like.

Preferable examples of the salt with inorganic acid include salt with hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid and the like.

Preferable examples of the salt with organic acid include salts with formic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, fumaric acid, oxalic acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, succinic acid, malic acid, methanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid and the like.

Preferable examples of the salt with basic amino acid include salts with arginine, lysine, ornithine and the like.

Preferable examples of the salt with acidic amino acid include salts with aspartic acid, glutamic acid and the like.

[0093]

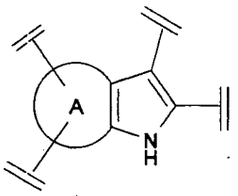
A prodrug of the compound (I) means a compound which is converted to the compound (I) with a reaction due to an enzyme, an gastric acid, etc. under the physiological condition in the living body, that is, a compound which is converted to the compound (I) with enzymatic oxidation, reduction, hydrolysis and the like; a compound which is converted to the compound (I) by hydrolysis and the like due to gastric acid and the like. A prodrug of the compound (I) may be a compound obtained

by subjecting an amino group in the compound (I) to an acylation, alkylation or phosphorylation (e.g., a compound obtained by subjecting an amino group in the compound (I) to an eicosanoylation, alanylation, pentylaminocarbonylation, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methoxycarbonylation, tetrahydrofuranylation, pyrrolidylmethylation, pivaloyloxymethylation or tert-butylation); a compound obtained by subjecting a hydroxy group in the compound (I) to an acylation, alkylation, phosphorylation or boration (e.g., a compound obtained by subjecting an hydroxy group in the compound (I) to an acetylation, palmitoylation, propanoylation, pivaloylation, succinylation, fumarylation, alanylation or dimethylaminomethylcarbonylation); a compound obtained by subjecting a carboxy group in the compound (I) to an esterification or amidation (e.g., a compound obtained by subjecting a carboxy group in the compound (I) to an ethyl esterification, phenyl esterification, carboxymethyl esterification, dimethylaminomethyl esterification, pivaloyloxymethyl esterification, ethoxycarbonyloxyethyl esterification, phthalidyl esterification, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl esterification, cyclohexyloxycarbonylethyl esterification or methylamidation) and the like. These compounds can be produced from the compound (I) according to a method known *per se*.

A prodrug of the compound (I) may also be one which is converted into the compound (I) under a physiological condition, such as those described in IYAKUHIN NO KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Vol. 7, Design of Molecules, p.163-198, Published by HIROKAWA SHOTEN (1990).

Preferable specific examples of the prodrug of compound (I) include a compound wherein the amino group of the moiety pyrrole in the structure represented by the formula (I)

[0094]



[0095]

is acylated, alkylated, sulfonylated or phosphorylated.

[0096]

The compound (I) may be labeled with an isotope (e.g., ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{125}I etc.) and the like.

Furthermore, the compound (I) may be a non-hydrate or hydrate.

Deuterium-converted compound wherein ^{1}H has been converted to $^{2}H(D)$ are also encompassed in the compound (I).

[0097]

The compound (I) or a prodrug thereof (hereinafter sometimes to be abbreviated as the compound of the present invention) shows low toxicity and can be used as an agent for the prophylaxis or treatment of various diseases to be mentioned later for mammals (e.g., humans, mice, rats, rabbits, dogs, cats, bovines, horses, pigs, monkeys) as they are or by admixing with a pharmacologically acceptable carrier and the like to give a pharmaceutical composition.

[0098]

Here, various organic or inorganic carriers conventionally used as materials for pharmaceutical preparations are used as a pharmacologically acceptable carrier, which are added as excipient, lubricant, binder and disintegrant for solid preparations; solvent, solubilizing agent, suspending agent, isotonicity agent, buffer and soothing agent for liquid preparations, and the like. Where necessary, an additive for pharmaceutical preparations such as preservative, antioxidant, colorant, sweetening agent and the like can be used.

[0099]

Preferable examples of the excipient include lactose,

sucrose, D-mannitol, D-sorbitol, starch, α-starch, dextrin, crystalline cellulose, low-substituted hydroxypropylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, gum acacia, pullulan, light anhydrous silicic acid, synthetic aluminum silicate, magnesium aluminate metasilicate and the like.

Preferred examples of the lubricant include magnesium stearate, calcium stearate, talc, colloidal silica and the like.

[0100]

Preferable examples of the binder include α-starch, saccharose, gelatin, gum acacia, methylcellulose, carboxymethylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, crystalline cellulose, sucrose, D-mannitol, trehalose, dextrin, pullulan, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, polyvinylpyrrolidone and the like.

[0101]

Preferable examples of the disintegrant include lactose, sucrose, starch, carboxymethylcellulose, calcium carboxymethylcellulose, sodium croscarmellose, sodium carboxymethylstarch, light anhydrous silicic acid, low-substituted hydroxypropylcellulose and the like.

[0102]

Preferable examples of the solvent include water for injection, physiological brine, Ringer's solution, alcohol, propylene glycol, polyethylene glycol, sesame oil, corn oil, olive oil, cottonseed oil and the like.

[0103]

Preferred examples of the solubilizing agent include polyethylene glycol, propylene glycol, D-mannitol, trehalose, benzyl benzoate, ethanol, trisaminomethane, cholesterol, triethanolamine, sodium carbonate, sodium citrate, sodium salicylate, sodium acetate and the like.

[0104]

Preferred examples of the suspending agent include surfactants such as stearyltriethanolamine, sodium lauryl

sulfate, lauryl aminopropionic acid, lecithin, benzalkonium chloride, benzethonium chloride, glyceryl monostearate and the like; hydrophilic polymers such as polyvinyl alcohol, polyvinylpyrrolidone, sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose and the like; polysorbates, polyoxyethylene hydrogenated castor oil and the like.

[0105]

Preferred examples of the isotonicity agent include sodium chloride, glycerol, D-mannitol, D-sorbitol, glucose and the like.

Preferred examples of the buffer include buffers such as phosphate, acetate, carbonate, citrate and the like.

Preferred examples of the soothing agent include benzyl alcohol and the like.

Preferred examples of the preservative include p-oxybenzoates, chlorobutanol, benzyl alcohol, phenethyl alcohol, dehydroacetic acid, sorbic acid and the like.

Preferred examples of the antioxidant include sulfite, ascorbate and the like.

[0106]

Preferable examples of the colorant include water-soluble edible tar pigments (e.g., foodcolors such as Food Color Red Nos. 2 and 3, Food Color Yellow Nos. 4 and 5, Food Color Blue Nos. 1 and 2 and the like), water insoluble lake pigments (e.g., aluminum salt of the aforementioned water-soluble edible tar pigment), natural pigments (e.g., beta carotene, chlorophil, red iron oxide) and the like.

Preferable examples of the sweetening agent include saccharin sodium, dipotassium glycyrrhizinate, aspartame, stevia and the like.

[0107]

The dosage form of the aforementioned pharmaceutical composition is, for example, an oral agent such as tablets (inclusive of sugar-coated tablets, film-coated tablets,

sublingual tablets and orally disintegrable tablets), capsules (inclusive of soft capsules and microcapsules), granules, powders, troches, syrups, emulsions, suspensions, films (e.g., orally disintegrable film) and the like; a parenteral agent such as injections (e.g., subcutaneous injections, intravenous injections, intramuscular injections, intraperitoneal injections, drip infusions), external agents (e.g., transdermal preparations, ointments), suppositories (e.g., rectal suppositories, vaginal suppositories), pellets, nasal preparations, pulmonary preparations (inhalations), ophthalmic preparations and the like, and the like. These may be administered safely via an oral or parenteral (e.g., topical, rectal, intravenous administrations etc.) route.

These agents may be controlled-release preparations such as rapid-release preparations and sustained-release preparations (e.g., sustained-release microcapsules).

[0108]

The pharmaceutical composition can be produced according to a method conventionally used in the field of pharmaceutical preparation, such as the method described in Japan Pharmacopoeia and the like. Concrete production methods of preparations are described in detail in the following.

While the content of the compound of the present invention in the pharmaceutical composition varies depending on the dosage form, dose of the compound of the present invention and the like, it is, for example, about 0.1 to 100 wt%.

[0109]

The compound of the present invention has a superior GK activating action, and can be used as an agent for the prophylaxis or treatment of various diseases for mammals (e.g., human, bovine, horse, dog, cat, monkey, mouse, rat, specifically human). In addition, as the compound of the present invention has a selective GK activating action, it shows low toxicity (e.g., acute toxicity, chronic toxicity,

cardiotoxicity, carcinogenic, genetic toxicity), which causes fewer side effects.

[0110]

The compound of the present invention can be used as an agent for the prophylaxis or treatment of diabetes (e.g., type-1 diabetes, type-2 diabetes, gestational diabetes, obese diabetes etc.); an agent for the prophylaxis or treatment of obesity; an agent for the prophylaxis or treatment of hyperlipidemia (e.g., hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, hypo-HDL-emia, postprandial hyperlipidemia etc.); an agent for the prophylaxis or treatment of arteriosclerosis; an agent for the prophylaxis or treatment of impaired glucose tolerance (IGT); and an agent for preventing progression of impaired glucose tolerance into diabetes.

[0111]

For diagnostic criteria of diabetes, Japan Diabetes Society reported new diagnostic criteria in 1999.

According to this report, diabetes is a condition showing any of a fasting blood glucose level (glucose concentration of intravenous plasma) of not less than 126 mg/dl, a 75 g oral glucose tolerance test (75 g OGTT) 2 h level (glucose concentration of intravenous plasma) of not less than 200 mg/dl, and a non-fasting blood glucose level (glucose concentration of intravenous plasma) of not less than 200 mg/dl. A condition not falling under the above-mentioned diabetes and different from "a condition showing a fasting blood glucose level (glucose concentration of intravenous plasma) of less than 110 mg/dl or a 75 g oral glucose tolerance test (75 g OGTT) 2 h level (glucose concentration of intravenous plasma) of less than 140 mg/dl" (normal type) is called a "borderline type".

[0112]

In addition, ADA (American Diabetes Association) and WHO reported new diagnostic criteria of diabetes.

71

According to these reports, diabetes is a condition showing a fasting blood glucose level (glucose concentration of intravenous plasma) of not less than 126 mg/dl, or a 75 g oral glucose tolerance test 2 h level (glucose concentration of intravenous plasma) of not less than 200 mg/dl.

[0113]

According to the above-mentioned reports by ADA and WHO, impaired glucose tolerance is a condition showing a 75 g oral glucose tolerance test 2 h level (glucose concentration of intravenous plasma) of not less than 140 mg/dl and less than 200 mg/dl. According to the report of ADA, a condition showing a fasting blood glucose level (glucose concentration of intravenous plasma) of not less than 100 mg/dl and less than 126 mg/dl is called IFG (Impaired Fasting Glucose). According to the report of WHO, among the IFG (Impaired Fasting Glucose), a condition showing a 75 g oral glucose tolerance test 2 h level (glucose concentration of intravenous plasma) of not less than 110 mg/dl and less than 126 mg/dl is called IFG (Impaired Fasting Glycemia).

[0114]

The compound of the present invention can also be used as an agent for the prophylaxis or treatment of diabetes, borderline type, impaired glucose tolerance, IFG (Impaired Fasting Glucose) and IFG (Impaired Fasting Glycemia), as determined according to the above-mentioned new diagnostic criteria. Moreover, the compound of the present invention can prevent progress of borderline type, impaired glucose tolerance, IFG (Impaired Fasting Glucose) or IFG (Impaired Fasting Glycemia) into diabetes.

[0115]

The compound of the present invention can also be used as an agent for the prophylaxis or treatment of, for example, diabetic complications [e.g., neuropathy, nephropathy, retinopathy, cataract, macroangiopathy, osteopenia, hyperosmolar diabetic coma, infectious disease (e.g.,

respiratory infection, urinary tract infection, gastrointestinal infection, dermal soft tissue infections, inferior limb infection), diabetic foot lesion (e.g., gangrene, ulcer), xerostomia, hypacusis, cerebrovascular disorder, peripheral blood circulation disorder, diabetic diarrhea], obesity, osteoporosis, cachexia (e.g., cancerous cachexia, tuberculous cachexia, diabetic cachexia, blood disease cachexia, endocrine disease cachexia, infectious disease cachexia or cachexia due to acquired immunodeficiency syndrome), fatty liver, hypertension, polycystic ovary syndrome, kidney disease (e.g., diabetic nephropathy, glomerular nephritis, glomerulosclerosis, nephrotic syndrome, hypertensive nephrosclerosis, end stage kidney disease, pyelonephritis, hydronephrosis), muscular dystrophy, myocardial infarction, angina pectoris, cerebrovascular accident (e.g., cerebral infarction, cerebral apoplexy), abnormal sugar metabolism, abnormal lipid metabolism, insulin resistance syndrome, Syndrome X, metabolic syndrome (according to the above-mentioned report by WHO, state concurrently associated with at least one of type 2 diabetes, impaired glucose tolerance and insulin resistance, and at least two from obesity, abnormal lipid metabolism, hypertension and trace albumin urine), Cushing's syndrome, hyperinsulinemia, hyperinsulinemia-induced sensory disorder, tumor (e.g., leukemia, breast cancer, prostate cancer, skin cancer), irritable bowel syndrome, acute or chronic diarrhea, inflammatory diseases (e.g., chronic rheumatoid arthritis, spondylitis deformans, osteoarthritis, lumbago, gout, postoperative or traumatic inflammation, swelling, neuralgia, pharyngolaryngitis, cystitis, hepatitis (inclusive of non-alcoholic steatohepatitis), pneumonia, pancreatitis, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, stomach mucous membrane injury (including stomach mucous membrane injury caused by aspirin)), visceral fat syndrome, Alzheimer's disease, cerebrovascular dementia, depression and the like.

[0116]

The compound of the present invention can also be used for improvement of insulin resistance, promotion or increase of insulin secretion, decrease of visceral fat, suppression of accumulation of visceral fat, improvement of sugar metabolism, improvement of lipid metabolism (including suppression of oxidative LDL production, improvement of lipoprotein metabolism, lowering of blood remnant), improvement of coronary metabolism, prophylaxis or treatment of cardiovascular complication, prophylaxis or treatment of heart failure complication, prophylaxis or treatment of anovulation, prophylaxis or treatment of hirsutism, prophylaxis or treatment of hyperandrogenism, improvement of pancreatic (β cell) function, regeneration of pancreas (β cell), promotion of regeneration of pancreas (β cell) and the like.

The compound of the present invention can also be used for the secondary prevention and suppression of progression of various diseases mentioned above (e.g., cardiovascular event such as myocardial infarction etc.).

The compound of the present invention is particularly useful as an agent for the prophylaxis or treatment of type-2 diabetes, obese diabetes and the like.

[0117]

While the dose of the compound of the present invention varies depending on the administration subject, administration route, target disease, condition and the like, the compound of the present invention is generally given in a single dose of about 0.01-100 mg/kg body weight, preferably 0.05-30 mg/kg body weight, more preferably 0.1-10 mg/kg body weight, in the case of, for example, oral administration to adult diabetic patients. This dose is desirably given 1 to 3 times a day.

[0118]

The compound of the present invention can be used in combination with drugs such as a therapeutic agent for diabetes, a therapeutic agent for diabetic complications, a

therapeutic agent for hyperlipidemia, an antihypertensive agent, an antiobestic agent, a diuretic, a chemotherapeutic agent, an immunotherapeutic agent, an antithrombotic agent, a therapeutic agent for osteoporosis, a antidementia agent, an erectile dysfunction improver, a therapeutic agent for pollakiuria or urinary incontinence, a therapeutic agent for dysuria and the like (hereinafter to be referred to as a combination drug). In this case, the timing of administration of the compound of the present invention and a combination drug is not limited. These may be simultaneously administered to an administration subject or administered in a staggered manner. Moreover, the compound of the present invention and a combination drug may be administered as two kinds of preparations each containing an active ingredient, or may be administered as a single preparation containing both active ingredients.

The dose of the combination drug can be determined as appropriate based on the dose clinically employed. The proportion of the compound of the present invention and the combination drug can be appropriately determined depending on the administration subject, administration route, target disease, condition, combination and the like. When, for example, the administration subject is human, the combination drug is used in an amount of 0.01-100 parts by weight per 1 part by weight of the compound of the present invention.

[0119]

Examples of the therapeutic agents for diabetes include insulin preparations (e.g., animal insulin preparations extracted from pancreas of bovine or swine; human insulin preparations genetically synthesized using *Escherichia coli* or yeast; zinc insulin; protamine zinc insulin; fragment or derivative of insulin (e.g., INS-1), oral insulin preparation), insulin sensitizers (e.g., pioglitazone or a salt thereof (preferably hydrochloride), rosiglitazone or a salt thereof (preferably maleate), Tesaglitazar, Ragaglitazar, Muraglitazar,

Edaglitazone, Metaglidasen, Naveglitazar, AMG-131, THR-0921), α-glucosidase inhibitors (e.g., voglibose, acarbose, miglitol, emiglitate), biguanides (e.g., metformin, buformin or a salt thereof (e.g., hydrochloride, fumarate, succinate)), insulin secretagogues [sulfonylurea (e.g., tolbutamide, glibenclamide, gliclazide, chlorpropamide, tolazamide, acetohexamide, glyclopyramide, glimepiride, glipizide, glybuzole), repaglinide, nateglinide, mitiglinide or calcium salt hydrate thereof], dipeptidyl-peptidase IV inhibitors (e.g., Alogliptin or a salt thereof (preferably benzoate), Vildagliptin, Sitagliptin, Saxagliptin, T-6666, TS-021), β3 agonists (e.g., AJ-9677), glucose-dependent insulin secretagogue (e.g., TAK-875), GPR40 agonists (e.g., compounds described in WO2006083781A1 and US 2007/0265332A1), GPR119 agonist (e.g., MBX-2982, PSN-821, APD-668), GLP-1 receptor agonists [e.g., GLP-1, GLP-1MR agent, NN-2211, AC-2993 (exendin-4), BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH_2, CJC-1131], amylin agonists (e.g., pramlintide), phosphotyrosine phosphatase inhibitors (e.g., sodium vanadate), gluconeogenesis inhibitors (e.g., glycogen phosphorylase inhibitors, glucose-6-phosphatase inhibitors, glucagon antagonists), SGLT (sodium-glucose cotransporter) inhibitors (e.g., T-1095), 11β-hydroxysteroid dehydrogenase inhibitors (e.g., BVT-3498, dapagliflozin, remogliflozin), adiponectin or agonists thereof, IKK inhibitors (e.g., AS-2868), leptin resistance improving drugs, somatostatin receptor agonists, glucokinase activators (e.g., Ro-28-1675), GIP (Glucose-dependent insulinotropic peptide) and the like.

[0120]

Examples of the therapeutic agents for diabetic complications include aldose reductase inhibitors (e.g., Tolrestat, Epalrestat, Zenarestat, Zopolrestat, Minalrestat, Fidarestat, CT-112, ranirestat (AS-3201)), neurotrophic factors and increasing drugs thereof (e.g., NGF, NT-3, BDNF, neurotrophin production-secretion promoters described in WO01/14372 (e.g., 4-(4-chlorophenyl)-2-(2-methyl-1-

imidazolyl)-5-[3-(2-methylphenoxy)propyl]oxazole)), nerve regeneration-promoting agents (e.g., Y-128), PKC inhibitors (e.g., ruboxistaurin mesylate), AGE inhibitors (e.g., ALT-946, pimagedine, N-phenacylthiazolium bromide (ALT-766), ALT-711, EXO-226, Pyridorin, Pyridoxamine), active oxygen scavengers (e.g., thioctic acid), cerebral vasodilators (e.g., tiapuride, mexiletine), somatostatin receptor agonists (BIM23190), apoptosis signal regulating kinase-1 (ASK-1) inhibitors and the like.

[0121]

Examples of the therapeutic agents for hyperlipidemia include HMG-CoA reductase inhibitors (e.g., pravastatin, simvastatin, lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin and salts thereof (e.g., sodium salt, calcium salt)), squalene synthase inhibitors (lapaquistat or a salt thereof (preferably acetate), fibrate compounds (e.g., bezafibrate, clofibrate, simfibrate, clinofibrate), ACAT inhibitors (e.g., Avasimibe, Eflucimibe), anion exchange resins (e.g., colestyramine), probucol, nicotinic acid drugs (e.g., nicomol, niceritrol), ethyl icosapentate, phytosterols (e.g., soysterol, γ-oryzanol) and the like.

[0122]

Examples of the antihypertensive agents include angiotensin converting enzyme inhibitors (e.g., captopril, enalapril, delapril), angiotensin II antagonists (e.g., candesartan cilexetil, losartan, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, tasosartan, 1-[[2'-(2,5-dihydro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-2-ethoxy-1H-benzimidazole-7-carboxylic acid), calcium antagonists (e.g., manidipine, nifedipine, amlodipine, efonidipine, nicardipine), potassium channel openers (e.g., levcromakalim, L-27152, AL 0671, NIP-121), clonidine and the like.

[0123]

Examples of the antiobesity agents include antiobesity

agents acting on the central nervous system (e.g., dexfenfluramine, fenfluramine, phentermine, sibutramine, amfepramone, dexamphetamine, mazindol, phenylpropanolamine, clobenzorex; MCH receptor antagonists (e.g., SB-568849; SNAP-7941; compounds described in WO01/82925 and WO01/87834); neuropeptide Y antagonists (e.g., CP-422935); cannabinoid receptor antagonists (e.g., SR-141716, SR-147778); ghrelin antagonists), pancreatic lipase inhibitors (e.g., orlistat, ATL-962), β3 agonists (e.g., AJ-9677), peptide anorexiants (e.g., leptin, CNTF (Ciliary Neurotropic Factor)), cholecystokinin agonists (e.g., lintitript, FPL-15849), feeding deterrents (e.g., P-57) and the like.

[0124]

Examples of the diuretics include xanthine derivatives (e.g., sodium salicylate and theobromine, calcium salicylate and theobromine), thiazide preparations (e.g., ethiazide, cyclopenthiazide, trichloromethiazide, hydrochlorothiazide, hydroflumethiazide, benzylhydrochlorothiazide, penflutizide, polythiazide, methyclothiazide), antialdosterone preparations (e.g., spironolactone, triamterene), carbonate dehydratase inhibitors (e.g., acetazolamide), chlorobenzenesulfonamide preparations (e.g., chlortalidone, mefruside, indapamide), azosemide, isosorbide, etacrynic acid, piretanide, bumetanide, furosemide and the like.

[0125]

Examples of the chemotherapeutic agents include alkylating agents (e.g., cyclophosphamide, ifosfamide), metabolic antagonists (e.g., methotrexate, 5-fluorouracil and derivatives thereof), antitumor antibiotics (e.g., mitomycin, adriamycin), plant-derived antitumor agents (e.g., vincristine, vindesine, Taxol), cisplatin, carboplatin, etoposide and the like. Of these, Furtulon or NeoFurtulon, which are 5-fluorouracil derivatives, and the like are preferable.

[0126]

Examples of the immunotherapeutic agents include

microorganism or bacterial components (e.g., muramyl dipeptide derivatives, Picibanil), polysaccharides having immunity potentiating activity (e.g., lentinan, schizophyllan, krestin), cytokines obtained by genetic engineering techniques (e.g., interferon, interleukin (IL)), colony stimulating factors (e.g., granulocyte colony stimulating factor, erythropoietin) and the like, with preference given to interleukins such as IL-1, IL-2, IL-12 and the like.

[0127]

Examples of the antithrombotic agents include heparin (e.g., heparin sodium, heparin calcium, dalteparin sodium), warfarins (e.g., warfarin potassium), anti-thrombin drugs (e.g., aragatroban), thrombolytic agents (e.g., urokinase, tisokinase, alteplase, nateplase, monteplase, pamiteplase), platelet aggregation inhibitors (e.g., ticlopidine hydrochloride, cilostazol, ethyl icosapentate, beraprost sodium, sarpogrelate hydrochloride) and the like.

[0128]

Examples of the therapeutic agents for osteoporosis include alfacalcidol, calcitriol, elcatonin, calcitonin salmon, estriol, ipriflavone, risedronate disodium, pamidronate disodium, alendronate sodium hydrate, incadronate disodium and the like.

[0129]

Examples of the antidementia agents include tacrine, donepezil, rivastigmine, galanthamine and the like.

Examples of the erectile dysfunction improvers include apomorphine, sildenafil citrate and the like.

Examples of the therapeutic agents for pollakiuria or urinary incontinence include flavoxate hydrochloride, oxybutynin hydrochloride, propiverine hydrochloride and the like.

Examples of the therapeutic agents for dysuria include acetylcholine esterase inhibitors (e.g., distigmine) and the like.

[0130]

Furthermore, drugs having a cachexia-improving action established in animal models and clinical situations, such as cyclooxygenase inhibitors (e.g., indomethacin), progesterone derivatives (e.g., megestrol acetate), glucosteroids (e.g., dexamethasone), metoclopramide agents, tetrahydrocannabinol agents, fat metabolism improving agents (e.g., eicosapentanoic acid), growth hormones, IGF-1, or antibodies to a cachexia-inducing factor such as TNF-α, LIF, IL-6, oncostatin M and the like, can be used in combination with the compound of the present invention.

[0131]

The combination drug is preferably insulin preparation, insulin sensitizer, α-glucosidase inhibitor, biguanide, insulin secretagogue (preferably sulfonylurea) and the like.

Two or more kinds of the above-mentioned combination drugs may be used in an appropriate combination.

When the compound of the present invention is used in combination with a combination drug, the amount thereof can be reduced within a safe range in consideration of counteraction of these agents. Particularly, the dose of an insulin sensitizer, an insulin secretagogue (preferably a sulfonylurea) and a biguanide can be reduced as compared with the normal dose. Therefore, an adverse effect which may be caused by these agents can be prevented safely. In addition, the dose of the therapeutic agent for diabetic complications, therapeutic agent for hyperlipidemia and antihypertensive agent can be reduced whereby an adverse effect which may be caused by these agents can be prevented effectively.

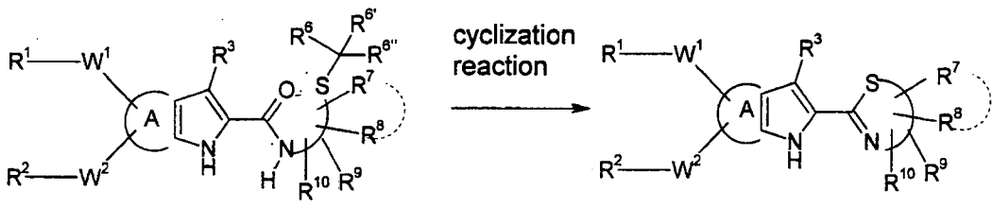
[0132]

Compound (I) can be produced, for example, according to the method shown in the following Reaction Schemes 1, 2, 3 or 4.

[0133]

Reaction Scheme 1

[0134]



(2) (I-B)

[0135]

wherein R^6, $R^{6'}$ and $R^{6''}$ are independently a hydrogen atom, an optionally substituted C_{1-6} alkyl group or an optionally substituted C_{6-14} aryl group; R^7, R^8, R^9 and R^{10} are independently a hydrogen atom or the aforementioned "substituent" for ring B; and the other symbols are as defined above.

[0136]

Examples of the "optionally substituted C_{1-6} alkyl group" for R^6, $R^{6'}$ or $R^{6''}$ include those similar to the "optionally substituted C_{1-6} alkyl group" for R^2, and methyl group and ethyl group are preferable.

Examples of the "optionally substituted C_{6-14} aryl group" for R^6, $R^{6'}$ or $R^{6''}$ include those similar to the "optionally substituted C_{6-14} aryl group" for R^1, and a phenyl group and a 4-methoxyphenyl group are preferable.

[0137]

Compound (I-B) can be produced from compound (2) according to a method described in Angew. Chem., Int. Ed., 2003, vol. 42, page 83; Tetrahedron, 1999, vol. 55, page 10271, or the like.

This reaction is carried out by reacting compound (2) with triphenylphosphine oxide and trifluoromethanesulfonic anhydride or phosphorus pentachloride.

This reaction is carried out without a solvent or in a solvent inert to the reaction. The solvent is not particularly limited as long as the reaction proceeds, and examples thereof include ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, diphenyl ether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-

dimethoxyethane and the like; nitriles such as acetonitrile, propionitrile and the like; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and the like; saturated hydrocarbons such as cyclohexane, hexane and the like; halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, trichloroethylene and the like, and the like. These solvents may be used in a mixture at an appropriate ratio.

The amount of the triphenylphosphine oxide to be used is generally 1 to 10 mol, preferably 1 to 6 mol, per 1 mol of compound (2).

The amount of the trifluoromethanesulfonic anhydride or phosphorus pentachloride to be used is generally 1 to 10 mol, preferably 1 to 6 mol, per 1 mol of compound (2).

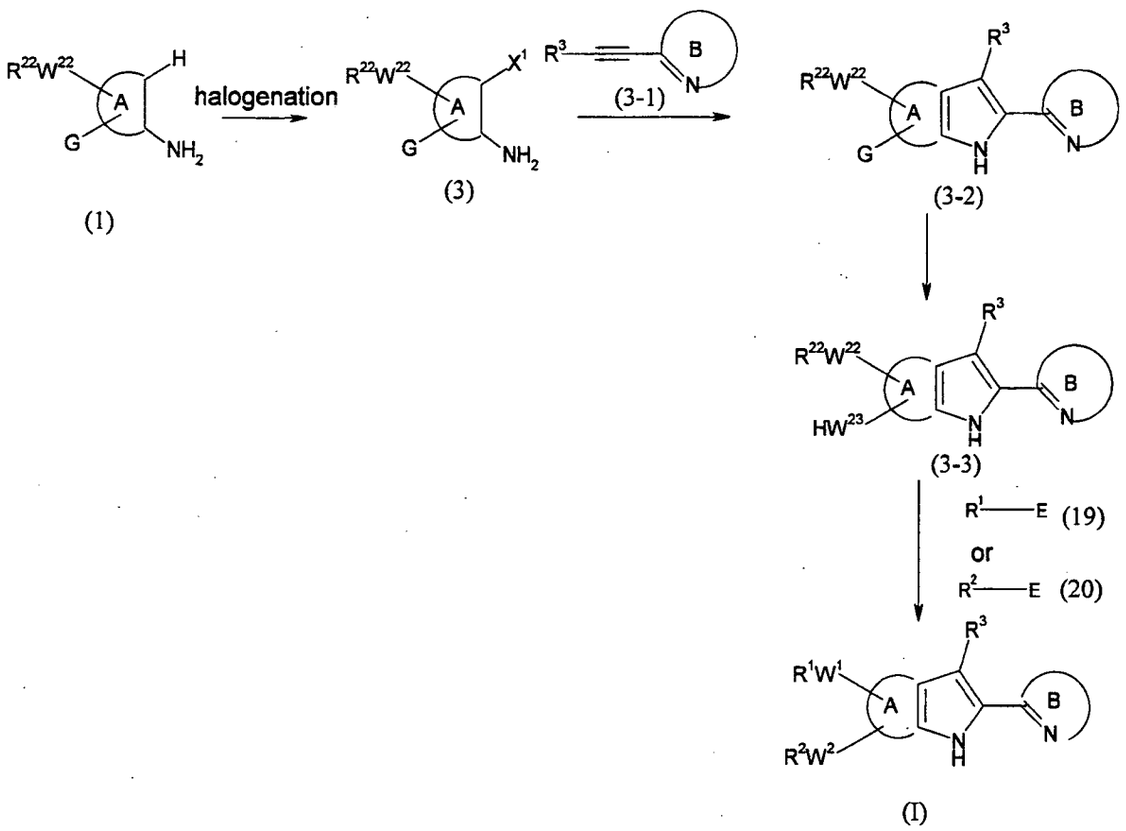
The reaction temperature is generally -70°C to 100°C, preferably -30°C to 60°C. The reaction time is generally 0.5 to 20 hr, preferably 0.5 to 6 hr.

Compound (2) used as a starting material for this reaction can be produced, for example, according to the method shown in the below-mentioned Reaction Scheme 5 or a method analogous thereto.

[0138]

Reaction Scheme 2

[0139]



[0140]

wherein G is a nitro group, an optionally protected amino group or an optionally protected hydroxy group; X^1 is a halogen atom; R^{22} is any one of the aforementioned R^1 and R^2; W^{22} is W^1 when R^{22} is R^1, or W^2 when R^{22} is R^2; W^{23} is W^2 when R^{22} is R^1, or W^1 when R^{22} is R^2; E is a hydroxy group or a leaving group; and the other symbols are as defined above.

Examples of the "leaving group" for E include a halogen atom; an optionally halogenated C_{1-6} alkylsulfonyloxy group (e.g., methanesulfonyloxy, ethanesulfonyloxy, trichloromethanesulfonyloxy, trifluoromethanesulfonyloxy); a C_{6-10} arylsulfonyloxy group optionally having 1 to 3 substituents selected from a C_{1-6} alkyl group, a C_{1-6} alkoxy group and a nitro group (e.g., phenylsulfonyloxy, m-nitrophenylsulfonyloxy, p-toluenesulfonyloxy); a C_{1-6} alkoxysulfonyloxy group; a C_{6-10} aryloxysulfonyloxy group and the like.

Examples of the protecting group for an amino group of

the "optionally protected amino group" for G include those mentioned below.

Examples of the protecting group for a hydroxyl group of the "optionally protected hydroxyl group" for G include those mentioned below.

[0141]

Compound (3) can be produced by halogenating compound (1) with a halogenating agent, according to a method known per se (e.g., the method described in "Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Course)", 4th edition, vol. 19, pages 424 to 467) or a method analogous thereto.

Examples of the halogenating agent include N-chlorosuccinimide, N-bromosuccinimide, iodine, benzyltrimethylammonium dichloroiodate and the like.

This reaction is preferably carried out in a solvent inert to the reaction. The solvent is not particularly limited as long as the reaction proceeds, and examples thereof include alcohols such as methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, tert-butanol and the like; organic acids such as acetic acid, formic acid and the like; ethers such as 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, diethyl ether, tert-butyl methyl ether, diisopropyl ether, 1,2-dimethoxyethane and the like; esters such as ethyl formate, ethyl acetate, n-butyl acetate, tert-butyl acetate and the like; halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, carbon tetrachloride, trichloroethylene and the like; hydrocarbons such as n-hexane, benzene, toluene and the like; amides such as formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide and the like; nitriles such as acetonitrile, propionitrile and the like; sulfoxides such as dimethylsulfoxide and the like; sulfolane; hexamethylphosphoramide; water and the like. These solvents may be used in a mixture at an appropriate ratio.

The amount of the halogenating agent to be used is generally 1 to 10 mol, preferably 1 to 3 mol, per 1 mol of compound (1).

The reaction temperature is generally -30°C to 120°C, preferably -10°C to 100°C.

The reaction time is generally 0.5 to 24 hr, preferably 1 to 20 hr.

[0142]

Compound (3-2) can be produced by reacting compound (3) with compound (3-1) in the presence of a metal reagent, according to a method known per se (e.g., the method described in Synthesis, 2005, page 1706; Organic Letters, 2003, page 3843 or the like) or a method analogous thereto.

Examples of the metal reagent used for this reaction include palladium reagents such as palladium(II) acetate, dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) and the like; copper reagents such as copper(I) iodide, (1,10-phenanthrolin)bis(triphenylphosphine)copper(I) nitrate and the like, and the like. These may be used in a mixture at an appropriate ratio.

The yield of this reaction may be improved when carried out in the co-presence of a base. Examples of the base include alkali metals hydroxides such as lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide and the like; alkaline earth metal hydroxides such as magnesium hydroxide, calcium hydroxide and the like; alkali metal carbonates such as sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate and the like; alkali metal hydrogen carbonates such as sodium hydrogen carbonate, potassium hydrogen carbonate and the like; alkali metal phosphates such as potassium phosphate, sodium phosphate and the like; alkali metal C_{1-6} alkoxides such as sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium tert-butoxide and the like; organic bases such as trimethylamine, triethylamine, diisopropylethylamine, pyridine, picoline, N-methylpyrrolidine, N-methylmorpholine, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-5-nonene, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene and the like, and the like.

This reaction is preferably carried out in a solvent inert to the reaction. Examples of the solvent include those exemplified in the aforementioned production method of compound (3). In addition, the above-mentioned organic bases such as triethylamine, pyridine and the like may be used as a solvent.

The amount of compound (3-1) to be used is generally 1 to 5 mol, preferably 1 to 3 mol, per 1 mol of compound (3).

The amount of the metal reagent to be used is generally 0.05 to 3 mol, preferably 0.1 to 1 mol, per 1 mol of compound (3).

The amount of the base to be used is generally 1 to 10 mol, preferably 1 to 3 mol, per 1 mol of compound (3).

The reaction temperature is generally -30°C to 140°C, preferably -10°C to 100°C.

While the reaction time varies depending on the kind and amount of the metal reagent to be used, it is generally 0.5 to 24 hr, preferably 1 to 20 hr.

[0143]

When G is a protected amino group or a protected hydroxy group, compound (3-3) can be produced by subjecting compound (3-2) to deprotection used generally in peptide chemistry and the like (e.g., an acid treatment, an alkali treatment, a catalytic reduction and the like), if desired.

[0144]

When G is a nitro group, compound (3-3) can be produced by reducing compound (3-2) with a reducing agent.

Examples of the reducing agent include metals such as iron, zinc, tin and the like; sulfides such as sodium dithonite and the like; and the like.

The amount of the reducing agent to be used is appropriately determined depending on the kind of the reducing agent. For example, the amount of the metal to be used is generally 1 to 20 mol, preferably 1 to 5 mol, per 1 mol of compound (3-2), and the amount of the sulfide to be used is

generally 1 to 20 mol, preferably 1 to 5 mol, per 1 mol of compound (3-2).

[0145]

This reduction reaction can also be carried out by hydrogenation reaction. In this case, for example, a catalyst such as palladium carbon, palladium black, platinum dioxide, Raney-nickel, Raney-cobalt, iron trichloride and the like is used.

The amount of the catalyst to be used is generally 5 to 1000 wt%, preferably about 10 to 300 wt%, relative to compound (3-2).

The hydrogenation reaction can also be carried out using gas hydrogen or various hydrogen sources. Examples of the hydrogen source include formic acid, ammonium formate, triethylammonium formate, sodium phosphinate, hydrazine and the like.

The amount of the hydrogen source to be used is generally 1 to 100 mol, preferably 1 to 5 mol, per 1 mol of compound (3-2).

The reduction reaction is preferably carried out in a solvent inert to the reaction. The solvent is not particularly limited as long as the reaction proceeds, and examples thereof include alcohols such as methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, tert-butyl alcohol and the like; ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, diphenyl ether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane and the like; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and the like; saturated hydrocarbons such as cyclohexane, hexane and the like; amides such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, hexamethylphosphoramide and the like; organic acids such as formic acid, acetic acid, propionic acid, trifluoroacetic acid, methanesulfonic acid and the like, and the like. These solvents may be used in a mixture at an appropriate ratio.

While the reaction time varies depending on the kind and

amount of the reducing agent and catalyst to be used, it is generally 0.5 hr to 100 hr, preferably 1 hr to 50 hr.

The reaction temperature is generally -20 to 120°C, preferably 0 to 80°C.

[0146]

Compound (I) can be produced by reacting compound (3-3) with compound (19) or compound (20).

When E is a hydroxy group, this reaction is carried out according to a method known per se, for example, the method described in Synthesis, 1981, page 1, or a method analogous thereto. Specifically, this reaction is generally carried out in the presence of an organic phosphorus compound and an electrophilic agent, in a solvent that does not adversely influence the reaction.

Examples of the organic phosphorus compound include triphenylphosphine, tributylphosphine and the like.

Examples of the electrophilic agent include diethyl azodicarboxylate, diisopropyl azodicarboxylate, azodicarbonyldipiperazine and the like.

The amount of the organic phosphorus compound and electrophilic agent to be used is preferably 1 to 5 mol, per 1 mol of compound (3-3), respectively.

The amount of compound (19) or compound (20) to be used is generally 1 to 10 mol, preferably 1 to 3 mol, per 1 mol of compound (3-3).

This reaction is preferably carried out in a solvent inert to the reaction. The solvent is not particularly limited as long as the reaction proceeds, and examples thereof include ethers such as diethyl ether, tetrahydrofuran, dioxane and the like; halogenated hydrocarbons such as chloroform, dichloromethane and the like; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene and the like; amides such as N,N-dimethylformamide and the like; sulfoxides such as dimethylsulfoxide and the like, and the like. These solvents may be used in a mixture at an appropriate ratio.

The reaction temperature is generally -50 to 150°C, preferably -10 to 100°C.

The reaction time is generally 0.5 to 20 hr, preferably 1 to 15 hr.

[0147]

When E is a leaving group, this reaction is carried out in the presence of a base, according to a conventional method.

Examples of the base include inorganic bases such as potassium hydroxide, sodium hydroxide, sodium hydrogen carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate and the like; amines such as pyridine, triethylamine, N,N-dimethylaniline, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en and the like; metal hydrides such as potassium hydride, sodium hydride and the like; alkali metal alkoxides such as sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium tert-butoxide and the like; alkyllithiums such as n-butyllithium, tert-butyllithium, methyllithium and the like, and the like.

The amount of the base to be used is preferably 1 to 5 mol, per 1 mol of compound (3-3).

The amount of compound (19) or compound (20) to be used is generally 1 to 10 mol, preferably 1 to 3 mol, per 1 mol of compound (3-3).

This reaction is preferably carried out in a solvent inert to the reaction. The solvent is not particularly limited as long as the reaction proceeds, and examples thereof include aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene and the like; ethers such as tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether and the like; ketones such as acetone, 2-butanone and the like; halogenated hydrocarbons such as chloroform, dichloromethane and the like; amides such as N,N-dimethylformamide and the like; sulfoxides such as dimethylsulfoxide and the like, and the like. These solvents may be used in a mixture at an appropriate ratio.

The reaction temperature is generally -50 to 150°C, preferably -10 to 100°C.

The reaction time is generally 0.5 to 20 hr, preferably 1 to 15 hr.

[0148]

Compound (I) can also be produced by reacting compound (3-3) with an alkylating agent.

Examples of the alkylating agent include diazomethane analogs such as diazomethane, trimethylsilyldiazomethane and the like; dialkyl sulfate such as dimethyl sulfate, diethyl sulfate and the like, and the like.

The amount of the alkylating agent to be used is preferably 1 to 5 mol, per 1 mol of compound (3-3).

This reaction is preferably carried out in a solvent inert to the reaction. The solvent is not particularly limited as long as the reaction proceeds, and examples thereof include aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene and the like; ethers such as tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether and the like; ketones such as acetone, 2-butanone and the like; nitriles such as acetonitrile, propionitrile and the like; halogenated hydrocarbons such as chloroform, dichloromethane and the like; amides such as N,N-dimethylformamide and the like; sulfoxides such as dimethylsulfoxide and the like; water and the like. These solvents may be used in a mixture at an appropriate ratio.

When a dialkyl sulfate or the like is used, the reaction may be carried out in the presence of a base. Examples of the base include inorganic bases such as potassium hydroxide, sodium hydroxide, sodium hydrogen carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate and the like; amines such as pyridine, triethylamine, N,N-dimethylaniline, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en and the like; metal hydrides such as potassium hydride, sodium hydride and the like; alkali metal alkoxides such as sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium tert-butoxide and the like; alkyllithiums such as n-butyllithium, tert-butyllithium, methyllithium and the like, and the like.

The amount of the base to be used is preferably 1 to 5 mol, per 1 mol of compound (3-3).

The reaction temperature is generally -50 to 150°C, preferably -10 to 120°C.

The reaction time is generally 0.5 to 100 hr, preferably 1 to 60 hr.

[0149]

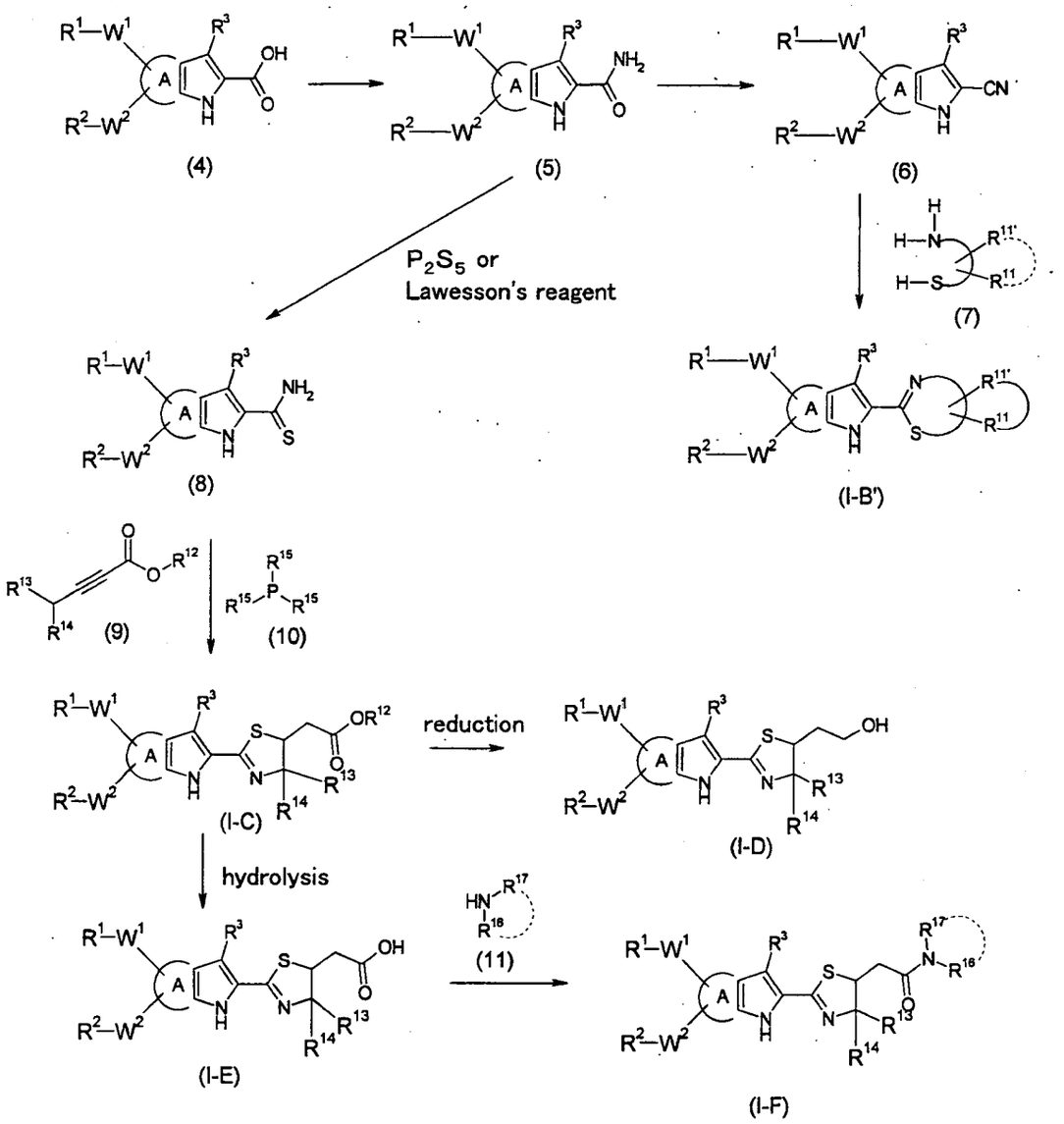
Compound (1) used as a starting material for this reaction can be produced according to the method shown in the below-mentioned Reaction Scheme 8, a method known per se or a method analogous thereto.

Compound (3-1), compound (19) and compound (20) used as starting materials for this reaction can be produced according to a method known per se or a method analogous thereto.

[0150]

Reaction Scheme 3

[0151]



[0152]

wherein R^{11}, $R^{11'}$, R^{13} and R^{14} are independently a hydrogen atom, or the aforementioned "substituent" for ring B; R^{12} is an optionally substituted C_{1-6} alkyl group or an optionally substituted C_{3-10} cycloalkyl group; R^{15} is an optionally substituted C_{1-6} alkyl group or an optionally substituted aryl group; R^{16} and R^{17} are independently a hydrogen atom; a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a carboxy group, a hydroxy group, a C_{1-6} alkoxy group, a C_{1-6} alkoxy-carbonyl group, an amino group and a C_{1-6} alkylsulfonyl group; a C_{3-10} cycloalkyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a C_{1-6} alkyl

group, a carboxy group, a hydroxy group, a C_{1-6} alkoxy group, a C_{1-6} alkoxy-carbonyl group, an amino group and a C_{1-6} alkylsulfonyl group; a C_{1-6} alkylsulfonyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a C_{1-6} alkyl group, a carboxy group, a hydroxy group, a C_{1-6} alkoxy-carbonyl group and an amino group; or an amino group optionally mono- or di-substituted by substituent(s) selected from a C_{1-6} alkyl group, a carboxy group, a hydroxy group, a C_{1-6} alkoxy-carbonyl group and a C_{1-6} alkylsulfonyl group, or R^{16} and R^{17} in combination optionally form a nitrogen-containing heterocycle (e.g., morpholine) optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a C_{1-6} alkyl group, a carboxy group, a hydroxy group, a C_{1-6} alkoxy-carbonyl group, an amino group and a C_{1-6} alkylsulfonyl group; and the other symbols are as defined above.

[0153]

Examples of the "optionally substituted C_{1-6} alkyl group" for R^{12} or R^{15} include those similar to the "optionally substituted C_{1-6} alkyl group" for R^2.

Examples of the "optionally substituted C_{3-10} cycloalkyl group" for R^{12} include those similar to the "optionally substituted C_{3-10} cycloalkyl group" for R^1.

Examples of the "optionally substituted C_{6-14} aryl group" for R^{15} include those similar to the "optionally substituted C_{6-14} aryl group" for R^1.

[0154]

Compound (I-B') can be produced using compound (4) in three steps.

In the first step, compound (5) can be produced by subjecting to compound (4) to an amidation reaction.

This reaction is carried out according to a method known per se, for example, (A) a method of subjecting compound (4) or a salt thereof and ammonia or a salt thereof to directly condensation with an condensing agent (e.g., dicyclohexylcarbodiimide), or (B) a method of appropriately

reacting a reactive derivative of the carboxy group of compound (4) or a salt thereof with ammonia or a salt thereof, and the like.

Examples of the reactive derivative of the carboxy group of compound (4) include

1) an acid halide;

2) an acid azide;

3) a mixed acid anhydride with an acid (e.g., substituted phosphates such as dialkylphosphate, phenylphosphate, diphenylphosphate, dibenzylphosphate, halogenated phosphate and the like; dialkylphosphorous acid; sulfurous acid; thiosulfuric acid; sulfuric acid; sulfonic acids such as methanesulfonic acid and the like; aliphatic carboxylic acids such as formic acid, acetic acid, propionic acid, butyric acid, isobutyric acid, pivalic acid, pentanoic acid, isopentanoic acid, trichloroacetic acid and the like; aromatic carboxylic acids such as benzoic acid and the like);

4) a symmetric acid anhydride;

5) an activated amide with imidazole, 4-substituted imidazole, dimethylpyrazole, triazole or tetrazole;

6) an activated ester such as cyanomethyl ester, methoxymethyl ester, dimethyliminomethyl ester, vinyl ester, propargyl ester, p-nitrophenyl ester, trichlorophenyl ester, pentachlorophenyl ester, mesylphenyl ester, phenylazophenyl ester, phenylthioester, p-nitrophenyl ester, p-cresyl thioester, carboxymethyl thioester, pyranyl ester, pyridyl ester, piperidyl ester, 8-quinolylthio ester and the like;

7) a ester with a N-hydroxy compound (e.g., N,N-dimethylhydroxyamine, 1-hydroxy-2-(1H)-pyridone, N-hydroxysuccinimide, N-hydroxyphthalimide, 1-hydroxy-1H-benzotriazole);

and the like. These reactive derivatives are appropriately determined according to the kind of compound (4) to be used.

Preferable Examples of the salt of compound (4) or a reactive derivative of the carboxy group include salts with a

base, such as alkali metal salts (e.g., sodium salt, potassium salt and the like), alkaline earth metal salts (e.g., calcium salt, magnesium salt and the like), ammonium salts, organic base salts (e.g., trimethylamine salt, triethylamine salt, pyridine salt, picoline salt, dicyclohexylamine salt, N,N-dibenzylethylenediamine salt and the like) and the like.

Examples of the ammonia or a salt thereof include aqueous ammonia, ammonium acetate, ammonium chloride, 1-hydroxybenztriazole ammonia complex and the like.

[0155]

When an acid halide is used as a reactive derivative of the carboxy group, the reaction is carried out in the presence of a base, in a solvent that does not adversely influence the reaction.

Examples of the base include alkali metals such as lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide and the like; alkaline earth metal hydroxides such as magnesium hydroxide, calcium hydroxide and the like; alkali metal carbonates such as sodium carbonate, potassium carbonate and the like; alkali metal hydrogen carbonates such as sodium hydrogen carbonate, potassium hydrogen carbonate and the like; alkali metal C_{1-6} alkoxides such as sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium tert-butoxide and the like; organic bases such as trimethylamine, triethylamine, diisopropylethylamine, pyridine, picoline, N-methylpyrrolidine, N-methylmorpholine, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-5-nonene, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene and the like; lithium amides such as methyllithium, n-butyllithium, sec-butyllithium, tert-butyllithium and the like, and the like.

The amount of the base to be used is generally 1 to 10 mol, preferably 1 to 3 mol, per 1 mol of compound (4).

Examples of the solvent that does not adversely influence the reaction include halogenated hydrocarbons such as chloroform, dichloromethane and the like; aromatic

hydrocarbons such as benzene, toluene and the like; ethers such as tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, diethyl ether and the like; ethyl acetate, water and the like. These solvents may be used in a mixture at an appropriate ratio.

The amount of the ammonia or a salt thereof to be used is generally 1 to 10 mol, preferably 1 to 5 mol, per 1 mol of compound (4).

The reaction temperature is generally -30°C to 100°C, preferably 0°C to 50°C.

The reaction time is generally 0.5 to 20 hr, preferably 1 to 15 hr.

[0156]

When a mixed acid anhydride is used as a reactive derivative of the carboxy group, the reaction is carried out by reacting compound (4) with a chlorocarbonate (e.g., methyl chlorocarbonate, ethyl chlorocarbonate, isobutyl chlorocarbonate etc.) in the presence of a base (e.g., triethylamine, N-methylmorpholine, N,N-dimethylaniline, sodium hydrogen carbonate, sodium carbonate, potassium carbonate etc.), in a solvent that does not adversely influence the reaction, and then by reacting the resulting compound with an ammonia or a salt thereof.

The amount of the chlorocarbonate to be used is generally 1 to 5 mol, preferably 1 to 3 mol, per 1 mol of compound (4).

The amount of the base to be used is generally 1 to 10 mol, preferably 1 to 3 mol, per 1 mol of compound (4).

The amount of the ammonia or a salt thereof to be used is generally 1 to 10 mol, preferably 1 to 5 mol, per 1 mol of compound (4).

Examples of the solvent that does not adversely influence the reaction include halogenated hydrocarbons such as chloroform, dichloromethane and the like; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and the like; ethers such as tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, diethyl ether and the like; ethyl acetate, water and the like. These solvents may be

used in a mixture at an appropriate ratio.

The reaction temperature is generally -30°C to 100°C.

The reaction time is generally 0.5 to 20 hr.

[0157]

When compound (4) is used in the form of a free acid or a salt thereof, the reaction is carried out in a solvent inert to the reaction, in the presence of a conventional condensing agent such as a carbodiimide (e.g., N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, N-cyclohexyl-N'-morpholinoethylcarbodiimide, N-cyclohexyl-N'-(4-diethylaminocyclohexyl)carbodiimide, N,N'-diethylcarbodiimide, N,N'-diisopropylcarbodiimide, N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide and the like), N,N'-carbonylbis(2-methylimidazole), a trialkyl phosphate, a polyphosphate (e.g., ethyl polyphosphate, isopropyl polyphosphate and the like), phosphorus oxychloride, diphenylphosphorylazide, thionyl chloride, oxalyl chloride, a lower alkyl haloformate (e.g., ethyl chloroformate, isopropyl chloroformate and the like), triphenylphosphine, N-hydroxybenzotriazole, 1-(p-chlorobenzenesulfonyloxy)-6-chloro-1H-benzotriazole, Vilsmeier-reagent (prepared by the reaction of N,N'-dimethylformamide and thionyl chloride, phosgene, trichloromethyl chloroformate, phosphorus oxychloride or the like), and the like.

The amount of the condensing agent to be used is generally 1 to 5 mol, preferably 1 to 3 mol, per 1 mol of compound (4).

The amount of the ammonia or a salt thereof to be used is generally 1 to 10 mol, preferably 1 to 5 mol, per 1 mol of compound (4).

This reaction may be carried out in the presence of a base, if desired. Examples of the base include triethylamine, N-methylmorpholine, N,N-dimethylaniline, sodium hydrogen carbonate, sodium carbonate, potassium carbonate and the like.

The amount of the base to be used is generally 1 to 10

mol, preferably 1 to 3 mol, per 1 mol of compound (4).

Examples of the solvent that does not adversely influence the reaction include halogenated hydrocarbons such as chloroform, dichloromethane and the like; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and the like; ethers such as tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, diethyl ether and the like; ethyl acetate, water and the like. These solvents may be used in a mixture at an appropriate ratio.

The reaction temperature is generally -30°C to 100°C, preferably 0°C to 60°C. The reaction time is generally 0.5 to 20 hr, preferably 1 to 15 hr.

When an acid azide, a symmetric acid anhydride, an activated amide, an activated ester, an ester with N-hydroxy compound, or the like is used as a reactive derivative of the carboxy group, the reaction can be carried out according to a method known per se.

[0158]

Compound (4) used as a starting material for this reaction can be produced according to the method shown in the below-mentioned Reaction Scheme 6, or a method analogous thereto.

[0159]

In the second step, compound (6) can be produced by reacting compound (5) with a dehydrating agent.

Examples of the dehydrating agent include acetic anhydride, trifluoroacetic anhydride, diphosphorus pentoxide, phosphorus pentachloride, phosphorus oxychloride, thionyl chloride, oxalyl chloride, 1,3-dicyclohexylcarbodiimide, cyanuric chloride and the like.

This reaction may be carried out in the presence of a base, if desired. Examples of the base include organic bases such as triethylamine, pyridine, 4-dimethylaminopyridine, diisopropylethylamine and the like; inorganic bases such as sodium carbonate, potassium carbonate and the like, and the like.

This reaction is carried out without solvent or in a solvent inert to the reaction. Examples of the solvent include halogenated hydrocarbons such as chloroform, dichloromethane and the like; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and the like; ethers such as tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether and the like; esters such as methyl acetate, ethyl acetate, n-butyl acetate, tert-butyl acetate and the like; amides such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide and the like; sulfoxides such as dimethylsulfoxide and the like, and the like. These solvents may be used in a mixture at an appropriate ratio.

The amount of the dehydrating agent and base to be used is generally 1 to 10 mol, preferably 1 to 3 mol, per 1 mol of compound (5), respectively.

The reaction temperature is generally -30°C to 120°C, preferably -10°C to 100°C. The reaction time is generally 0.5 to 20 hr, preferably 1 to 15 hr.

[0160]

In the third step, compound (I-B') can be produced from compound (6).

This reaction is carried out by reacting compound (6) with compound (7), according to the method described in Eur. J. Med. Chem., 1993, vol.28, page 29.

This reaction is carried out without a solvent or in a solvent inert to the reaction. The solvent is not particularly limited as long as the reaction proceeds, and examples thereof include alcohols such as methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, tert-butyl alcohol and the like; ethers such as 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, diethyl ether, tert-butyl methyl ether, diisopropyl ether, 1,2-dimethoxyethane and the like; esters such as ethyl formate, ethyl acetate, n-butyl acetate and the like; halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, trichloroethylene and the like; hydrocarbons such as n-hexane, benzene, toluene and the like; nitriles such as acetonitrile, propionitrile and the

like, and the like. These solvents may be used in a mixture at an appropriate ratio.

This reaction may be carried out in the presence of an acid, if desired. Examples of the acid include mineral acids such as hydrochloric acid, sulfuric acid and the like; Lewis acids such as boron trihalide (e.g., boron trichloride, boron trifluoride), titanium tetrahalide (e.g., titanium tetrachloride, titanium tetrabromide), aluminum halide (e.g., aluminum chloride, aluminum bromide) and the like; organic acids such as acetic acid, formic acid, trifluoroacetic acid and the like, and the like.

The amount of compound (7) and the acid to be used is generally 0.1 to 10 mol, preferably 1 to 3 mol, per 1 mol of compound (6), respectively.

The reaction temperature is generally -30°C to 120°C, preferably 0°C to 100°C. The reaction time is generally 0.5 to 20 hr, preferably 1 to 15 hr.

Compound (7) used as a starting material for this reaction can be produced according to a method known per se or a method analogous thereto.

[0161]

Compound (I-C) can be produced using compound (5) in two steps.

In the first step, compound (8) can be produced by reacting compound (5) with diphosphorus pentasulfide or Lawesson's reagent.

This reaction is carried out without a solvent or in a solvent inert to the reaction. The solvent is not particularly limited as long as the reaction proceeds, and examples thereof include ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, diphenyl ether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane and the like; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and the like; saturated hydrocarbons such as cyclohexane, hexane and the like; halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride,

trichloroethylene and the like; bases such as pyridine, N,N-dimethylaniline, and the like, and the like. These solvents may be used in a mixture at an appropriate ratio.

The amount of the diphosphorus pentasulfide or Lawesson's reagent to be used is generally 0.5 to 10 mol, preferably 0.5 to 3 mol, per 1 mol of compound (5).

The reaction temperature is generally -30°C to 140°C, preferably -10°C to 120°C. The reaction time is generally 0.5 to 20 hr, preferably 1 to 15 hr.

[0162]

In the second step, compound (I-C) can be produced by reacting compound (8) with compound (9) in the presence of compound (10). This reaction is carried out according to the method described in J. Org. Chem., 2002, vol. 67, page 4595.

This reaction is carried out without a solvent or in a solvent inert to the reaction. The solvent is not particularly limited as long as the reaction proceeds, and examples thereof include ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, diphenyl ether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane and the like; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and the like; saturated hydrocarbons such as cyclohexane, hexane and the like; halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, trichloroethylene and the like, and the like. These solvents may be used in a mixture at an appropriate ratio.

The amount of compound (9) to be used is generally 1 to 10 mol, preferably 1 to 4 mol, per 1 mol of compound (8).

The amount of compound (10) to be used is generally 0.1 to 10 mol, preferably 0.1 to 4 mol, per 1 mol of compound (8).

The reaction temperature is generally -30°C to 140°C, preferably -10°C to 120°C. The reaction time is generally 0.5 to 20 hr, preferably 1 to 15 hr.

Compounds (9) and (10) used as starting materials for this reaction can be produced according to a method known per se or a method analogous thereto.

[0163]

Compound (I-D) can be produced by subjecting compound (I-C) to a reduction reaction.

Examples of the reducing agent used for this reaction include metal hydrides such as aluminum hydride, diisobutylaluminum hydride, tributyltin hydride and the like; metal hydrogen complex compounds such as lithium aluminum hydride, sodium borohydride, lithium borohydride, calcium borohydride and the like; borane complexes such as borane-tetrahydrofuran complex, borane-dimethyl sulfide complex and the like; alkylboranes such as thexylborane, disiamylborane and the like; diborane and the like.

The amount of the reducing agent to be used is appropriately determined depending on the kind of the reducing agent. For example, the amount of the metal hydride or metal hydrogen complex compound to be used is 0.25 to 10 mol, preferably 0.5 to 5 mol, per 1 mol of compound (I-C), and the amount of the borane complex, alkylborane or diborane to be used is 1 to 10 mol, preferably 1 to 5 mol, per 1 mol of compound (I-C).

The reduction reaction is advantageously carried out in a solvent inert to the reaction. The solvent is not particularly limited as long as the reaction proceeds, and examples thereof include alcohols such as methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, tert-butyl alcohol and the like; ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, diphenyl ether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane and the like; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and the like; saturated hydrocarbons such as cyclohexane, hexane and the like; amides such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, hexamethylphosphoric triamide and the like; organic acids such as formic acid, acetic acid, propionic acid, trifluoroacetic acid, methanesulfonic acid and the like, and the like. These solvents may be used in a mixture at an appropriate ratio.

While the reaction time varies depending on the kind and amount of the reducing agent to be used, it is generally 0.5 hr to 100 hr, preferably 1 hr to 50 hr. The reaction temperature is generally -20 to 120°C, preferably 0 to 80°C.

[0164]

Compound (I-E) can be produced by subjecting compound (I-C) to a hydrolysis. The hydrolysis is carried out using an acid or a base according to a conventional method.

Examples of the acid include mineral acids such as hydrochloric acid, sulfuric acid and the like; Lewis acids such as boron trichloride, boron tribromide, aluminum trichloride, aluminum tribromide and the like; organic acids such as trifluoroacetic acid, p-toluenesulfonic acid and the like, and the like. The Lewis acid can be used in combination with a thiol (e.g., ethanethiol) or a sulfide (e.g., dimethylsulfide).

Examples of the base include alkali metal hydroxides such as lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, barium hydroxide and the like; alkali metal carbonates such as sodium carbonate, potassium carbonate and the like; alkali metal C_{1-6} alkoxides such as sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium tert-butoxide and the like; organic bases such as triethylamine, imidazole, formamidine and the like, and the like.

The amount of the acid or base to be used is generally about 0.5 to 10 mol, preferably about 0.5 to 6 mol, per 1 mol of compound (I-C).

The hydrolysis is carried out without a solvent or in a solvent inert to the reaction. The solvent is not particularly limited as long as the reaction proceeds, and examples thereof include alcohols such as methanol, ethanol, propanol and the like; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and the like; saturated hydrocarbons such as cyclohexane, hexane and the like; organic acids such as formic acid, acetic acid and the like; ethers such as tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-

dimethoxyethane and the like; amides such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide and the like; halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, 1,2-dichloroethane and the like; nitriles such as acetonitrile, propionitrile and the like; ketones such as acetone, methyl ethyl ketone and the like; sulfoxides such as dimethyl sulfoxide and the like; water and the like. These solvents may be used in a mixture at an appropriate ratio.

The reaction time is generally 10 min to 60 hr, preferably 10 min to 12 hr. The reaction temperature is generally -10 to 200°C, preferably 0 to 120°C.

[0165]

Compound (I-F) can be produced by reacting compound (I-E) or a reactive derivative of the carboxy group or a salt thereof with compound (11).

Examples of the reactive derivative of the carboxy group of compound (I-E) include those exemplified in the reaction for producing compound (5) from compound (4) in Reaction Scheme 3.

This reaction is carried out in the same manner as in the reaction for producing compound (5) from compound (4) in Reaction Scheme 3.

The amount of compound (11) to be used is generally 1 to 10 mol, preferably 1 to 5 mol, per 1 mol of compound (I-E)

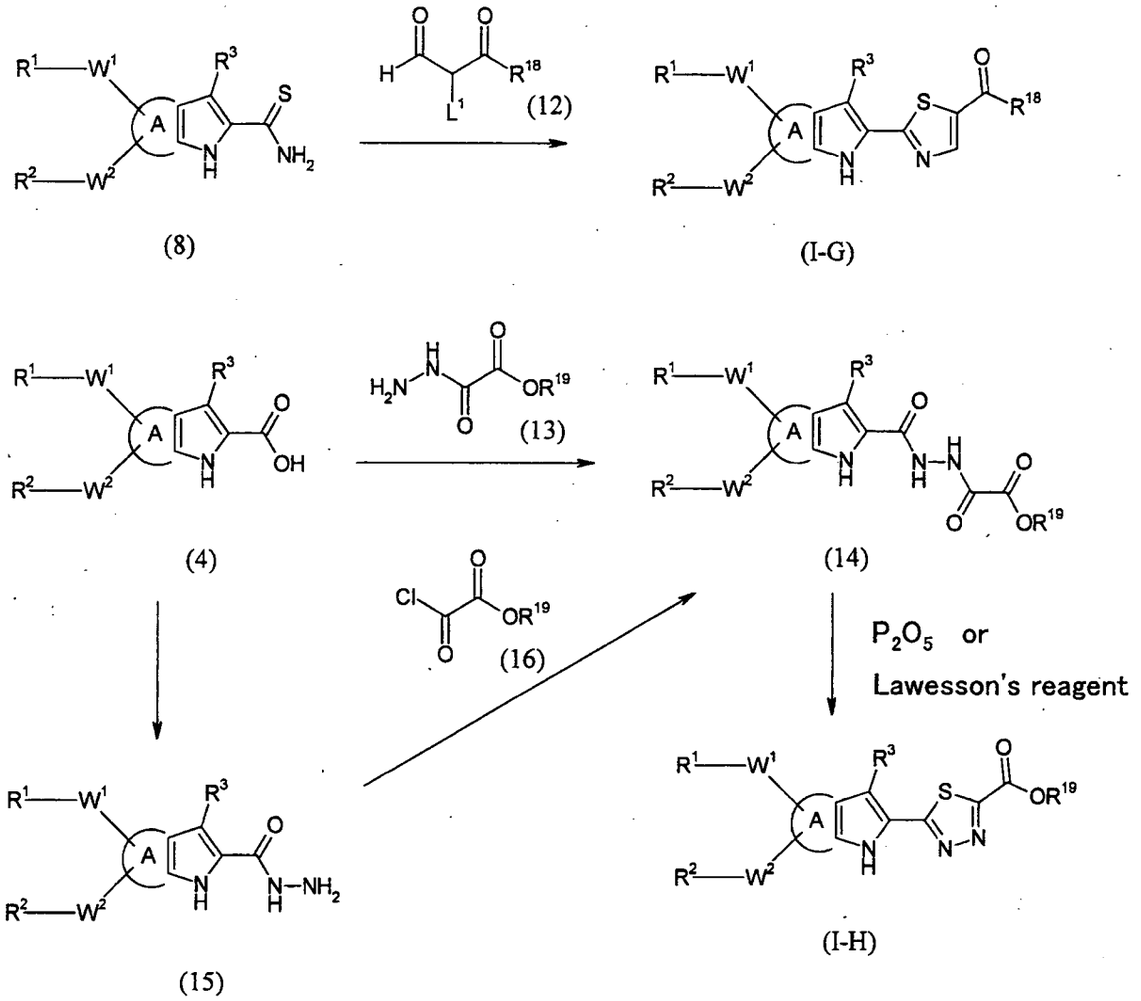
The reaction temperature is generally -30°C to 100°C, preferably 0°C to 80°C. The reaction time is generally 0.5 to 20 hr, preferably 1 to 15 hr.

Compound (11) as a starting material for this reaction can be produced according to a method known per se or a method analogous thereto.

[0166]

Reaction Scheme 4

[0167]



[0168]

wherein R^{18} is an optionally substituted C_{1-6} alkyl group or an optionally substituted C_{1-6} alkoxy group; R^{19} is a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by 1 to 3 halogen atoms; L^1 is a leaving group; and the other symbols are as defined above.

[0169]

Examples of the "leaving group" for L^1 include those exemplified as the aforementioned E.

[0170]

Compound (I-G) can be produced by reacting compound (8) with compound (12).

This reaction may be carried out in the presence of an acid or a base, if desired.

Examples of the acid include mineral acids such as

hydrochloric acid, sulfuric acid and the like; Lewis acids such as boron trihalide (e.g., boron trichloride, boron trifluoride), titanium tetrahalide (e.g., titanium tetrachloride, titanium tetrabromide), aluminum halide (e.g., aluminum chloride, aluminum bromide) and the like; organic acids such as acetic acid, formic acid, trifluoroacetic acid and the like, and the like.

Examples of the base include organic bases such as triethylamine, pyridine, 4-dimethylaminopyridine, diisopropylethylamine and the like; inorganic bases such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate and the like, and the like.

This reaction is carried out without a solvent or in a solvent inert to the reaction. The solvent is not particularly limited as long as the reaction proceeds, and examples thereof include ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, diphenyl ether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane and the like; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and the like; saturated hydrocarbons such as cyclohexane, hexane and the like; amides such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, hexamethylphosphoramide and the like, and the like. These solvents may be used in a mixture at an appropriate ratio.

When an acid is used, the amount of compound (12) and the acid to be used is generally 1 to 10 mol, preferably 1 to 3 mol, per 1 mol of compound (8), respectively.

While the reaction time varies depending on the kind and amount of compound (8), compound (12) and the acid, it is generally 0.5 hr to 100 hr, preferably 1 hr to 50 hr. The reaction temperature is generally -20 to 120°C, preferably 0 to 80°C.

When a base is used, the amount of compound (12) and the base to be used is generally 1 to 10 mol, preferably 1 to 3 mol, per 1 mol of compound (8), respectively.

While the reaction time varies depending on the kind and

amount of compound (8), compound (12) and the base, it is generally 1 to 100 hr, preferably 1 to 50 hr. The reaction temperature is generally -20°C to 120°C, preferably 0°C to 80°C.

Compound (12) can be produced according to a method known per se or a method analogous thereto.

[0171]

Compound (14) can be produced by reacting compound (4) or a reactive derivative of the carboxy group or a salt thereof with compound (13).

Examples of the reactive derivative of the carboxy group of compound (4) or a salt thereof include those exemplified in the reaction for producing compound (5) from compound (4) in Reaction Scheme 3.

This reaction is carried out in the same manner as in the reaction for producing compound (5) from compound (4) in Reaction Scheme 3.

[0172]

Compound (14) can also be produced using compound (4) or a reactive derivative of the carboxy group or a salt thereof in two steps.

In the first step, compound (15) can be produced by reacting compound (4) or a reactive derivative of the carboxy group or a salt thereof with hydrazine or a salt thereof.

Examples of the reactive derivative of the carboxy group compound (4) or a salt thereof include those exemplified in the reaction for producing compound (5) from compound (4) in Reaction Scheme 3.

Examples of the hydrazine or a salt thereof include hydrazine hydrate, hydrazine hydrochloride, hydrazine sulfate and the like.

The amount of the hydrazine or a salt thereof to be used is generally 1 to 10 mol, preferably 1 to 5 mol, per 1 mol of compound (4).

This reaction is carried out in the same manner as in the reaction for producing compound (5) from compound (4) in

Reaction Scheme 3.

[0173]

In the second step, compound (14) can be produced by reacting compound (15) with compound (16).

This reaction is carried out in a solvent that does not adversely influence the reaction. Examples of the solvent that does not adversely influence the reaction include halogenated hydrocarbons such as chloroform, dichloromethane and the like; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and the like; ethers such as tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether and the like, ethyl acetate, water and the like. These solvents may be used in a mixture at an appropriate ratio.

This reaction may be carried out in the presence of a base, if desired. Examples of the base include organic bases such as triethylamine, pyridine, 4-dimethylaminopyridine, diisopropylethylamine and the like; inorganic bases such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate and the like, and the like.

The amount of compound (16) and the base to be used is generally 1 to 10 mol, preferably 1 to 3 mol, per 1 mol of compound (15), respectively.

The reaction temperature is generally -30°C to 100°C, preferably -10°C to 80°C. The reaction time is generally 0.5 to 20 hr, preferably 1 to 15 hr.

Compounds (13) and (16) can be produced according to a method known per se or a method analogous thereto.

[0174]

Compound (I-H) can be produced by reacting compound (14) with diphosphorus pentasulfide or Lawesson's reagent.

This reaction is carried out without a solvent or in a solvent inert to the reaction. The solvent is not particularly limited as long as the reaction proceeds, and examples thereof include ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, diphenyl ether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane and the like; aromatic hydrocarbons such as

benzene, toluene and the like; saturated hydrocarbons such as cyclohexane, hexane and the like; halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, 1,2-dichloroethane and the like; bases such as pyridine, N,N-dimethylaniline, and the like, and the like. These solvents may be used in a mixture at an appropriate ratio.

The amount of the diphosphorus pentasulfide or Lawesson's reagent to be used is generally 0.5 to 10 mol, preferably 0.5 to 3 mol, per 1 mol of compound (14).

The reaction temperature is generally -30°C to 100°C, preferably -10 to 80°C. The reaction time is generally 0.5 to 20 hr, preferably 1 to 15 hr.

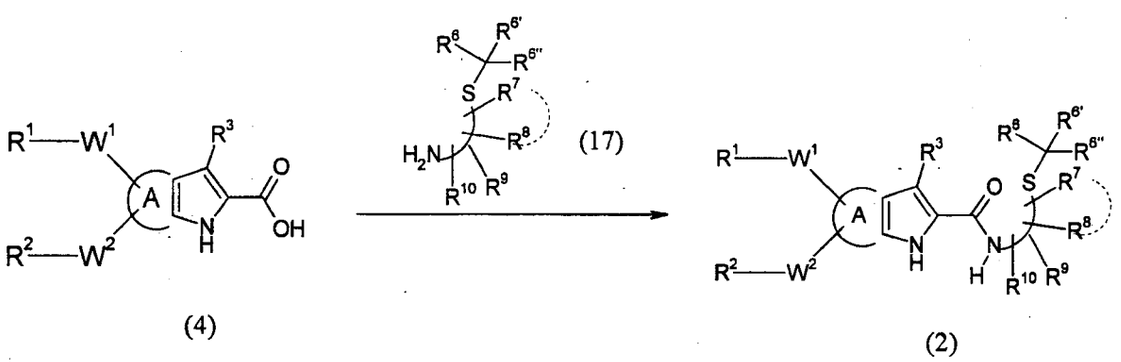
[0175]

Compound (2) can be produced, for example, according to the following method.

[0176]

Reaction Scheme 5

[0177]



[0178]

wherein each symbol is as defined above.

[0179]

Compound (2) can be produced by reacting compound (4) or a reactive derivative of the carboxy group or a salt thereof with compound (17).

Examples of the reactive derivative of the carboxy group compound (4) or a salt thereof include those exemplified in the reaction for producing compound (5) from compound (4) in

Reaction Scheme 3.

This reaction is carried out in the same manner as in the reaction for producing compound (5) from compound (4) in Reaction Scheme 3. This reaction may be carried out in the presence of a base, if desired.

The amount of compound (17) to be used is generally 1 to 10 mol, preferably 1 to 3 mol, per 1 mol of compound (4).

The amount of the base to be used is generally 1 to 10 mol, preferably 1 to 3 mol, per 1 mol of compound (4).

The reaction temperature is generally -30°C to 100°C, preferably 0°C to 80°C. The reaction time is generally 0.5 to 20 hr, preferably 1 to 15 hr.

Compound (17) as a starting material for this reaction can be produced according to a method known per se or a method analogous thereto.

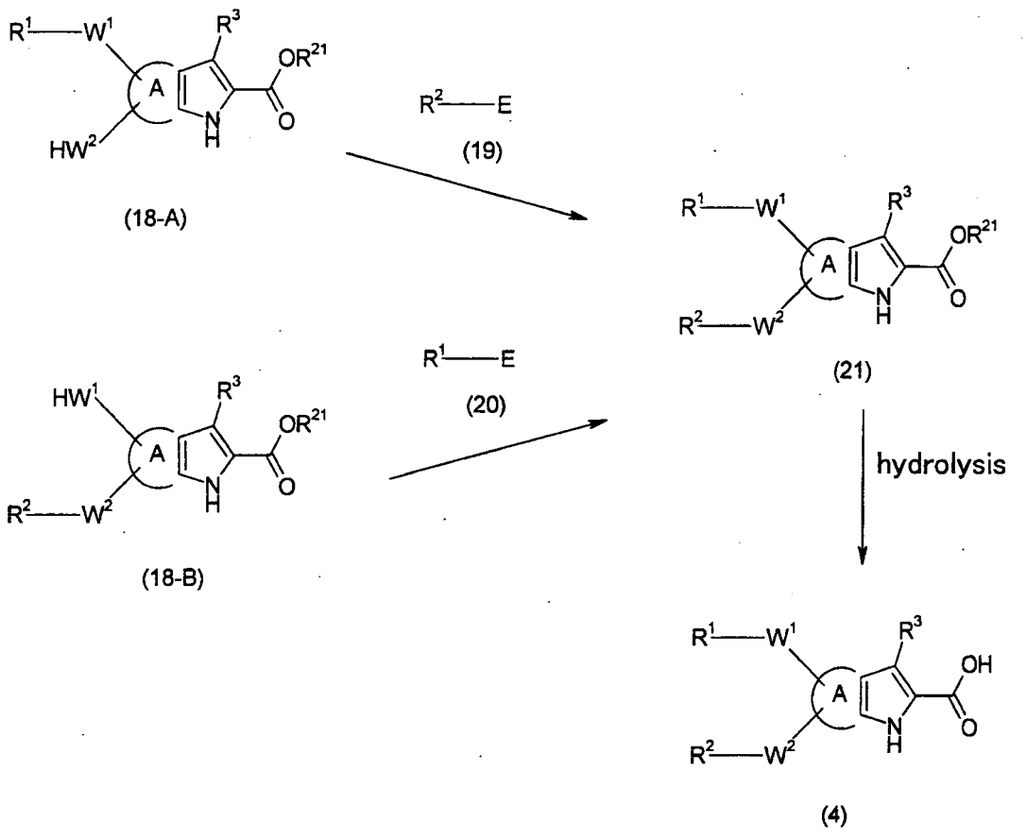
[0180]

Compound (4) can be produced, for example, according to the following method.

[0181]

Reaction Scheme 6

[0182]



[0183]

wherein R^{21} is an optionally substituted C_{1-6} alkyl group; and the other symbols are as defined above.

[0184]

Examples of the "optionally substituted C_{1-6} alkyl group" for R^{21} include those similar to the "optionally substituted C_{1-6} alkyl group" for R^2.

[0185]

Compound (4) can be produced using compound (18-A) or compound (18-B) as a starting material in two steps.

In the first step, compound (21) can be produced by reacting compound (18-A) with compound (19). Alternatively, compound (21) can also be produced by reacting compound (18-B) with compound (20). Alternatively, compound (21) can also be produced by reacting compound (18-A) or compound (18-B) with an alkylating agent. This reaction is carried out in the same manner as in the reaction for producing compound (I) from compound (3-3) in Reaction Scheme 2.

[0186]

In the second step, compound (4) can be produced by subjecting compound (21) to hydrolysis.

This reaction is carried out in the same manner as in the reaction for producing compound (I-E) from compound (I-C) in Reaction Scheme 3.

[0187]

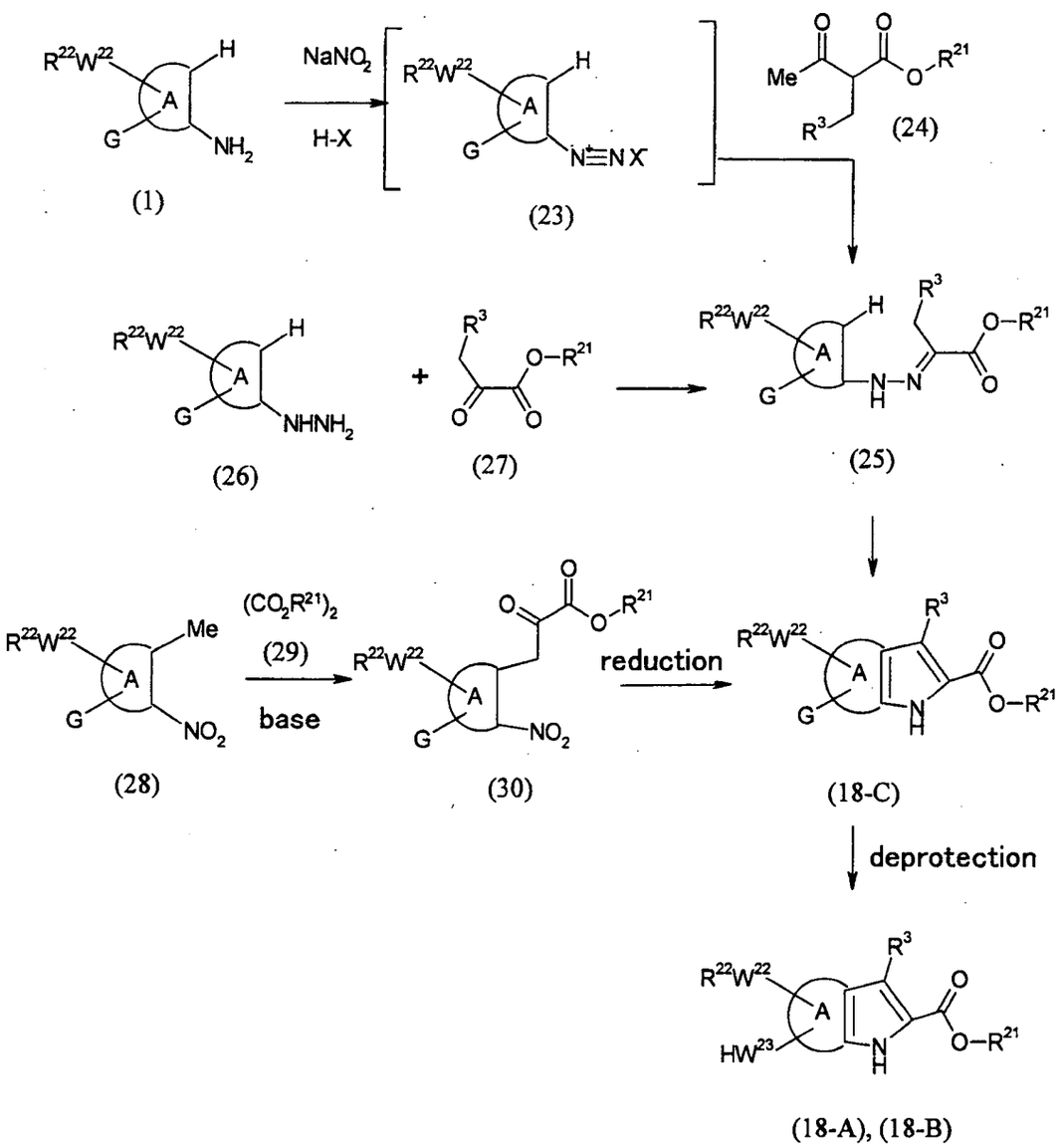
Compounds (19) and (20) as starting materials for this reaction can be produced according to a method known per se or a method analogous thereto.

Compound (18-A) or compound (18-B) as a starting material for this reaction can be produced, for example, according to the following method.

[0188]

Reaction Scheme 7

[0189]



[0190]

wherein H-X is a mineral acid such as hydrochloric acid, sulfuric acid and the like, or an organic acid such as acetic acid, formic acid, trifluoroacetic acid and the like, and each symbol is as defined above.

[0191]

Compound (25) can be produced by reacting compound (26) with compound (27).

This reaction is carried out without a solvent or in a solvent inert to the reaction. The solvent is not particularly limited as long as the reaction proceeds, and examples thereof include ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether,

diphenyl ether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane and the like; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and the like; saturated hydrocarbons such as cyclohexane, hexane and the like; amides such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, hexamethylphosphoramide and the like, and the like. These solvents may be used in a mixture at an appropriate ratio.

The reaction may be promoted by using an acid catalyst. Examples of the acid catalyst include mineral acids such as hydrochloric acid, sulfuric acid and the like; Lewis acids such as a boron trihalide (e.g., boron trichloride, boron trifluoride), a titanium tetrahalide (e.g., titanium tetrachloride, titanium tetrabromide), an aluminum halide (e.g., aluminum chloride, aluminum bromide) and the like; organic acids such as acetic acid, formic acid, trifluoroacetic acid and the like, and the like.

The amount of compound (27) and the acid catalyst to be used is generally 1 to 10 mol, preferably 1 to 3 mol, per 1 mol of compound (26), respectively.

While the reaction time varies depending on the kind and amount of compound (26), compound (27) and the acid catalyst to be used, it is generally 0.5 hr to 100 hr, preferably 1 hr to 50 hr. The reaction temperature is generally -20 to 120°C, preferably 0 to 80°C.

[0192]

Compound (25) can also be produced by subjecting compound (1) to the Japp-Klingemann reaction [Org. Reactions, 1959, vol. 10, page 143; J. Chem. Soc., 1927, page 1].

This reaction is carried out by reacting compound (23) (which is produced by reacting compound (1) with an acid (H-X) and sodium nitrite according to a method known per se) with compound (24) in the presence of a base.

Examples of the base include alkali metal hydroxides such as lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide and the like; alkaline earth metal hydroxides such as

magnesium hydroxide, calcium hydroxide and the like; alkali metal carbonates such as sodium carbonate, potassium carbonate and the like; alkali metal hydrogen carbonates such as sodium hydrogen carbonate, potassium hydrogen carbonate and the like; organic bases such as trimethylamine, triethylamine, diisopropylethylamine, pyridine, picoline, N-methylpyrrolidine, N-methylmorpholine, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-5-nonene, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene and the like, and the like.

This reaction is preferably carried out in a solvent inert to the reaction. The solvent is not particularly limited as long as the reaction proceeds, and examples thereof include alcohols such as methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, tert-butanol and the like; ethers such as 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, diethyl ether, diphenyl ether, tert-butyl methyl ether, diisopropyl ether, 1,2-dimethoxyethane and the like; halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, trichloroethylene, chlorobenzene, 1,2-dichlorobenzene and the like; hydrocarbons such as n-hexane, benzene, toluene, xylene and the like; amides such as formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide and the like; nitriles such as acetonitrile, propionitrile and the like; water and the like. These solvents may be used in a mixture at an appropriate ratio.

The amount of compound (24) to be used is generally 1 to 10 mol, preferably 1 to 3 mol, per 1 mol of compound (23).

The amount of the base to be used is generally 1 to 10 mol, preferably 1 to 3 mol, per 1 mol of compound (23).

The amount of the acid (H-X) to be used is generally 1 to 10 mol, preferably 1 to 5 mol, per 1 mol of compound (1).

The amount of the sodium nitrite to be used is generally 1 to 5 mol, preferably 1 to 3 mol, per 1 mol of compound (1).

The reaction time is generally 1 hr to about 100 hr, preferably 1 hr to 50 hr. The reaction temperature is generally -20°C to 120°C, preferably 0°C to 80°C.

[0193]

Compound (18-C) can be produced by subjecting compound (25) to the Fischer method [Berichte, 1883, vol. 16, page 2241].

This reaction is carried out by heating compound (25) with an acid.

Examples of the acid include zinc chloride, hydrogen chloride, sulfuric acid, acetic acid, boron fluoride, polyphosphoric acid, diphosphorus pentoxide, methanesulfonic acid, toluenesulfonic acid and the like. These may be used in a mixture at an appropriate ratio.

The amount of the acid to be used is generally 0.1 to 10 mol, preferably 0.5 to 3 mol, per 1 mol of compound (25).

This reaction is preferably carried out without solvent or in a solvent inert to the reaction. The solvent is not particularly limited as long as the reaction proceeds, and examples thereof include those exemplified in the production method of compound (25).

While the reaction time varies depending on the kind and amount of the acid to be used, it is generally 0.5 to 100 hr, preferably 1 to 50 hr. The reaction temperature is generally 0°C to 200°C, preferably 50°C to 190°C.

[0194]

Compound (18-C) can also be produced by subjecting compound (28) to the Reissert method [Berichte, 1897, vol. 30, page 1030] in two steps.

In the first step, compound (30) is produced by reacting compound (28) with compound (29) in the presence of a base. In the second step, compound (18-C) is produced by subjecting compound (30) to a reduction reaction.

Examples of the base to be used in the first step include alkali metal C_{1-6} alkoxides such as sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium ethoxide, potassium tert-butoxide and the like, and the like.

This reaction is preferably carried out in a solvent

inert to the reaction. The solvent is not particularly limited as long as the reaction proceeds, and examples thereof include those exemplified in the production method of compound (25).

The amount of compound (29) and the base to be used is generally 1 to 10 mol, preferably 1 to 3 mol, per 1 mol of compound (28), respectively.

The reaction temperature is generally -30°C to 140°C, preferably -10°C to 110°C. The reaction time is generally 0.5 to 20 hr, preferably 1 to 15 hr.

[0195]

In the second step, the reduction reaction is carried out using a reducing agent.

Examples of the reducing agent include metals such as iron, zinc, tin and the like; sulfides such as sodium dithionite and the like; and the like.

The amount of the reducing agent to be used is appropriately determined depending to the kind of the reducing agent. For example, the amount of the metal to be used is generally 1 to 20 mol, preferably 1 to 5 mol, per 1 mol of compound (30), and the amount of the sulfide to be used is generally 1 to 20 mol, preferably 1 to 5 mol, per 1 mol of compound (30).

The reduction reaction can also be carried out by a hydrogenation reaction. In this case, for example, catalysts such as palladium carbon, palladium black, platinum dioxide, Raney-nickel, Raney-cobalt, iron trichloride and the like can be used.

The amount of the catalyst to be used is generally 5 to 1000 wt%, preferably about 10 to 300 wt%, relative to compound (30).

The hydrogenation reaction can also be carried out using hydrogen gas or various hydrogen sources. Examples of the hydrogen source include formic acid, ammonium formate, triethylammonium formate, sodium phosphinate, hydrazine and the like.

The amount of the hydrogen source to be used is generally about 1 to 100 mol, preferably about 1 to 5 mol, per 1 mol of compound (30).

The reduction reaction is preferably carried out in a solvent inert to the reaction. The solvent is not particularly limited as long as the reaction proceeds, and examples thereof include alcohols such as methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, tert-butyl alcohol and the like; ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, diphenyl ether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane and the like; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and the like; saturated hydrocarbons such as cyclohexane, hexane and the like; amides such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, hexamethylphosphoramide and the like; organic acids such as formic acid, acetic acid, propionic acid, trifluoroacetic acid, methanesulfonic acid and the like, and the like. These solvents may be used in a mixture at an appropriate ratio.

While the reaction time varies depending on the kind and amount of the reducing agent and catalyst to be used, it is generally 0.5 to 100 hr, preferably 1 to 50 hr. The reaction temperature is generally -20°C to 120°C, preferably 0°C to 80°C.

Compound (18-A) or compound (18-B) can be produced by subjecting compound (18-C) wherein G is a protected amino group, a protected sulfanyl group, or a protected hydroxy group to deprotection generally used in peptide chemistry and the like, such as an acid treatment, an alkali treatment, a catalytic reduction and the like, if desired.

Compounds (24), (26), (27), (28) and (29) can be produced according to a method known per se or a method analogous thereto.

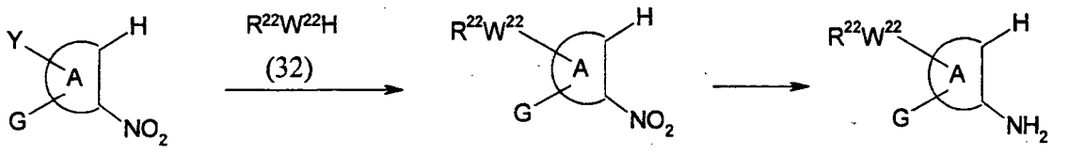
[0196]

Compound (1) can also be produced, for example, according to the method shown in the following Reaction Scheme.

[0197]

Reaction Scheme 8

[0198]



(31) (33) (1)

[0199]

wherein Y is a halogen atom; and the other symbols are as defined above.

Compound (1) can be produced using compound (31) as a starting material in two steps.

In the first step, compound (33) can be produced by reacting compound (31) with compound (32).

This reaction may be carried out in the presence of a base, if desired.

Examples of the base include organic bases such as triethylamine, pyridine, 4-dimethylaminopyridine, diisopropylethylamine and the like; inorganic bases such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium hydride and the like, and the like.

This reaction is carried out without a solvent or in a solvent inert to the reaction. The solvent is not particularly limited as long as the reaction proceeds, and examples thereof include ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, diphenyl ether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane and the like; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and the like; saturated hydrocarbons such as cyclohexane, hexane and the like; amides such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, hexamethylphosphoramide and the like, and the like. These solvents may be used in a mixture at an appropriate ratio.

When a base is used, the amount of compound (32) and the base to be used is generally 1 to 10 mol, preferably 1 to 3 mol, per 1 mol of compound (31), respectively.

While the reaction time varies depending on the kind and amount of compound (31), compound (32) and the base, it is generally 0.5 to 100 hr, preferably 1 to 50 hr. The reaction temperature is generally -20°C to 120°C, preferably 0°C to 80°C.

[0200]

In the second step, compound (1) can be produced by subjecting compound (33) to a reduction reaction.

The reduction reaction is carried out in the same manner as in the reaction for producing compound (18-C) from compound (30) in Reaction Scheme 7.

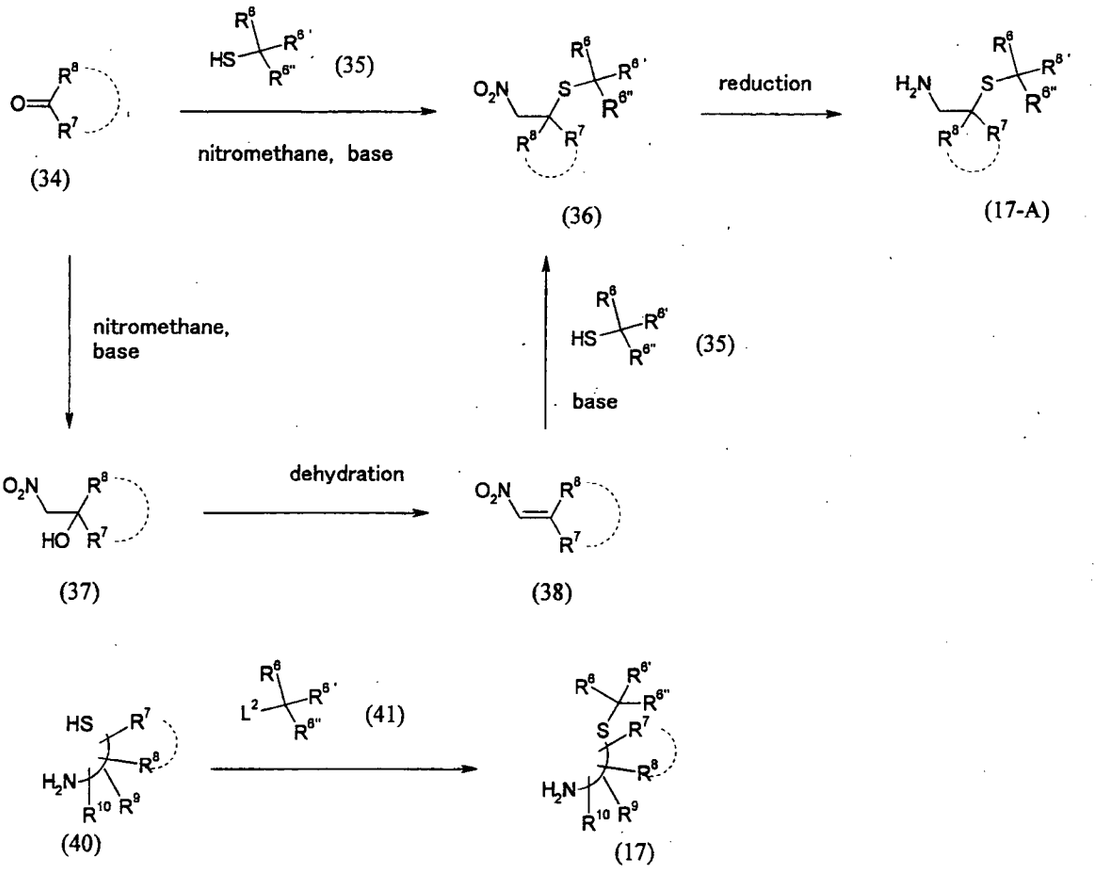
Compounds (31) and (32) as starting materials for this reaction can be produced according to a method known per se or a method analogous thereto.

[0201]

Compound (17) can also be produced, for example, according to the following method.

Reaction Scheme 9

[0202]



[0203]

wherein $L^2$is a leaving group, and the other symbols are as defined above.

Examples of the "leaving group" for L^2 include those exemplified as the aforementioned E.

Compound (36) can be produced from compound (34) according to a known method [J. Org. Chem. Soc., 1963, vol. 28, 1240 page; Tetrahedron, 2003, vol. 59, page 4979].

This reaction is carried out by reacting compound (34) with compound (35) and nitromethane in the presence of a base.

This reaction is carried out without a solvent or in a solvent inert to the reaction. The solvent is not particularly limited as long as the reaction proceeds, and examples thereof include ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, diphenyl ether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane and the like; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and the like; saturated hydrocarbons such as cyclohexane, hexane and the like; amides such as N,N-

dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, hexamethylphosphoramide and the like; nitriles such as acetonitrile, propionitrile and the like; halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, carbon tetrachloride, trichloroethylene and the like. These solvents may be used in a mixture at an appropriate ratio.

Examples of the base include amines such as pyrrolidine, piperazine, morpholine, ethylenediamine and the like, and the like.

The amount of the base to be used is generally 0.01 to 10 mol, preferably 0.05 to 2 mol, per 1 mol of compound (34).

The amount of compound (35) to be used is generally 1 to 10 mol, preferably 1 to 3 mol, per 1 mol of compound (34).

The amount of the nitromethane to be used is generally 1 to 50 mol, preferably 1 to 10 mol, per 1 mol of compound (34).

While the reaction time varies depending on the kind and amount of compound (34), compound (35), the nitromethane and the base to be used, it is generally about 0.5 hr to 100 hr, preferably 1 hr to 50 hr. The reaction temperature is generally 0°C to 200°C, preferably 25°C to 100°C.

[0204]

Compound (36) can also be produced from compound (34) in three steps.

In the first step, compound (37) is produced by subjecting compound (34) to the Henry reaction [J. Org. Chem., 1963, vol. 28, page 1240; Synthesis, 1994, page 190; J. Am. Chem. Soc., 2003, vol. 125, page 3700] with nitromethane in the presence of a base.

This reaction is carried out without a solvent or in a solvent inert to the reaction. The solvent is not particularly limited as long as the reaction proceeds, and examples thereof include alcohols such as methanol, ethanol, tert-butyl alcohol and the like; ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, diphenyl ether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-

dimethoxyethane and the like; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and the like; saturated hydrocarbons such as cyclohexane, hexane and the like; amides such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, hexamethylphosphoramide and the like; nitriles such as acetonitrile, propionitrile and the like; halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, carbon tetrachloride, trichloroethylene and the like. These solvents may be used in a mixture at an appropriate ratio.

Examples of the base include alkali metal C_{1-6} alkoxides such as sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium ethoxide, potassium tert-butoxide and the like, and the like.

The amount of the base to be used is generally 0.01 to 10 mol, preferably 0.05 to 2 mol, per 1 mol of compound (34).

The amount of the nitromethane to be used is generally 1 to 50 mol, preferably 1 to 10 mol, per 1 mol of compound (34).

While the reaction time varies depending on the kind and amount of compound (34), the nitromethane and the base to be used, it is generally 0.5 hr to 100 hr, preferably 1 hr to 50 hr. The reaction temperature is generally 0°C to 200°C, preferably 25°C to 100°C.

[0205]

In the second step, compound (38) is produced by subjecting compound (37) to a dehydration reaction.

This reaction is carried out without a solvent or in a solvent inert to the reaction. The solvent is not particularly limited as long as the reaction proceeds, and examples thereof include ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, diphenyl ether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane and the like; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and the like; saturated hydrocarbons such as cyclohexane, hexane and the like; amides such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, hexamethylphosphoramide and the like; nitriles such as

acetonitrile, propionitrile and the like; halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, carbon tetrachloride, trichloroethylene and the like; pyridine and the like. These solvents may be used in a mixture at an appropriate ratio.

The dehydration reaction is generally carried out with a dehydrating agent. Examples of the dehydrating agent include chlorinating agents such as thionyl chloride, phosphoryl chloride and the like; sulfonylating agents such as methanesulfonyl chloride, methanesulfonic anhydride and the like; acylating agents such as acetyl chloride, acetic anhydride, trifluoroacetic anhydride and the like, and the like.

The amount of the dehydrating agent to be used is generally 1 to 10 mol, preferably 1 to 3 mol, per 1 mol of compound (37).

This reaction may be carried out in the presence of a base, if desired. Examples of the base include alkali metals such as lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide and the like; alkaline earth metal hydroxides such as magnesium hydroxide, calcium hydroxide and the like; alkali metal carbonates such as sodium carbonate, potassium carbonate and the like; alkali metal hydrogen carbonates such as sodium hydrogen carbonate, potassium hydrogen carbonate and the like; alkali metal C_{1-6} alkoxides such as sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium tert-butoxide and the like; organic bases such as trimethylamine, triethylamine, diisopropylethylamine, pyridine, picoline, N-methylpyrrolidine, N-methylmorpholine, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-5-nonene, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene and the like; lithium amides such as methyllithium, n-butyllithium, sec-butyllithium, tert-butyllithium and the like, and the like.

The amount of the base to be used is generally 1 to 10 mol, preferably 1 to 3 mol, per 1 mol of compound (37).

The reaction temperature is generally -30°C to 200°C, preferably -10°C to 80°C. The reaction time is generally 0.5 to 20 hr, preferably 1 hr to 15 hr.

[0206]

In the third step, compound (36) is produced by reacting compound (38) with compound (35) in the presence of a base.

This reaction is carried out without a solvent or in a solvent inert to the reaction. The solvent is not particularly limited as long as the reaction proceeds, and examples thereof include alcohols such as methanol, ethanol, tert-butyl alcohol and the like; ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, diphenyl ether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane and the like; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and the like; saturated hydrocarbons such as cyclohexane, hexane and the like; amides such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, hexamethylphosphoramide and the like; nitriles such as acetonitrile, propionitrile and the like; halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, carbon tetrachloride, trichloroethylene and the like. These solvents may be used in a mixture at an appropriate ratio.

Examples of the base include those exemplified in the above-mentioned the second step.

The amount of compound (35) to be used is generally 1 to 10 mol, preferably 1 to 2 mol, per 1 mol of compound (38).

The amount of the base to be used is generally 0.05 to 10 mol, preferably 0.1 to 3 mol, per 1 mol of compound (38).

The reaction temperature is generally -30°C to 100°C, preferably -10°C to 80°C. The reaction time is generally 0.5 to 20 hr, preferably 1 hr to 15 hr.

[0207]

Compound (17-A) can be produced by subjecting compound (36) to a reduction reaction.

The reduction reaction is carried out, for example, using

a reducing agent. Examples of the reducing agent include metal hydrides such as aluminum hydride, diisobutylaluminum hydride, tributyltin hydride and the like; metal hydride complex compounds such as lithium aluminum hydride, sodium borohydride and the like; borane complexes such as borane-tetrahydrofuran complex, borane-dimethylsulfide complex and the like; alkylboranes such as thexylborane, disiamylborane and the like; diborane; metals such as zinc, aluminum, tin, iron and the like, and the like.

The amount of the reducing agent to be used is appropriately determined according to the kind of the reducing agent. For example, the amount of the metal hydride or metal hydride complex compound to be used is generally 0.25 to 10 mol, preferably 0.5 to 5 mol, per 1 mol of compound (36), the amount of the borane complex, alkylborane or diborane to be used is generally 1 to 10 mol, preferably 1 to 5 mol, per 1 mol of compound (36), and the amount of the metal to be used is generally 1 to 20 mol, preferably 1 to 5 mol, per 1 mol of compound (36).

The reduction reaction is preferably carried out in a solvent inert to the reaction. The solvent is not particularly limited as long as the reaction proceeds, and examples thereof include alcohols such as methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, tert-butyl alcohol and the like; ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, diphenyl ether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane and the like; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and the like; saturated hydrocarbons such as cyclohexane, hexane and the like; amides such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, hexamethylphosphoramide and the like; organic acids such as formic acid, acetic acid, propionic acid, trifluoroacetic acid, methanesulfonic acid and the like, and the like. These solvents may be used in a mixture at an appropriate ratio.

While the reaction time varies depending on the kind and

amount of the reducing agent to be used, it is generally 0.5 hr to 100 hr, preferably 1 hr to 50 hr. The reaction temperature is generally -20 to 120°C, preferably 0 to 80°C.

Compounds (34) and (35) as starting materials for this reaction can be produced according to a method known per se or a method analogous thereto.

[0208]

Compound (17) can be produced by reacting compound (40) with compound (41) in the presence of an acid or a base, if desired.

Examples of the acid include mineral acids such as hydrochloric acid, sulfuric acid and the like; organic acids such as acetic acid, formic acid, trifluoroacetic acid and the like, and the like.

Examples of the base include organic bases such as triethylamine, pyridine, 4-dimethylaminopyridine, diisopropylethylamine and the like; inorganic bases such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate and the like, and the like.

This reaction is carried out without a solvent or in a solvent inert to the reaction. The solvent is not particularly limited as long as the reaction proceeds, and examples thereof include ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, diphenyl ether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane and the like; esters such as ethyl formate, ethyl acetate, n-butyl acetate and the like; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and the like; saturated hydrocarbons such as cyclohexane, hexane and the like; amides such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, hexamethylphosphoramide and the like, and the like. These solvents may be used in a mixture at an appropriate ratio.

When an acid is used, the amount of compound (41) and the acid to be used is generally 1 to 10 mol, preferably 1 to 3 mol, per 1 mol of compound (40), respectively.

While the reaction time varies depending on the kind and

amount of compound (40), compound (41) and the acid, it is generally 0.5 to 100 hr, preferably 1 to 50 hr. The reaction temperature is generally -20°C to 120°C, preferably 0°C to 80°C.

When a base is used, the amount of compound (41) and the base to be used is generally 1 to 10 mol, preferably 1 to 3 mol, per 1 mol of compound (40), respectively.

While the reaction time varies depending on the kind and amount of compound (40), compound (41) and the base to be used, it is generally 1 hr to 100 hr, preferably 1 hr to 50 hr. The reaction temperature is generally -20 to 120°C, preferably 0 to 80°C.

Compound (41) as a starting material for this reaction can be produced according to a method known per se or a method analogous thereto.

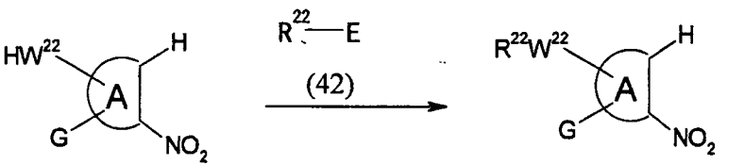
[0209]

Compound (33) can also be produced, for example, according to methods shown in the following Scheme 10.

[0210]

Reaction Scheme 10

[0211]



(41) (33)

[0212]

wherein each symbol is as defined above.

Compound (33) can be produced from compound (41) in the same manner as in the reaction for producing compound (I) from compound (3-3) in Reaction Scheme 2, or a method analogous thereto.

Compound (41) used as a starting material for this reaction can be produced according to method known per se or a method analogous thereto.

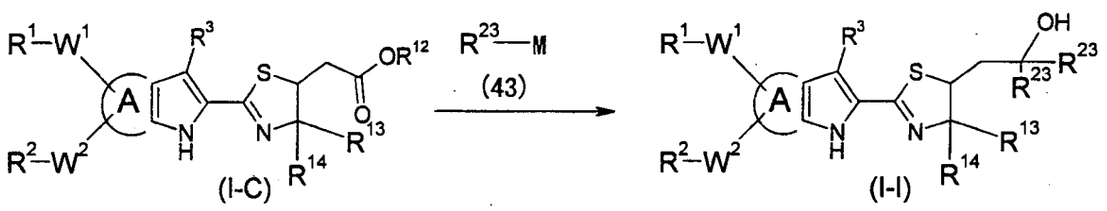
[0213]

Compound (I-I) can be produced, for example according to the method shown in Reaction Scheme 11.

[0214]

Reaction Scheme 11

[0215]



[0216]

wherein M is a metal or a halogenated metal, each of R^{23} is an optionally substituted C_{1-6} alkyl group, an optionally substituted C_{3-10} cycloalkyl group, an optionally substituted C_{6-14} aryl group or an optionally substituted heterocyclic group, and the other symbols are as defined above.

Compound (I-I) can be produced by reacting compound (I-C) with compound (43). Preferable examples of compound (43) include organic lithiums such as methyllithium, n-butyllithium, phenyllithium and the like; Grignard reagents such as methylmagnesium bromide, methylmagnesium chloride, ethylmagnesium chloride, phenylmagnesium bromide and the like.

This reaction is advantageously carried out in a solvent inert to the reaction. The solvent is not particularly limited as long as the reaction proceeds, and examples thereof include ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, diphenyl ether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane and the like; saturated hydrocarbons such as cyclohexane, hexane and the like; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and the like; halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, 1,2-dichloroethane and the like, and the like. These solvents may be used in a mixture at an appropriate ratio.

While the reaction time varies depending on the kind and amount of the reagent and solvent to be used, it is generally

10 min to 100 hr, preferably 30 min to 50 hr. The reaction temperature is generally -70 to 100°C, preferably 0 to 80°C.

The amount of compound (43) to be used is about 0.5 to about 20 mol, preferably about 1 to about 10 mol, per 1 mol of compound (I-C).

[0217]

In the above-mentioned reaction resultant product and compound (I), the functional group in the molecule can be converted to a desired functional group by combination of chemical reactions known per se. Examples of the chemical reaction include oxidation reactions, reduction reactions, alkylation reactions, hydrolysis, amination reactions amidation reactions, esterification reactions, aryl coupling reactions, deprotection and the like.

[0218]

In each of the aforementioned methods, when the starting material compound has an amino group, a carboxy group, a hydroxy group, a carbonyl group or a mercapto group as a substituent, a protecting group generally used in the peptide chemistry and the like may be introduced into these groups, and the object compound can be obtained by eliminating the protecting group as necessary after the reaction.

[0219]

Examples of the amino-protecting group include a formyl group; a C_{1-6} alkyl-carbonyl group (e.g., acetyl, propionyl), a C_{1-6} alkoxy-carbonyl group (e.g., methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl), a benzoyl group, a C_{7-13} aralkyl-carbonyl group (e.g., benzylcarbonyl), a C_{7-13} aralkyloxy-carbonyl group (e.g., benzyloxycarbonyl, 9-fluorenylmethoxycarbonyl), a trityl group, a phthaloyl group, an N,N-dimethylaminomethylene group, a substituted silyl group (e.g., trimethylsilyl, triethylsilyl, dimethylphenylsilyl, tert-butyldimethylsilyl, tert-butyldiethylsilyl), a C_{2-6} alkenyl group (e.g., 1-allyl) and the like. These groups are optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a

halogen atom, a C_{1-6} alkoxy group and a nitro group.

[0220]

Examples of the carboxyl-protecting group include a C_{1-6} alkyl group, a C_{7-20} aralkyl group (e.g., benzyl), a phenyl group, a trityl, a substituted silyl group (e.g., trimethylsilyl, triethylsilyl, dimethylphenylsilyl, tert-butyldimethylsilyl, tert-butyldiethylsilyl), a C_{2-6} alkenyl group (e.g., 1-allyl) and the like. These groups are optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a halogen atom, a C_{1-6} alkoxy group and a nitro group.

[0221]

Examples of the hydroxy-protecting group include a C_{1-6} alkyl group, a trityl group, a C_{7-13} aralkyl group (e.g., benzyl), a formyl group, a C_{1-6} alkyl-carbonyl group, a benzoyl group, a C_{7-13} aralkyl-carbonyl group (e.g., benzylcarbonyl), a 2-tetrahydropyranyl group, a 2-tetrahydrofuranyl group, a substituted silyl group (e.g., trimethylsilyl, triethylsilyl, dimethylphenylsilyl, tert-butyldimethylsilyl, tert-butyldiethylsilyl), a C_{2-6} alkenyl group (e.g., 1-allyl), a C_{1-6} alkylsulfonyl group (e.g., methylsulfonyl, ethylsulfonyl), a C_{6-10} arylsulfonyl group optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a C_{1-6} alkyl group, a C_{1-6} alkoxy group and a nitro group (e.g., phenylsulfonyl, m-nitrophenylsulfonyl, p-toluenesulfonyl), and the like. These groups are optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group, a C_{1-6} alkoxy group and a nitro group.

[0222]

Examples of the carbonyl-protecting group include a cyclic acetal (e.g., 1,3-dioxane), a non-cyclic acetal (e.g., a di-C_{1-6} alkylacetal) and the like.

[0223]

Examples of the mercapto-protecting group include a C_{1-6} alkyl group, a trityl group, a C_{7-10} aralkyl group (e.g., benzyl), a C_{1-6} alkyl-carbonyl group, a benzoyl group, a C_{7-10}

aralkyl-carbonyl group (e.g., benzylcarbonyl), a C_{1-6} alkoxy-carbonyl group, a C_{6-14} aryloxy-carbonyl group (e.g., phenyloxycarbonyl), a C_{7-14} aralkyloxy-carbonyl group (e.g., benzyloxycarbonyl, 9-fluorenylmethoxycarbonyl), a 2-tetrahydropyranyl group, a C_{1-6} alkylamino-carbonyl group (e.g., methylaminocarbonyl, ethylaminocarbonyl) and the like. These groups are optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group, a C_{1-6} alkoxy group and a nitro group.

[0224]

Compound (I) obtained according to the above-mentioned production method can be isolated and purified by a known means, for example, concentration, concentration under reduced pressure, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like. In addition, various starting compounds used in each of the above-mentioned production methods can be isolated and purified by a known means such as those mentioned above. Alternatively, the starting compounds may be directly used in the form of a reaction mixture without isolation as the starting materials of the next step.

For the production of Compound (I), when the starting compound can form a salt, the compound may also be used in the form of a salt. Examples of the salt include those similar to the salts of compound (I).

[0225]

When Compound (I) contains an optical isomer, a stereoisomer, a regioisomer or a rotational isomer, these are encompassed in compound (I), and obtained as a single product according to a synthesis method and separation method known *per se*. For example, an optical isomer and an optical isomer resolved from this compound are also encompassed in compound (I).

[0226]

Compound (I) may be in the form of a crystal.

The crystals of compound (I) (hereinafter sometimes to be abbreviated as the crystals of the present invention) can be produced by crystallization of compound (I) according to a crystallization method known *per se*.

In the present specification, the melting point refers to that measured using, for example, micromelting point measuring apparatus (Yanako, MP-500D or Buchi, B-545) or DSC (differential scanning calorimetry) device (SEIKO, EXSTAR6000) and the like.

In general, melting points vary depending on measurement apparatuses, measurement conditions and the like. The crystals in the present specification may show a different melting point described in the present specification, as long as it is within general error range.

The crystals of the present invention is superior in physicochemical properties (e.g., melting point, solubility, stability) and biological properties (e.g., pharmacokinetics (absorption, distribution, metabolism, excretion), efficacy expression), and is extremely useful as a pharmaceutical agent.

Examples

[0227]

The present invention is explained in detail in the following by referring to the following Reference Examples, Examples, Experimental Examples and Formulation Examples, which are not to be construed as limitative. In addition, the present invention may be modified without departing from the scope of invention.

The term "room temperature" in the following Reference Examples and Examples indicates the range of generally from about 10°C to about 35°C. As for "%", the yield is in mol/mol%, the solvent used for column chromatography is in % by volume and other "%" is in % by weight. OH proton, NH proton etc. on proton NMR spectrum that could not be confirmed due to broad peak are not included in the data.

The other symbols used herein mean the following:

s: singlet

d: doublet

t: triplet

q: quartet

spt: septet

m: multiplet

br: broad

brs: broad singlet

J: coupling constant

Hz: Hertz

$CDCl_3$: deuterated chloroform

DMSO-d_6: dimethyl sulfoxide-d_6

^{1}H-NMR: proton nuclear magnetic resonance

mp: melting point

TFA: trifluoroacetic acid

$MgSO_4$: magnesium sulfate

CO_2: carbon dioxide

[0228]

In the following Reference Examples and Examples, nuclear magnetic resonance spectrum (NMR) was measured under the following conditions.

NMR measurement tools: Varian Inc. Varian Gemini 200 (200 MHz), Varian Gemini 300 (300 MHz), Bruker BioSpin Corp. AVANCE 300.

[0229]

In the following Examples, high performance liquid chromatography (HPLC) - mass spectrum (LC-MS) was measured under the following conditions.

measurement tools: Micromass Ltd., Quattro Micro and Agilent Technologies, Inc. HP1100, or Waters Corporation, MUX system (Micromass Ltd., ZQ)

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

solvent: SOLUTION A; 5 mM ammonium acetate/2% acetonitrile/water, SOLUTION B; 5 mM ammonium acetate/95% acetonitrile/water

gradient cycle: 0.00 min (SOLUTION A 100%), 2.00 min (SOLUTION

B 100%), 3.00 min (SOLUTION B 100%), 3.01 min (SOLUTION A 100%), 3.80 min (SOLUTION A 100%)

flow rate: 0.5 ml/min, detection: UV 220 nm

ionization method: Electron Spray Ionization: ESI

[0230]

In the following Reference Examples and Examples, purification by preparative high performance liquid chromatography (HPLC) was performed under the following conditions. In the case of a compound having a basic functional group, however, when trifluoroacetic acid is used in this operation, neutralization and the like may be necessary to obtain a free compound.

tools: Gilson, Inc., high through-put purification system

Column: Shiseido Co., Ltd., Capcelpak C18 UG-120, S-5 μM, 20 x 50 mm

solvent: SOLUTION A; 0.1% trifluoroacetic acid-containing water, SOLUTION B; 0.1% trifluoroacetic acid-containing acetonitrile

gradient cycle: 0.00 min (SOLUTION A/SOLUTION B = 95/5), 1.10 min (SOLUTION A/SOLUTION B=95/5), 5.00 min (SOLUTION A/SOLUTION B=0/100), 6.40 min (SOLUTION A/SOLUTION B = 0/100), 6.50 min (SOLUTION A/SOLUTION B = 95/5).

flow rate: 20 ml/min, detection: UV 220 nm

Alternatively,

tools: Waters mass preparative system (UV Purification System)

Column: Develosil ODS-UG-10

solvent: SOLUTION A; 0.1% trifluoroacetic acid-containing water, SOLUTION B; 0.1% trifluoroacetic acid-containing acetonitrile

gradient cycle: 0.00 min (SOLUTION A/SOLUTION B = 95/5), 1.00 min (SOLUTION A/SOLUTION B = 95/5), 2.00 min (SOLUTION A/SOLUTION B = 80/20), 5.00 min (SOLUTION A/SOLUTION B = 5/95), 5.10 min (SOLUTION A/SOLUTION B = 0/100), 7.00 min (SOLUTION A/SOLUTION = B 100/0)

flow rate: 150 ml/min, detection: UV 220 nm

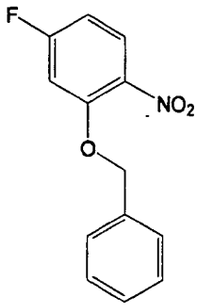
In the following Reference Examples and Examples, preparative high performance liquid chromatography (HPLC) for chiral resolution was performed using K-Prep manufactured by YMC Co., Ltd. and preparative supercritical fluid chromatography (SFC) was performed using MultiGram II manufactured by METTLER-TOLEDO K.K.

[0231]

Reference Example 1

2-(Benzyloxy)-4-fluoro-1-nitrobenzene

[0232]



[0233]

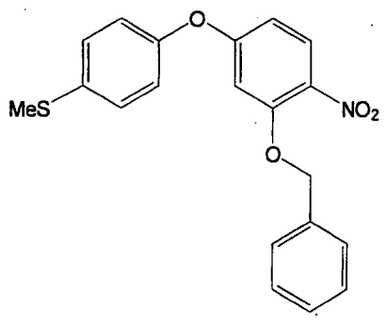
To a mixture of 5-fluoro-2-nitrophenol (50.0 g), potassium carbonate (44.0 g) and N,N-dimethylformamide (150 mL) was added benzyl bromide (59.9 g) under ice-cooling, and the mixture was stirred for 15 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, water was added, and the mixture was subjected to extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The obtained solid was washed with hexane to give the title compound (77.1 g, yield 98%) as pale-yellow crystals. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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).

[0234]

Reference Example 2

2-(Benzyloxy)-4-[4-(methylthio)phenoxy]-1-nitrobenzene

[0235]



[0236]

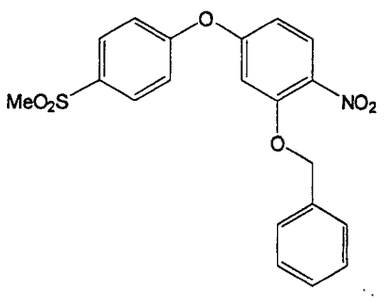
A mixture of 2-(benzyloxy)-4-fluoro-1-nitrobenzene (16.8 g), 4-methylthiophenol (10.0 g), potassium carbonate (14.1 g) and N,N-dimethylformamide (150 mL) was stirred at 80°C for 2 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, water was added, and the mixture was subjected to extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with water and saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The obtained solid was washed with diethyl ether to give the title compound (23.2 g, yield 93%) as a pale-yellow solid. The pale-yellow solid was recrystallized from ethanol to give pale-yellow crystals. melting point 81-82°C.

[0237]

Reference Example 3

2-(Benzyloxy)-4-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1-nitrobenzene

[0238]



[0239]

2-(Benzyloxy)-4-[4-(methylthio)phenoxy]-1-nitrobenzene (10.3 g) was dissolved in a mixed solvent of tetrahydrofuran (200 mL)-methanol (100 mL)-water (50 mL), OXONE (42.0 g) was added under ice-cooling, and the mixture was stirred at room

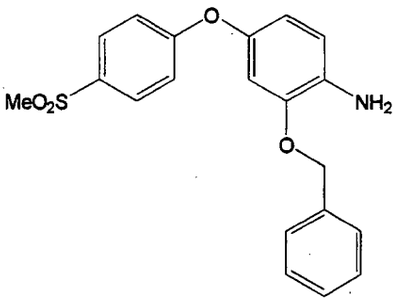
temperature for 4 hr. The reaction mixture was filtered to remove a white solid, and the filtrate was concentrated. Water was added to the residue, and the mixture was subjected to extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with water and saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The obtained solid was washed with a mixed solvent of diethyl ether-hexane to give the title compound (11.0 g, yield 98%) as pale-yellow crystals. melting point 142-143°C.

[0240]

Reference Example 4

2-(Benzyloxy)-4-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]aniline

[0241]



[0242]

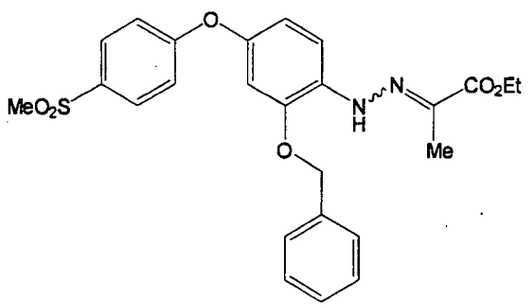
A mixture of 2-(benzyloxy)-4-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1-nitrobenzene (11.0 g), iron powder (7.6 g), calcium chloride (0.3 g), water (30 mL) and ethanol (120 mL) was stirred at 80°C for 2 hr. The reaction mixture was filtered through celite, and the filtrate was concentrated. Water was added to the residue, and the mixture was subjected to extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with water and saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was crystallized from toluene, and the obtained solid was washed with diethyl ether to give the title compound (9.3 g, yield 92%) as pale-brown crystals. MS 370 (MH^+).

[0243]

Reference Example 5

Ethyl 2-({2-(benzyloxy)-4-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]phenyl}hydrazono)propanoate

[0244]



[0245]

2-(Benzyloxy)-4-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]aniline (43.8 g) was suspended in a mixed solvent of acetonitrile (50 mL)-ethanol (400 mL), and concentrated hydrochloric acid (25 mL) was added at 10°C. Then, ethanol (100 mL) was added. Sodium nitrite (9.8 g) dissolved in water (16 mL) was added dropwise at -5 to 0°C, and the mixture was stirred at -5°C for 30 min. Water (100 mL) was added to reaction mixture, and the mixture was added dropwise to a mixture of ethyl 2-methyl-3-oxobutanoate (18.8 mL), potassium hydroxide (85%, 23 g), water (100 mL) and ethanol (100 mL) over 2 hr at -13°C to -11°C. The reaction mixture was stirred at -11°C for 40 min, and the precipitated orange solid was collected by filtration. The obtained solid was washed with ethanol and diethyl ether to give the title compound (52.3 g, yield 91%) as orange crystals.

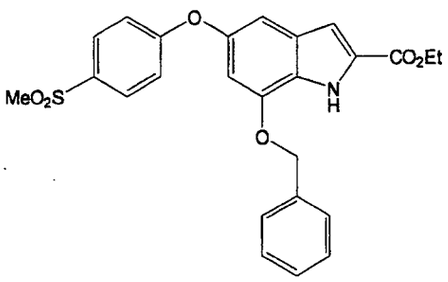
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.38 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.06 (3H, s), 3.05 (3H, s), 4.32 (2H, q, J = 6.9 Hz), 5.11 (2H, s), 6.67-6.77 (2H, m), 7.00 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.33-7.42 (5H, m), 7.62 (1H, d, J= 8.7 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.10 (1H,s).

[0246]

Reference Example 6

Ethyl 7-(benzyloxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylate

[0247]



[0248]

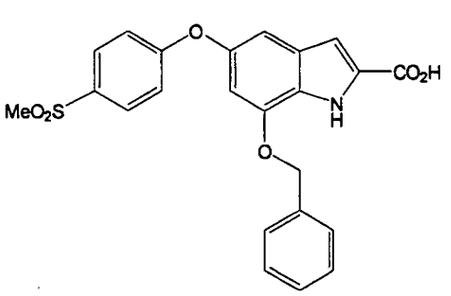
p-Toluenesulfonic acid monohydrate (16.1 g) was refluxed in toluene for 1.5 hr to remove water by azeotropic dehydration. This solution was cooled to 80°C, ethyl 2-({2-(benzyloxy)-4-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]phenyl}hydrazono)propanoate (37.2 g) was added, and the mixture was stirred at 80°C for 10 min. The reaction solution was washed successively with water, saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was subjected to silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=5:95 to 50:50, volume ratio), the obtained solid was washed with diethyl ether to give the title compound (4.9 g, yield 14%) as a pale-yellow solid. The pale-yellow solid was recrystallized from ethyl acetate-hexane to give pale-yellow crystals. melting point 148-149°C.

[0249]

Reference Example 7

7-(Benzyloxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylic acid

[0250]



[0251]

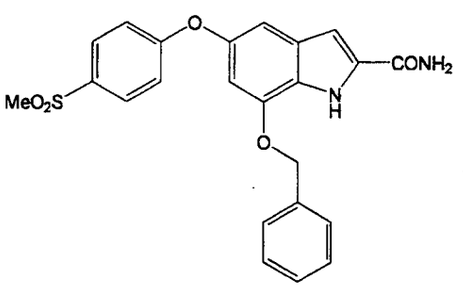
Ethyl 7-(benzyloxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylate (1.9 g) was dissolved in a mixed solvent of tetrahydrofuran (10 mL)-ethanol (10 mL), 1M aqueous sodium hydroxide solution (10 mL) was added, and the mixture was stirred at 50°C for 45 min. The reaction solution was allowed to cool to room temperature, and concentrated under reduced pressure. Water was added to the residue, and the mixture was neutralized with 1M hydrochloric acid. The obtained crystals were collected by filtration, and washed successively with water and diethyl ether to give the title compound (1.6 g, yield 89%) as a pale-orange solid. The pale-orange solid was recrystallized from ethanol-hexane to give pale-orange crystals. melting point 232-233°C.

[0252]

Reference Example 8

7-(Benzyloxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxamide

[0253]



[0254]

A mixture of 7-(benzyloxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylic acid (1.59 g), 1-[3-(dimethylamino)propyl-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (1.4 g), 1-hydroxybenzotriazole ammonium salt (1.1 g) and N,N-dimethylformamide (40 mL) was stirred at room temperature for 16 hr. Water was added to the reaction solution, and the precipitated solid was collected by filtration, and washed successively with water, ethanol and diethyl ether to give the title compound (1.6 g, yield 100%) as a pale-yellow solid. The pale-yellow solid was recrystallized from N,N-

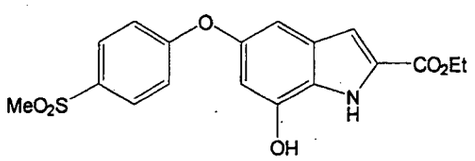
dimethylformamide-water to give pale-yellow crystals. melting point 251-252°C.

[0255]

Reference Example 9

Ethyl 7-hydroxy-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylate

[0256]



[0257]

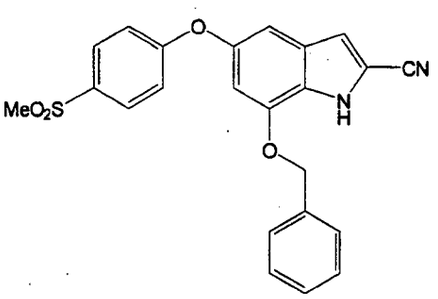
Ethyl 7-(benzyloxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylate (0.40 g) was dissolved in a mixed solvent of tetrahydrofuran (5 mL)-ethanol (5 mL), 10% palladium-carbon (50% containing water, 0.80 g) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 4 hr under a hydrogen atmosphere. The reaction mixture was filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was crystallized from diethyl ether, and the obtained solid was washed with a mixed solvent of diethyl ether-hexane to give the title compound (0.31 g, yield 96%) as a pale-yellow solid. The pale-yellow solid was recrystallized from ethanol-hexane to give pale-yellow crystals. melting point 197-198°C.

[0258]

Reference Example 10

7-(Benzyloxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carbonitrile

[0259]



[0260]

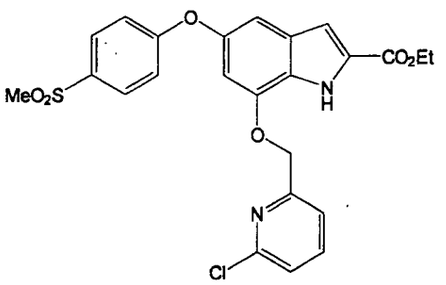
To a mixture of 7-(benzyloxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxamide (840 mg), pyridine (0.23 mL) and N,N-dimethylformamide (20 mL) was added dropwise oxalyl chloride (0.25 mL) under ice-cooling, and the mixture was stirred for 2 hr. Pyridine (0.23 mL) and oxalyl chloride (0.25 mL) were successively added, and the mixture was further stirred for 30 min. Water was added to the reaction solution, and the mixture was subjected to extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with 1M hydrochloric acid, saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The obtained solid was washed with a mixed solvent of diethyl ether-hexane to give the title compound (660 mg, yield 92%) as yellow crystals. The obtained yellow crystals were recrystallized from ethanol-hexane to give yellow crystals. melting point 209-210°C.

[0261]

Reference Example 11

Ethyl 7-[(6-chloropyridin-2-yl)methoxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylate

[0262]



[0263]

A mixture of ethyl 7-hydroxy-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylate (1.39 g), 2-(bromomethyl)-6-chloropyridine (840 mg), potassium carbonate (1.02 g) and N,N-dimethylformamide (20 mL) was stirred at room temperature for 2.5 hr. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was subjected to extraction with

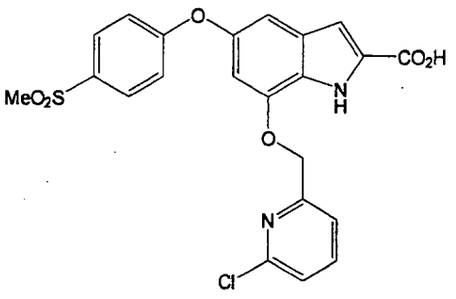
ethyl acetate. The organic layer was washed successively with water and saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was subjected to basic silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=10:90 - 65:35, volume ratio), and the obtained solid was washed with diethyl ether to give the title compound (1.0 g, yield 54%) as white crystals. MS 501 (MH^+).

[0264]

Reference Example 12

7-[(6-Chloropyridin-2-yl)methoxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylic acid

[0265]



[0266]

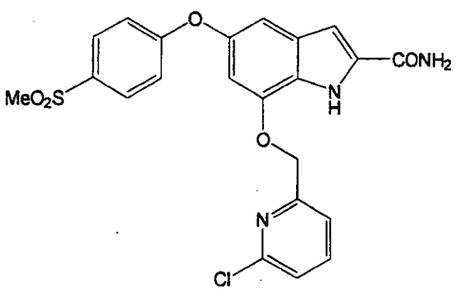
Ethyl 7-[(6-chloropyridin-2-yl)methoxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylate (1.0 g) was dissolved in a mixed solvent of tetrahydrofuran (10 mL)-ethanol (10 mL), 1M aqueous sodium hydroxide solution (5 mL) was added, and the mixture was stirred at 50°C for 50 min. The reaction solution was allowed to cool to room temperature, and concentrated under reduced pressure. Water was added to the residue, and the mixture was neutralized with 1M hydrochloric acid. The obtained crystals were collected by filtration, and washed successively with water and diethyl ether to give the title compound (840 mg, yield 90%) as a white solid. The obtained crystals were recrystallized from N,N-dimethylformamide-water to give colorless crystals. melting point 249-250°C (decomposition).

[0267]

Reference Example 13

7-[(6-Chloropyridin-2-yl)methoxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxamide

[0268]



[0269]

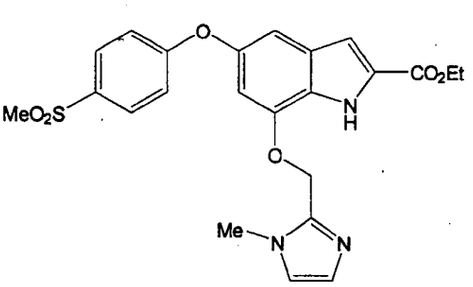
A mixture of 7-[(6-chloropyridin-2-yl)methoxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylic acid (780 mg), 1-[3-(dimethylamino)propyl-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (632 mg), 1-hydroxybenzotriazole ammonium salt (502 mg) and N,N-dimethylformamide (30 mL) was stirred at room temperature for 15 hr. Water was added to the reaction solution, and the precipitated solid was collected by filtration, and washed successively with water and diethyl ether to give the title compound (680 mg, yield 90%) as a white solid. The obtained crystals were recrystallized from N,N-dimethylformamide-water to give colorless crystals. melting point 259-260°C.

[0270]

Reference Example 14

Ethyl 7-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methoxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylate

[0271]



[0272]

A mixture of ethyl 7-hydroxy-5-[4-

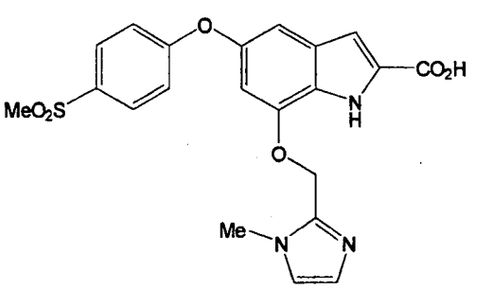
(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylate (100 mg), 2-(chloromethyl)-1-methyl-1H-imidazole hydrochloride (50 mg), potassium carbonate (83 mg) and N,N-dimethylformamide (20 mL) was stirred at 50°C for 3 hr. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was subjected to extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with water and saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was subjected to silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=60:40 to 100:0, volume ratio) to give the title compound (72 mg, yield 57%) as a white solid. The white solid was recrystallized from ethyl acetate-hexane to give colorless crystals. melting point 91-92°C.

[0273]

Reference Example 15

7-[(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)methoxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylic acid

[0274]



[0275]

Ethyl 7-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methoxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylate (100 mg) was dissolved in a mixed solvent of tetrahydrofuran (2 mL)-ethanol (2 mL), 1M aqueous sodium hydroxide solution (2 mL) was added, and the mixture was stirred at 50°C for 50 min. The reaction solution was allowed to cool to room temperature, and concentrated under reduced pressure. Water was added to the residue, and the mixture was neutralized with 1M hydrochloric acid. The obtained crystals were collected by filtration, and

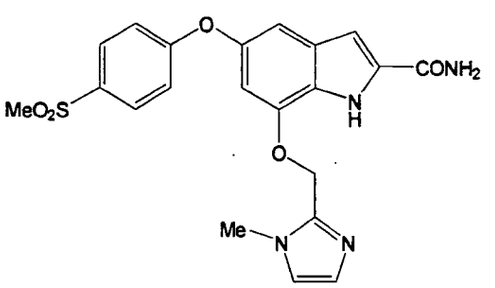
washed successively with water and diethyl ether to give the title compound (80 mg, yield 86%) as a white solid. The white solid was recrystallized from N,N-dimethylformamide-water to give colorless crystals. melting point 209-210°C. (decomposition).

[0276]

Reference Example 16

7-[(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)methoxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxamide

[0277]



[0278]

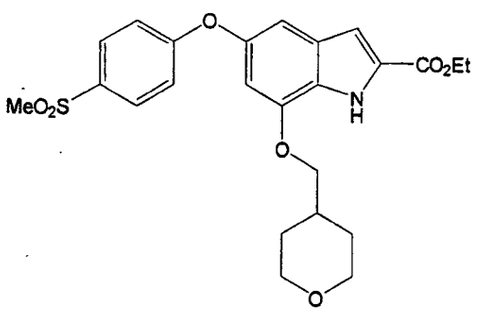
A mixture of 7-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methoxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylic acid (940 mg), 1-[3-(dimethylamino)propyl-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (817 mg), 1-hydroxybenzotriazole ammonium salt (648 mg) and N,N-dimethylformamide (20 mL) was stirred at room temperature for 14 hr. Water was added to the reaction solution, and the mixture was subjected to extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The obtained solid was washed with a mixed solvent of ethyl acetate-diethyl ether to give the title compound (640 mg, yield 68%) as a pale-yellow solid. MS 441 (MH^+).

[0279]

Reference Example 17

Ethyl 5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-7-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethoxy)-1H-indole-2-carboxylate

[0280]



[0281]

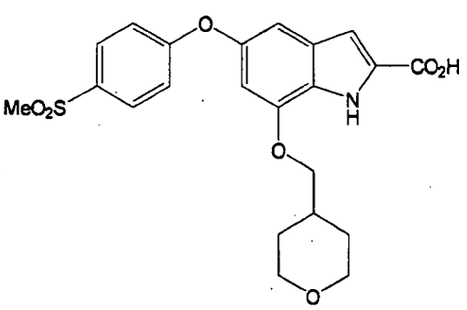
A mixture of ethyl 7-hydroxy-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylate (400 mg), tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethanol (250 mg), 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (540 mg), tributylphosphine (0.5 mL) and tetrahydrofuran (10 mL) was stirred at 50°C for 13 hr. The reaction solution was allowed to cool to room temperature, and the precipitated solid was filtered off. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and the residue was subjected to basic silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=3:97 - 45:55, volume ratio) to give the crude title compound (650 mg) as an orange oil. MS 474 (MH^+).

[0282]

Reference Example 18

5-[4-(Methylsulfonyl)phenoxy]-7-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethoxy)-1H-indole-2-carboxylic acid

[0283]



[0284]

Ethyl 5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-7-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethoxy)-1H-indole-2-carboxylate (3.5 g) was dissolved in a mixed solvent of tetrahydrofuran (30 mL)-ethanol (30 mL), 1M aqueous sodium hydroxide solution (15 mL) was added, and the mixture was stirred at 50°C for 1 hr. The

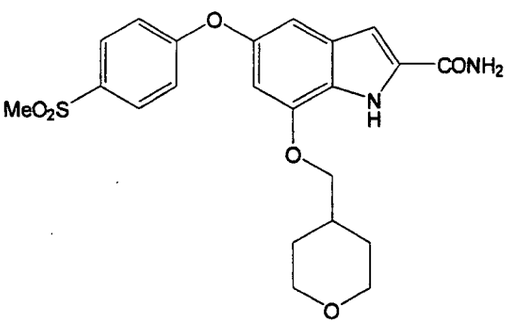
reaction solution was allowed to cool to room temperature, and concentrated under reduced pressure. Water was added to the residue, and the mixture was neutralized with 1M hydrochloric acid, and subjected to extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was crystallized from a mixed solvent of ethanol-hexane-diethyl ether. The obtained colorless crystals were recrystallized from acetone-hexane to give the title compound (1.1 g) as colorless crystals. melting point 256-258°C (decomposition).

[0285]

Reference Example 19

5-[4-(Methylsulfonyl)phenoxy]-7-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethoxy)-1H-indole-2-carboxamide

[0286]



[0287]

A mixture of 5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-7-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethoxy)-1H-indole-2-carboxylic acid (1.0 g), 1-[3-(dimethylamino)propyl-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.9 g), 1-hydroxybenzotriazole (0.6 g) and N,N-dimethylformamide (15 mL) was stirred at room temperature for 15 min. 28% Aqueous ammonia solution (0.8 mL) was added to the reaction solution, and the mixture was stirred at room temperature for 2.5 hr. Water was added to the reaction solution, and the mixture was subjected to extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtrated, and

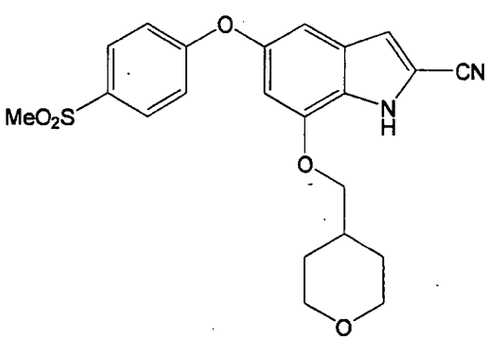
concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was crystallized from a mixed solvent of ethanol-diethyl ether, and the obtained crystals were washed with diethyl ether to give the title compound (0.8 g, yield 83%) as colorless crystals. MS 445 (MH^+).

[0288]

Reference Example 20

5-[4-(Methylsulfonyl)phenoxy]-7-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethoxy)-1H-indole-2-carbonitrile

[0289]



[0290]

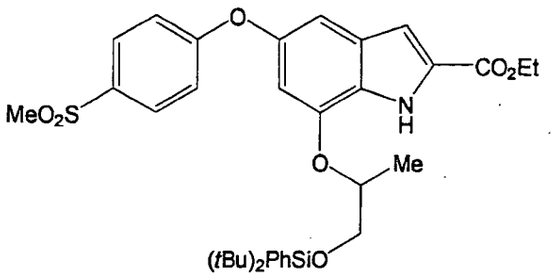
5-[4-(Methylsulfonyl)phenoxy]-7-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethoxy)-1H-indole-2-carboxamide (250 mg) was dissolved in N,N-dimethylformamide (5 mL), cyanuric chloride (311 mg) was added under ice-cooling, and the mixture was stirred for 1 hr. Water was added to the reaction solution, and the mixture was subjected to extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was subjected to silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=10:90 - 60:40, volume ratio) to give the title compound (240 mg, yield 100%) as a white solid. MS 445 (MH^+).

[0291]

Reference Example 21

Ethyl 7-(2-{[di-tert-butyl(phenyl)silyl]oxy}-1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylate

[0292]



[0293]

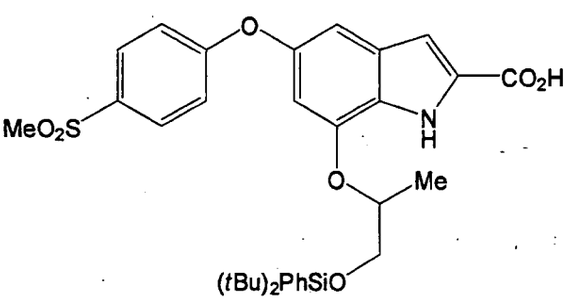
A mixture of ethyl 7-hydroxy-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylate (2.3 g), 1-{[di-tert-butyl(phenyl)silyl]oxy}propan-2-ol (3.9 g), 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (3.1 g), tributylphosphine (3.1 mL) and tetrahydrofuran (20 mL) was stirred at 50°C for 18 hr. The reaction solution was allowed to cool to room temperature, and the precipitated white solid was filtered off. The filtrate was concentrated, and the residue was subjected to silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=0:100 to 30:70, volume ratio) to give the title compound (2.4 g, yield 57%) as an orange oil. MS 672 (MH^+).

[0294]

Reference Example 22

7-(2-{[Di-tert-butyl(phenyl)silyl]oxy}-1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylic acid

[0295]



[0296]

Ethyl 7-(2-{[di-tert-butyl(phenyl)silyl]oxy}-1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylate (2.4 g) was dissolved in a mixed solvent of tetrahydrofuran (10 mL)-ethanol (10 mL), 1M aqueous sodium hydroxide solution (5 mL) was added, and the mixture was

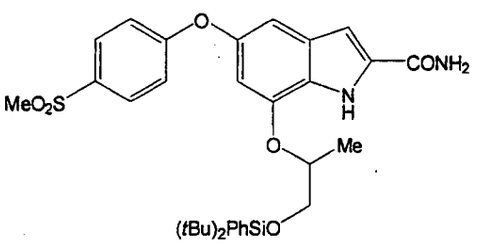
stirred at 50°C for 1 hr. 1M Aqueous sodium hydroxide solution (1 mL) was added to the reaction solution, and the mixture was stirred at 50°C for 40 min. 1M Aqueous sodium hydroxide solution (1 mL) was added again, and the mixture was further stirred at 50°C for 30 min. The reaction solution was allowed to cool to room temperature, and concentrated under reduced pressure. Water was added to the residue, and the mixture was neutralized with 1M hydrochloric acid, and subjected to extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtrated, and concentrated under reduced pressure to give the title compound (1.9 g, yield 83%) as a pale-red amorphous solid. MS 644 (MH^+).

[0297]

Reference Example 23

7-(2-{[Di-tert-butyl(phenyl)silyl]oxy}-1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxamide

[0298]



[0299]

A mixture of 7-(2-{[di-tert-butyl(phenyl)silyl]oxy}-1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylic acid (2.0 g), 1-[3-(dimethylamino)propyl-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (1.19 g), 1-hydroxybenzotriazole ammonium salt(943 mg) and N,N-dimethylformamide (20 mL) was stirred at room temperature for 9 hr. The reaction solution was allowed to cool to room temperature, and concentrated under reduced pressure. Water was added to the residue, and the mixture was subjected to extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with aqueous citric acid solution, water and

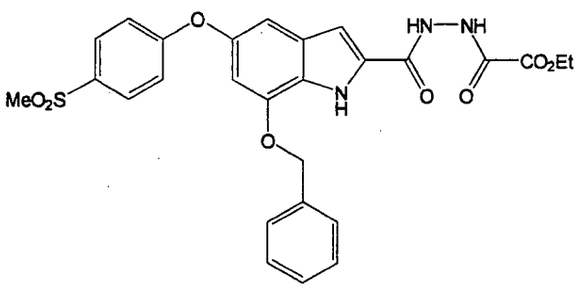
saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was subjected to silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=30:70 - 70:30, volume ratio) to give the title compound (1.37 g, yield 69%) as an orange oil. MS 643 (MH^+).

[0300]

Reference Example 24

Ethyl [2-({7-(benzyloxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}carbonyl)hydrazino](oxo)acetate

[0301]



[0302]

A solution of hydrazine monohydrate (0.1 mL) in ethanol (2 mL) was added dropwise to a solution of diethyl oxalate (0.3 mL) in ethanol (2 mL) under ice-cooling. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give a white solid. A mixture of 7-(benzyloxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylic acid (450 mg), 1-[3-(dimethylamino)propyl-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (403 mg), 1-hydroxybenzotriazole (284 mg) and N,N-dimethylformamide (20 mL) was stirred at room temperature for 30 min, the previous-obtained white solid was added, and the mixture was stirred at room temperature for 2 hr. Water was added to the reaction solution, and the mixture was subjected to extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtrated, and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was subjected to silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=20:80 - 90:10, volume ratio) to give the

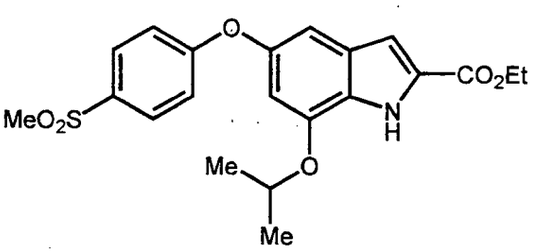
title compound (420 mg, yield 83%) as an orange oil. MS 552 (MH^+).

[0303]

Reference example 25

Ethyl 7-(1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylate

[0304]



[0305]

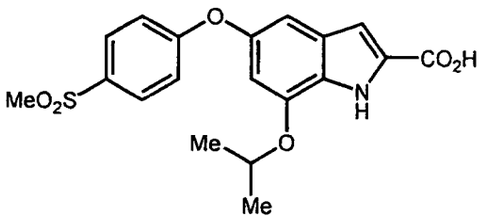
A mixture of ethyl 7-hydroxy-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylate (2.0 g), tributylphosphine (2.6 mL), 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (2.69 g), 2-propanol (0.81 mL) and tetrahydrofuran (50 mL) was stirred at 70°C for 5.5 h. Furthermore, tributylphosphine (0.7 mL) and 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (0.7 g) were added to the mixture. After stirring at 70°C for 2 h, the mixture was cooled to 0°C and a precipitate was removed by filtration. The filtrate was concentrated and the residue was purified by basic silica gel column chromatography (ethyl acetate/hexane 1/99 to 40/60), followed by silica gel column chromatography (ethyl acetate/hexane=1/99 to 35/65, volume ratio) to give the title compound (1.87 g, 84%) as a white amorphous solid. MS 418 (MH^+).

[0306]

Reference example 26

7-(1-Methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylic acid

[0307]



[0308]

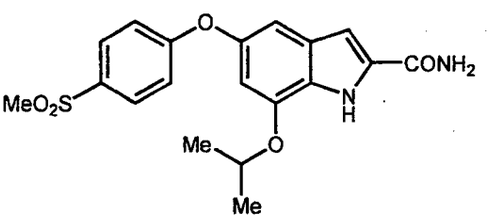
Ethyl 7-(1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylate (1.87 g) was dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (20 mL) and ethanol (20 mL), and 1M aqueous sodium hydroxide solution (9 mL) was added to the mixture. After stirring at 60°C for 1 h, the mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in water. The mixture was cooled to 0°C and 1M hydrochloric acid (10 mL) was added. The resulting white suspension was filtered to collect a white precipitate. The precipitate was dissolved in ethyl acetate and the solution was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated to give the title compound (1.81 g, 100%) as a white amorphous solid. MS 390 (MH^+).

[0309]

Reference example 27

7-(1-Methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxamide

[0310]



[0311]

A mixture of 7-(1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylic acid (1.8 g), N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (1.77 g), 1-hydroxybenzotriazole (1.24 g) and N,N-dimethylformamide (45 mL) was stirred at 50°C for 25 min. The mixture was cooled to room temperature, and 28% aqueous

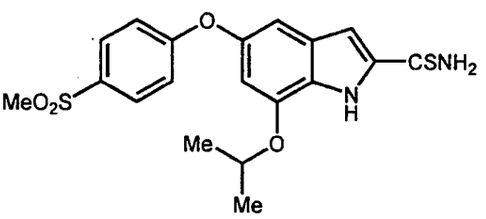
ammonium hydroxide solution (1.3 mL) was added to the mixture at room temperature. After stirring at room temperature for 16 h, water was added to the mixture. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate/hexane=20/80 to 100/0, volume ratio) to give the title compound (1.41g, 79%) as a white solid. MS 389 (MH^+).

[0312]

Reference example 28

7-(1-Methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carbothioamide

[0313]



[0314]

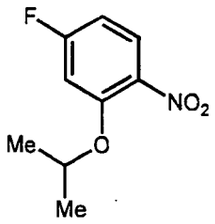
To a solution of 7-(1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxamide (700 mg) in tetrahydrofuran (40 mL) was added Lawesson's reagent (729 mg) and the mixture was stirred at 60°C for 40 min. The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate/hexane=5/95 to 50/50, volume ratio) to give the title compound (857 mg, 100%) as a yellow amorphous solid. MS 405 (MH^+).

[0315]

Reference example 29

4-Fluoro-2-(1-methylethoxy)-1-nitrobenzene

[0316]



[0317]

A mixture of 5-fluoro-2-nitrophenol (91.0 g), 2-iodopropane (103.4 g), potassium carbonate (146 g) and N,N-dimethylformamide (600 mL) was stirred at 50°C for 3.5 h. The mixture was concentrated under reduced pressure and water was added to the residue. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (ethyl acetate/hexane=0/100 to 30/70, volume ratio) to give the title compound (75.4 g, 65%) as a yellow oil.

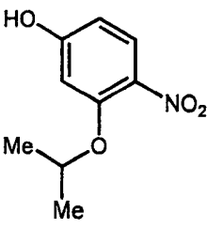
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.42 (6H, d, J = 6.0 Hz), 4.63 (1H, spt, J = 6.1 Hz), 6.64-6.73 (1H, m), 6.76 (1H, dd, J = 10.6, 2.5 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 9.0, 6.0 Hz).

[0318]

Reference example 30

3-(1-Methylethoxy)-4-nitrophenol

[0319]



[0320]

To a solution of 4-fluoro-2-(1-methylethoxy)-1-nitrobenzene (20.34 g) in dimethylsulfoxide (150 mL) was added 20% aqueous sodium hydroxide solution (68 mL) at room temperature and the mixture was stirred at 60°C for 3 h. The mixture was cooled to room temperature and 6M hydrochloric acid (50 mL) was added to the mixture. The mixture was

extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residual oil was solidified with hexane to give the title compound (14.94 g, 74%) as a yellow solid.

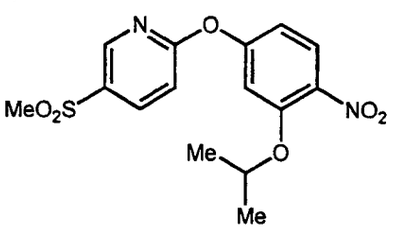
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.41 (6H, d, J = 6.1 Hz), 4.61 (1H, spt, J = 6.1 Hz), 5.54 (1H, brs), 6.40 (1H, dd, J = 8.9, 2.5 Hz), 6.51 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.87 (1H, d, J = 9.1 Hz).

[0321]

Reference example 31

2-[3-(1-Methylethoxy)-4-nitrophenoxy]-5-(methylsulfonyl)pyridine

[0322]



[0323]

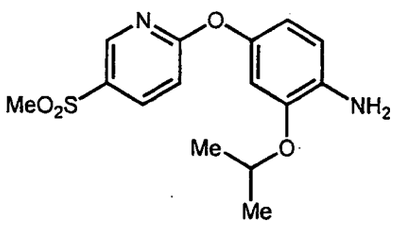
A mixture of 3-(1-methylethoxy)-4-nitrophenol (27.3 g), cesium carbonate (90.4 g), 2-bromo-5-(methylsulfonyl)pyridine (32.7 g) and N,N-dimethylformamide (250 mL) was stirred at 100°C for 4 h. The mixture was concentrated under reduced pressure and water was added to the residue. The resulting brown suspension was filtered to collect a brown solid. The solid was washed with ethanol-hexane to give the title compound (38.82 g, 79%) as a brownish-yellow solid. MS 353 (MH^+).

[0324]

Reference example 32

2-(1-Methylethoxy)-4-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}aniline

[0325]



[0326]

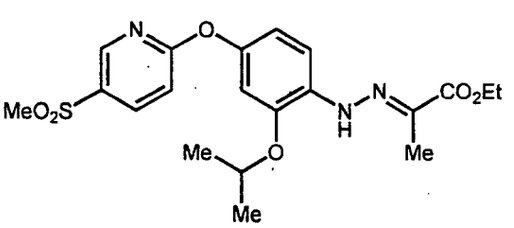
A mixture of 2-[3-(1-methylethoxy)-4-nitrophenoxy]-5-(methylsulfonyl)pyridine (39.89 g), iron powder (31 g), calcium chloride (1.3 g), ethanol (400 mL) and water (100 mL) was stirred at 80°C for 3 h. The mixture was filtered through celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Water and brine were added to the residue. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residual solid was washed with diethyl ether-hexane to give the title compound (32 g, 88%) as a brownish solid. MS 323 (MH^+).

[0327]

Reference example 33

Ethyl 2-{[2-(1-methylethoxy)-4-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}phenyl]hydrazono}propanoate

[0328]



[0329]

To a stirring suspension of 2-(1-methylethoxy)-4-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}aniline (32 g) in a mixture of acetonitrile (50 mL) and ethanol (100 mL) was added a concentrated hydrochloric acid (30 mL) at 0°C. After cooling to -5°C, a solution of sodium nitrite (8.2 g) in water (25 mL) was added dropwise to the mixture with keeping the temperature below 0°C. The mixture was stirred at -10 to -5°C for 30 min.

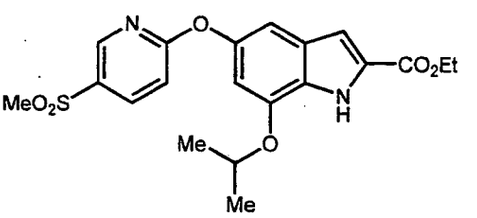
The mixture was added to a mixture of ethyl 2-methyl-3-oxobutanoate (15.7 mL), potassium hydroxide (85%, 26 g), ethanol (140 mL) and water (140 mL) at -40 to -30°C over 30 min. After stirring at -38°C for 1h, the resulting orange suspension was filtered to give the title compound as a wet orange solid. MS 434 (MH^+).

[0330]

Reference example 34

Ethyl 7-(1-methylethoxy)-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylate

[0331]



[0332]

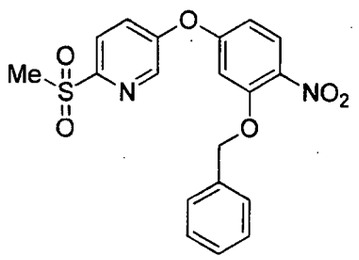
The orange solid obtained in Reference example 33 was dissolved in toluene (180 mL) and the solution was refluxed for 2 h with azeotropic removal of water. *p*-Toluenesulfonic acid monohydrate (37 g) was refluxed in toluene (200 mL) for 2 h with azeotropic removal of water, and the mixture was cooled to 90°C. The toluene solution prepared above was added to the mixture. The mixture was stirred at 90°C for 1 h. After cooling to room temperature, saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution was added to the mixture. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (ethyl acetate/hexane=30/70 to 60/40, volume ratio) to give the title compound (10.7 g, 26% from reference example 33) as a yellow amorphous solid. MS 419 (MH^+).

[0333]

Reference example 35

5-[3-(Benzyloxy)-4-nitrophenoxy]-2-(methylsulfonyl)pyridine

[0334]



[0335]

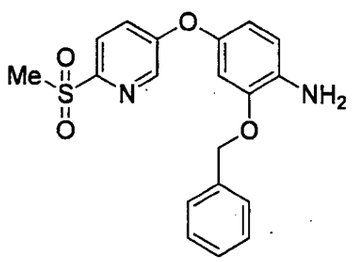
A mixture of 2-(benzyloxy)-4-fluoro-1-nitrobenzene (21.0 g), 6-(methylsulfonyl)pyridin-3-ol (14.7 g) and potassium carbonate (12.2 g) in N,N-dimethylformamide (130 mL) was stirred at 90°C for 5 h and then at 60°C for 15 h. The reaction mixture was concentrated and the residue was partitioned between ethyl acetate and aqueous citric acid. The organic layer was washed successively with water and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated to give light yellow crystals, which were washed with ethyl acetate-hexane to give the title compound (28.0 g, 82%) as pale yellow crystals. MS 401 (MH^+).

[0336]

Reference example 36

2-(Benzyloxy)-4-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}aniline

[0337]



[0338]

A mixture of 5-[3-(benzyloxy)-4-nitrophenoxy]-2-(methylsulfonyl)pyridine (28.0 g), calcium chloride (0.78 g), iron (powder, 19.0 g), ethanol (500 mL) and water (110 mL) was refluxed for 5 h. The mixture was cooled to 40°C and filtered through a celite pad. The filtrate was concentrated in vacuo to remove ethanol. The residue was partitioned between ethyl acetate and brine. The organic layer was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The

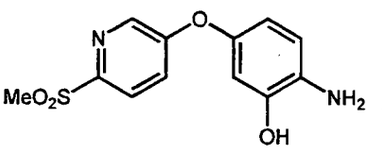
residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane = 2:1, volume ratio) to give the title compound (26.0 g, 100%) as light brown crystals. MS 371 (MH^+).

[0339]

Reference example 37

2-Amino-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}phenol

[0340]



[0341]

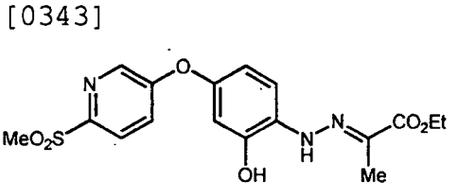
To a solution of 2-(benzyloxy)-4-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}aniline (26 g) in a mixture of tetrahydrofuran (200 mL) and methanol (50 mL) was added palladium on carbon (5 g, 10 wt%, wet), and the mixture was stirred at room temperature for 5 h under hydrogen atmosphere. The mixture was filtered to remove the catalyst and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residual oil was solidified with diethyl ether, and the solid was washed with ethyl acetate-diethyl ether to give the title compound (17.28 g, 88%) as a grayish solid. MS 281 (MH^+).

[0342]

Reference example 38

Ethyl 2-[(2-hydroxy-4-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}phenyl)hydrazono]propanoate

[0343]



[0344]

To a stirring suspension of 2-amino-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}phenol (17.28 g) in ethanol (150 mL) was added concentrated hydrochloric acid (13.6 mL) at 0°C. After cooling to -5°C, a solution of sodium nitrite (5.1 g) in water (20 mL) was added dropwise to the mixture with

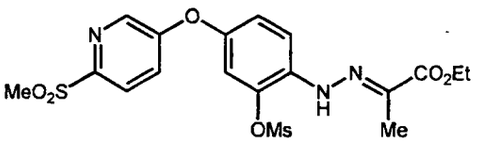
keeping the temperature below -5°C. The mixture was stirred at -10°C for 20 min. The mixture was added to a mixture of ethyl 2-methyl-3-oxobutanoate (9.8 mL), potassium hydroxide (85%, 14.2 g), ethanol (150 mL) and water (150 mL) at -30 to -25°C. After stirring at -30°C for 30 min, 1M hydrochloric acid (110 mL) was added to the mixture. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residual solid was washed with diethyl ether to give the title compound (21.1 g, 87%) as a brownish-yellow solid. MS 394 (MH^+).

[0345]

Reference example 39

Ethyl 2-[(2-[(methylsulfonyl)oxy]-4-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}phenyl)hydrazono]propanoate

[0346]



[0347]

To a solution of ethyl 2-[(2-hydroxy-4-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}phenyl)hydrazono]propanoate (21.1 g) in pyridine (220 mL) was added methanesulfonyl chloride (5.0 mL) at 0°C. The mixture was stirred at 0°C for 2 h, and then at room temperature for 16 h. The mixture was cooled to 0°C, and methanesulfonyl chloride (5.0 mL) was added to the mixture again. After stirring at room temperature for 2 h, water was added to the mixture. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with 1M hydrochloric acid, water, saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residual oil was solidified with ethyl acetate-diethyl ether, and the resulting solid was washed with diethyl ether to give the title compound (20.0 g, 79%) as a pale yellow solid. MS 472

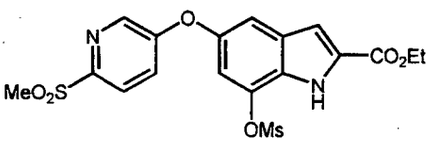
(MH$^+$).

[0348]

Reference example 40

Ethyl 7-[(methylsulfonyl)oxy]-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylate

[0349]



[0350]

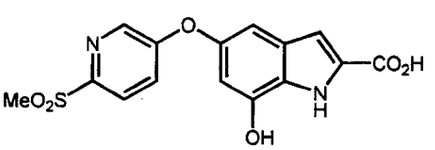
Methanesulfonic acid (13 mL) was added to Eaton's reagent (19 g) at 80°C. After stirring at 80°C for 20 min, toluene (200 mL) was added. Ethyl 2-[(2-[(methylsulfonyl)oxy]-4-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}phenyl)hydrazono]propanoate (19 g) was added to the mixture in 3 portions. The mixture was stirred at 80°C for 40 min and cooled to room temperature. Water and sodium hydrogen carbonate were added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate/hexane=5/95 to 50/50, volume ratio) to give the title compound (7.8 g, 43%) as a pale yellow amorphous solid. MS 455 (MH$^+$).

[0351]

Reference example 41

7-Hydroxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylic acid

[0352]



[0353]

Ethyl 7-[(methylsulfonyl)oxy]-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylate (1.56 g) was dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (10 mL)

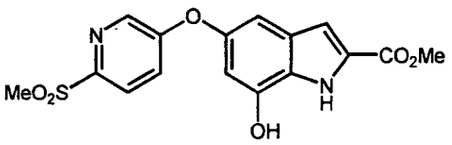
and ethanol (15 mL). A solution of potassium hydroxide (85%, 0.8 g) in water (10 mL) was added to the mixture at 0°C. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 13 h. The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in water and 1M hydrochloric acid (14 mL) was added to the mixture. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residual solid was washed with diethyl ether to give the title compound (0.93 g, 81%) as a pale orange solid. MS 349 (MH^+).

[0354]

Reference example 42

Methyl 7-hydroxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylate

[0355]



[0356]

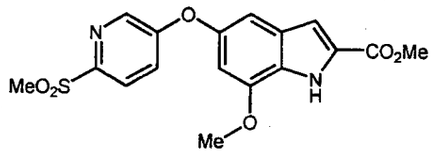
To a solution of 7-hydroxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylic acid (4.7 g) in a mixture of methanol (30 mL) and toluene (90 mL) was added dropwise 2M trimethylsilyldiazomethane diethyl ether solution (7.4 mL) at 0°C. The mixture was stirred at 0°C for 30 min, and 2M trimethylsilyldiazomethane diethyl ether solution (3.7 mL) was added dropwise to the mixture. After stirring at 0°C for 30 min, 1M hydrochloric acid (2 mL) was added to the mixture to quench the reaction. Water was added to the mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residual yellow oil was solidified with ethyl acetate-diethyl ether. The resulting solid was washed with diethyl ether to give the title compound (3.6 g, 74%) as a pale orange solid. MS 363 (MH^+).

[0357]

Reference example 43

Methyl 7-methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylate

[0358]



[0359]

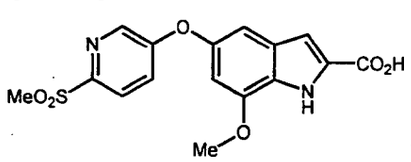
Methyl 7-hydroxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylate (1.1 g) was dissolved in a mixture of ethyl acetate (20 mL) and methanol (5 mL). The mixture was cooled to 0°C, and 2M trimethylsilyldiazomethane diethyl ether solution (2 mL) was added dropwise to the mixture. The mixture was stirred at 0°C for 30 min, and then 2M trimethylsilyldiazomethane diethyl ether solution (0.5 mL) was added dropwise to the mixture again. After stirring at 0°C for 30 min, 1M hydrochloric acid (1 mL) was added to the mixture to quench the reaction. Water was added to the mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residual oil was solidified with diethyl ether to give the title compound (0.99 g, 88%) as a pale orange solid. MS 377 (MH^+).

[0360]

Reference example 44

7-Methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylic acid

[0361]



[0362]

Methyl 7-methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-

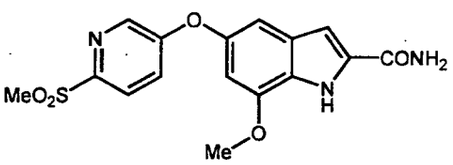
1H-indole-2-carboxylate (0.99 g) was dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (10 mL) and methanol (10 mL). 1M Aqueous sodium hydroxide solution (5 mL) was added and the mixture was stirred at 50°C for 45 min. The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in water, and 1M hydrochloric acid was added to the mixture. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residual amorphous solid was solidified with diethyl ether to give the title compound (0.9 g, 95%) as a pale yellow solid. MS 363 (MH^+).

[0363]

Reference example 45

7-Methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxamide

[0364]



[0365]

A mixture of 7-methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylic acid (0.9 g), N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.95 g), 1-hydroxybenzotriazole (0.67 g) and N,N-dimethylformamide (15 mL) was stirred at 50°C for 20 min. The mixture was cooled to room temperature, and 10% aqueous ammonium hydroxide solution (2 mL) was added to the mixture. After stirring at room temperature for 2 h, the mixture was concentrated under reduced pressure. Water was added to the residue and the resulting yellow suspension was filtered to give the title compound (0.66 g, 74%) as a yellow solid. MS 362 (MH^+).

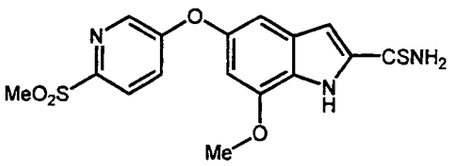
[0366]

Reference example 46

7-Methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-

carbothioamide

[0367]



[0368]

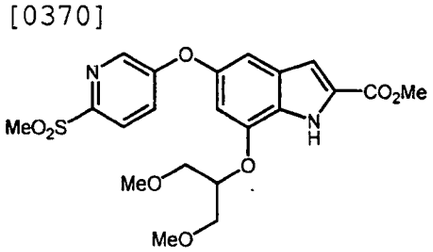
To a solution of 7-methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxamide (0.66 g) in tetrahydrofuran (150 mL) was added Lawesson's reagent (0.89 g), and the mixture was stirred at 50°C for 1 h. Tetrahydrofuran (100 mL) and Lawesson's reagent (0.42 g) were added to the mixture. After stirring at 50°C for 13 h, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate/hexane=20/80 to 100/0, volume ratio) to give the title compound (0.68 g, 99%) as a yellow amorphous solid. MS 378 (MH^+).

[0369]

Reference example 47

Methyl 7-[2-methoxy-1-(methoxymethyl)ethoxy]-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylate

[0370]



[0371]

A mixture of ethyl 7-hydroxy-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylate (1.2 g), tributylphosphine (1.6 mL), 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (1.7 g), 1,3-dimethoxypropan-2-ol (0.8 g) and tetrahydrofuran (20 mL) was stirred at 50°C for 13 h. Tributylphosphine (0.82 mL), 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (0.83 g) and 1,3-dimethoxypropan-2-ol (0.4 g) were added to the mixture again and the mixture was stirred at 70°C for 5 h. Furthermore,

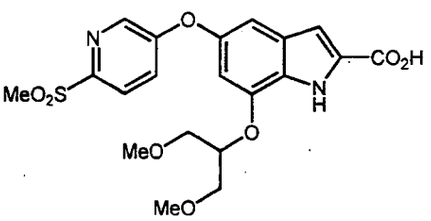
tributylphosphine (1.64 mL), 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (1.66 g) and 1,3-dimethoxypropan-2-ol (0.8 g) were added to the mixture. After stirring at 70°C for 3 h, the mixture was cooled to 0°C and insoluble materials were removed by filtration. The filtrate was concentrated and the residue was purified by basic silica gel column chromatography (ethyl acetate/hexane=20/80 to 85/15, volume ratio) to give the title compound (1.79 g, 84%) as an orange oil. MS 463 (MH^-).

[0372]

Reference example 48

7-[2-Methoxy-1-(methoxymethyl)ethoxy]-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylic acid

[0373]



[0374]

To a solution of methyl 7-[2-methoxy-1-(methoxymethyl)ethoxy]-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylate (1.79 g) in a mixture of tetrahydrofuran (20 mL) and methanol (15 mL) was added 1M aqueous sodium hydroxide solution (15 mL), and the mixture was stirred at 50°C for 30 min. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in water. The mixture was washed with diethyl ether three times. The diethyl ether layers were combined and extracted with water. The aqueous layers were combined and 1M hydrochloric acid (15 mL) was added to the mixture. The resulting white suspension was filtered to give the title compound (1.02 g, 69%) as a pale orange solid. MS 451 (MH^+).

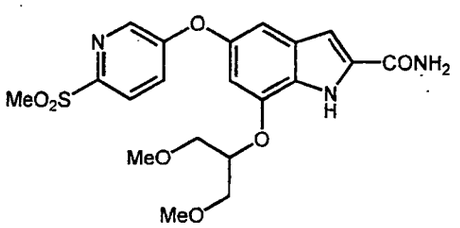
[0375]

Reference example 49

7-[2-Methoxy-1-(methoxymethyl)ethoxy]-5-{[6-

(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxamide

[0376]



[0377]

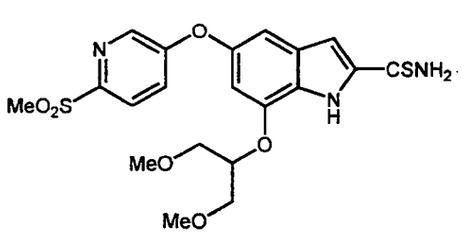
A mixture of 7-[2-methoxy-1-(methoxymethyl)ethoxy]-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylic acid (1.02 g), N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (868 mg), 1-hydroxybenzotriazole (612 mg) and N,N-dimethylformamide (20 mL) was stirred at 50°C for 25 min. The mixture was cooled to room temperature, and 10% ammonium hydroxide solution (3 mL) was added to the mixture. After stirring at room temperature for 2 days, the mixture was concentrated under reduced pressure. Water was added to the residue and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with water and saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to give the title compound (1.08 g, 100%) as an orange oil. MS 450 (MH^+).

[0378]

Reference example 50

7-[2-Methoxy-1-(methoxymethyl)ethoxy]-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carbothioamide

[0379]



[0380]

To a solution of 7-[2-methoxy-1-(methoxymethyl)ethoxy]-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxamide

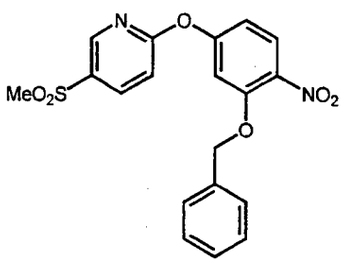
(1.0 g) in tetrahydrofuran (15 mL) was added Lawesson's reagent (1.0 g) and the mixture was stirred at 50°C for 45 min. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate/hexane=10/90 to 70/30, volume ratio) to give the title compound (0.94 g, 90%) as a yellow amorphous solid. MS 466 (MH^+).

[0381]

Reference example 51

2-[3-(Benzyloxy)-4-nitrophenoxy]-5-(methylsulfonyl)pyridine

[0382]



[0383]

A mixture of 3-(benzyloxy)-4-nitrophenol (31.4 g), 2-bromo-5-(methylsulfonyl)pyridine (30.3 g), cesium carbonate (83.6 g) and N,N-dimethylformamide (300 mL) was stirred at 100°C for 3 h. The mixture was concentrated under reduced pressure. Water was added to the residue and the resulting brown suspension was filtered to give the title compound (45.6 g, 89%) as a yellow solid.

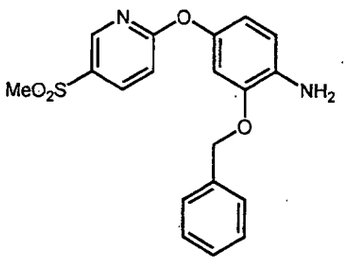
^1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.11 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.84 (1H, dd, J = 8.9, 2.5 Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.33-7.48 (5H, m), 8.02 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.24 (1H, dd, J = 8.5, 2.5 Hz), 8.68 (1H, d, J = 2.7 Hz).

[0384]

Reference example 52

2-(Benzyloxy)-4-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}aniline

[0385]



[0386]

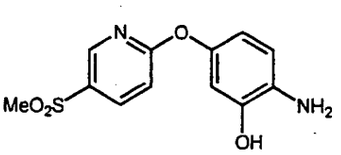
A mixture of 2-[3-(benzyloxy)-4-nitrophenoxy]-5-(methylsulfonyl)pyridine (45.56 g), iron powder (31.7 g), calcium chloride (1.26 g), ethanol (400 mL) and water (100 mL) was stirred at 80°C for 3.5 h. The mixture was filtered through celite and the filtrate was concentrated. The residual solid was washed successively with water, ethanol, and diethyl ether to give the title compound (46.31 g, 100%) as a brownish-yellow solid. MS 371 (MH^+).

[0387]

Reference example 53

2-Amino-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}phenol

[0388]



[0389]

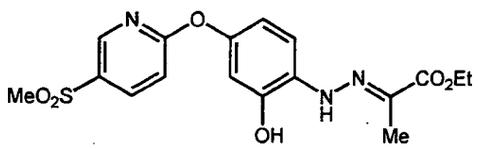
To a solution of 2-(benzyloxy)-4-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}aniline (46 g) in a mixture of tetrahydrofuran (400 mL) and methanol (150 mL) was added palladium on carbon (7 g, 10 weight %, wet), and the mixture was stirred at room temperature for 15 h under hydrogen atmosphere. The mixture was filtered to remove the catalyst and the filtrate was concentrated. The residual solid was washed with methanol-diethyl ether to give the title compound (26.91 g, 84%) as a greenish-gray solid. MS 281 (MH^+).

[0390]

Reference example 54

Ethyl 2-[(2-hydroxy-4-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}phenyl)hydrazono]propanoate

[0391]



[0392]

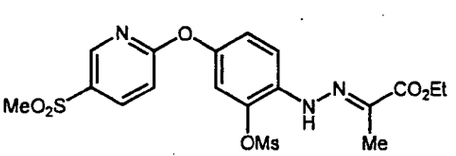
To a stirring suspension of 2-amino-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}phenol (27.68 g) in a mixture of ethanol (150 mL) and acetonitrile (20 mL) was added concentrated hydrochloric acid (21.8 mL) at 0°C. After cooling to -5°C, a solution of sodium nitrite (8.18 g) in water (20 mL) was added dropwise to the mixture with keeping the temperature below -5°C. The mixture was stirred at -10°C for 30 min. The mixture was added to a mixture of ethyl 2-methyl-3-oxobutanoate (15.7 mL), potassium hydroxide (85%, 22.8 g), ethanol (50 mL) and water (150 mL) at -30 to -20°C. After stirring at -30°C for 1 h, 1M hydrochloric acid (150 mL) was added to the mixture. Water and ethyl acetate were added. The resulting brown suspension was filtered to give the title compound (17.9 g) as a brown solid. Furthermore, the filtrate was extracted with ethyl acetate-tetrahydrofuran. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residual solid was washed with diethyl ether to give the title compound (15.3 g) as a brownish solid. Additionally, the filtrate was concentrated and the residual solid was washed with diethyl ether to give the title compound (4.5 g) as a brownish solid (total 37.7 g, 97%). MS 394 (MH^+).

[0393]

Reference example 55

Ethyl 2-[(2-[(methylsulfonyl)oxy]-4-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}phenyl)hydrazono]propanoate

[0394]



[0395]

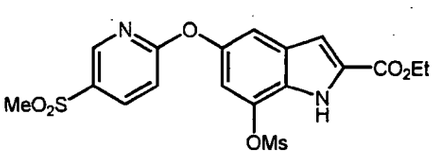
To a solution of ethyl 2-[(2-hydroxy-4-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}phenyl)-hydrazono]propanoate (37.7 g) in pyridine (450 mL) was added methanesulfonyl chloride (8.9 mL) at 0°C, and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. Methanesulfonyl chloride (8.9 mL) was added to the mixture at 0°C again, and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. Furthermore, methanesulfonyl chloride (8.9 mL) was added to the mixture at 0°C, and the mixture was stirred at room temperature for 15 h. The mixture was concentrated under reduced pressure. Water was added to the residue and the mixture was extracted with ethyl acetate-tetrahydrofuran. The organic layer was washed successively with 1M hydrochloric acid, water, saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residual solid was washed with diethyl ether to give the title compound (37.05 g, 83%) as an off-white solid. MS 472 (MH^+).

[0396]

Reference example 56

Ethyl 7-[(methylsulfonyl)oxy]-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylate

[0397]



[0398]

Methanesulfonic acid (24 mL) was added to Eaton's reagent (36 g) at 90°C. After stirring at 90°C for 1 h, toluene (200 mL) was added to the mixture. Ethyl 2-[(2-[(methylsulfonyl)oxy]-4-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}phenyl)hydrazono]propanoate (36.1 g) was added to the mixture in 3 portions. The mixture was stirred at 90°C for 50 min and then cooled to room temperature. Water and sodium hydrogen carbonate were added, and the mixture was extracted

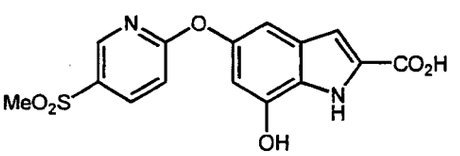
with ethyl acetate-tetrahydrofuran. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified twice by silica gel column chromatography (ethyl acetate/hexane=20/80 to 75/25, volume ratio) to give a yellow solid. The solid was washed with diethyl ether to give the title compound (8.57 g, 25%) as a pale yellow solid. MS 455 (MH^+).

[0399]

Reference example 57

7-Hydroxy-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylic acid

[0400]



[0401]

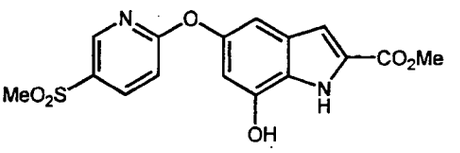
Ethyl 7-[(methylsulfonyl)oxy]-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylate (11.74 g) was suspended in a mixture of tetrahydrofuran (300 mL) and ethanol (150 mL). A solution of potassium hydroxide (85%, 6.8 g) in water (100 mL) was added to the mixture at 0°C. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 12 h. The mixture was concentrated and 1M hydrochloric acid (130 mL) was added to the residue. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residual solid was washed with diethyl ether to give the title compound (8.39 g, 93%) as a brown solid. MS 349 (MH^+).

[0402]

Reference example 58

Methyl 7-hydroxy-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylate

[0403]



[0404]

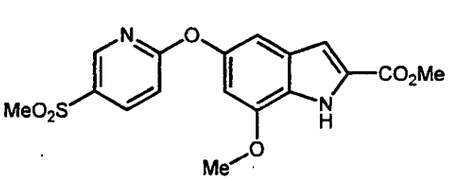
To a suspension of 7-hydroxy-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylic acid (8.71 g) in a mixture of methanol (300 mL) and toluene (300 mL) was added dropwise 2M trimethylsilyldiazomethane diethyl ether solution (12.5 mL) at 0°C, and the mixture was stirred at 0°C for 1.5 h. Furthermore 2M trimethylsilyldiazomethane diethyl ether solution (10 mL) was added to the mixture and the mixture was stirred at 0°C for 1 h, which was repeated three times. And then 2M trimethylsilyldiazomethane diethyl ether solution (5 mL) was added and the mixture was stirred at 0°C for 30 min, which was repeated two times. To quench the reaction, 1M hydrochloric acid (80 mL) was added to the mixture. Water was added to the mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residual solid was washed with diethyl ether to give the title compound (8.25 g, 92%) as a purple solid. MS 363 (MH^+).

[0405]

Reference example 59

Methyl 7-methoxy-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylate

[0406]



[0407]

To a solution of methyl 7-hydroxy-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylate (3.12 g) in a mixture of tetrahydrofuran (30 mL) and methanol

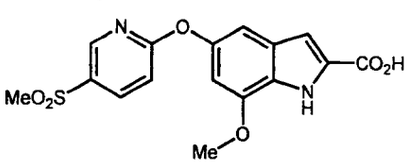
(5 mL) was added dropwise 2M trimethylsilyldiazomethane diethyl ether solution (4.3 mL) at 0°C. The mixture was stirred at 0°C for 1 h, 2M trimethylsilyldiazomethane diethyl ether solution (8.0 mL) was added dropwise to the mixture again, and the mixture was stirred at 0°C for 2.5 h. Furthermore, 2M trimethylsilyldiazomethane diethyl ether solution (4.0 mL) was added dropwise to the mixture, and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. To quench the reaction, 6M hydrochloric acid (9 mL) was added to the mixture. Water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with saturated aqueous sodium carbonate solution and saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residual solid was washed with diethyl ether to give the title compound (2.78 g, 86%) as a brown solid. MS 377 (MH^+).

[0408]

Reference example 60

7-Methoxy-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylic acid

[0409]



[0410]

To a solution of methyl 7-methoxy-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylate (2.78 g) in a mixture of tetrahydrofuran (25 mL) and ethanol (20 mL) was added 1M aqueous sodium hydroxide solution (11 mL), and the mixture was stirred at 50°C for 40 min. The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in water, and 1M hydrochloric acid (11 mL) was added to the mixture. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residual oil was solidified with diethyl ether to give the title compound

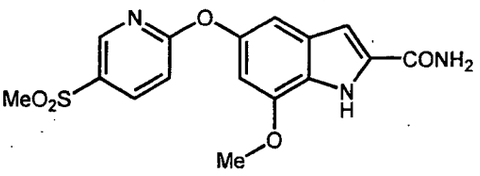
(2.18 g, 81%) as a pale orange solid. MS 363 (MH^+).

[0411]

Reference example 61

7-Methoxy-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxamide

[0412]



[0413]

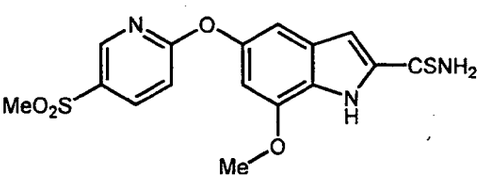
A mixture of 7-methoxy-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylic acid (2.18 g), N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (2.3 g), 1-hydroxybenzotriazole (1.6 g) and N,N-dimethylformamide (20 mL) was stirred at 50°C for 25 min. The mixture was cooled to room temperature, and 10% aqueous ammonium hydroxide solution (3 mL) was added to the mixture. After stirring at room temperature for 2 days, the mixture was concentrated under reduced pressure. Water was added to the residue and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with water and saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to give the title compound (2.09 g, 96%) as an orange oil. MS 362 (MH^+).

[0414]

Reference example 62

7-Methoxy-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indole-2-carbothioamide

[0415]



[0416]

To a solution of 7-methoxy-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-

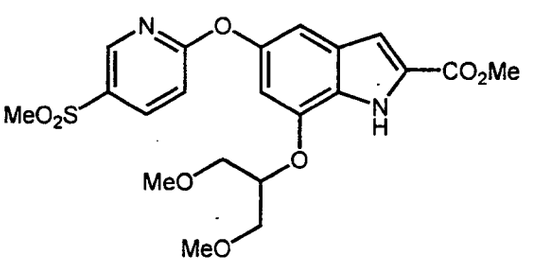
2-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxamide (2.1 g) in tetrahydrofuran (400 mL) was added Lawesson's reagent (2.3 g) and the mixture was stirred at 60°C for 50 min. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in ethyl acetate. The mixture was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residue was solidified with ethyl acetate and the resulting solid was washed with diethyl ether to give the title compound (2.06 g, 94%) as a pale yellow solid. MS 378 (MH^+).

[0417]

Reference example 63

Methyl 7-[2-methoxy-1-(methoxymethyl)ethoxy]-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylate

[0418]



[0419]

A mixture of methyl 7-hydroxy-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylate (2.75 g), tributylphosphine (3.7 mL), 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (3.8 g), 1,3-dimethoxypropan-2-ol (1.8 g) and tetrahydrofuran (50 mL) was stirred at 50°C for 8 h. Tributylphosphine (1.9 mL), 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (1.9 g) and 1,3-dimethoxypropan-2-ol (0.9 g) were added to the mixture again, and the mixture was stirred at 50°C for 8 h. Furthermore, tributylphosphine (3.7 mL), 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (3.8 g) and 1,3-dimethoxypropan-2-ol (1.8 g) were added to the mixture. After stirring at 50°C for 24 h, the mixture was cooled to 0°C and a precipitate was removed by filtration. The filtrate was concentrated and the residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate/hexane=10/90 to 80/20, volume ratio) twice,

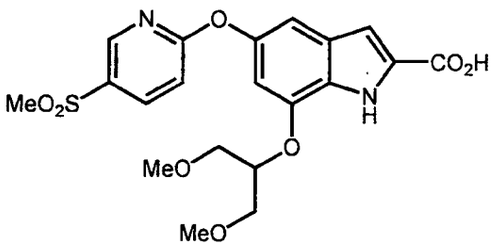
followed by basic silica gel column chromatography (ethyl acetate/hexane 20/80 to 85/15) to give the crude title compound (3.42 g) as a yellow oil. MS 465 (MH^+).

[0420]

Reference example 64

7-[2-Methoxy-1-(methoxymethyl)ethoxy]-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylic acid

[0421]



[0422]

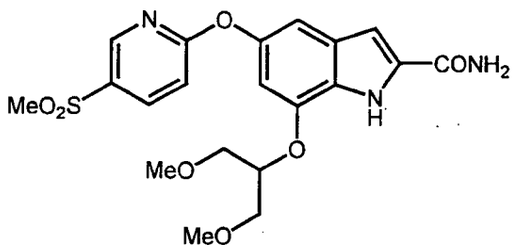
To a solution of methyl 7-[2-methoxy-1-(methoxymethyl)ethoxy]-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylate (3.42 g) in a mixture of tetrahydrofuran (20 mL) and ethanol (15 mL) was added 1M aqueous sodium hydroxide solution (18 mL), and the mixture was stirred at 50°C for 50 min. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in water. The mixture was washed with diethyl ether. To the aqueous layer was added 1M hydrochloric acid (18.5 mL) and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residual amorphous solid was solidified with diethyl ether to give the title compound (1.66 g) as a pale yellow solid. MS 553 (MH^+).

[0423]

Reference example 65

7-[2-Methoxy-1-(methoxymethyl)ethoxy]-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxamide

[0424]



[0425]

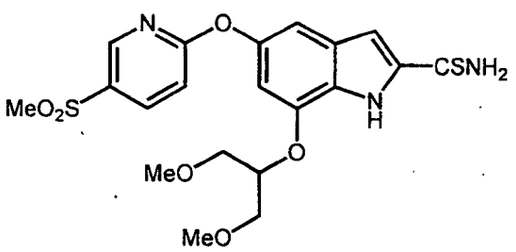
A mixture of 7-[2-methoxy-1-(methoxymethyl)ethoxy]-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylic acid (1.66 g), N-ethyl-N'-(3-dimethylaminoproryl)carbodiimide hydrochloride (1.4 g), 1-hydroxybenzotriazole (1.0 g) and N,N-dimethylformamide (15 mL) was stirred at 50°C for 30 min. The mixture was cooled to room temperature, and 25% ammonium hydroxide solution (1.5 mL) was added to the mixture. After stirring at room temperature for 14 h, the mixture was concentrated under reduced pressure. Water was added to the residue and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (methanol/ethyl acetate/hexane=0/60/40 to 10/90/0, volume ratio) to give the title compound (1.66 g, 100%) as a colorless amorphous solid. MS 450 (MH^+).

[0426]

Reference example 66

7-[2-Methoxy-1-(methoxymethyl)ethoxy]-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indole-2-carbothioamide

[0427]



[0428]

To a solution of 7-[2-methoxy-1-(methoxymethyl)ethoxy]-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxamide

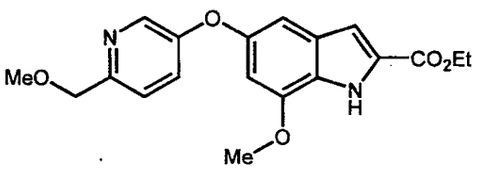
(1.66 g) in tetrahydrofuran (40 mL) was added Lawesson's reagent (1.5 g), and the mixture was stirred at 50°C for 2 h. Lawesson's reagent (0.5 g) was added to the mixture again. After stirring at 50°C for 1 h, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate and the mixture was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (methanol/ethyl acetate/hexane=0/10/90 to 10/90/0, volume ratio) to give the title compound (1.69 g, 98%) as a yellow amorphous solid. MS 466 (MH^+).

[0429]

Reference example 67

Ethyl 7-methoxy-5-{[6-(methoxymethyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylate

[0430]



[0431]

p-Toluenesulfonic acid monohydrate (11.8 g) was refluxed in toluene (200 mL) for 2 h with azeotropic removal of water. The mixture was cooled to 110°C and a solution of ethyl 2-[(2-methoxy-4-{[6-(methoxymethyl)pyridin-3-yl]oxy}phenyl)hydrazono]propanoate (11.58 g) in toluene (50 mL) was added. The mixture was stirred at 110°C for 5.5 h. After cooling to room temperature, saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution was added to the mixture. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate/hexane=10/90 to 75/25), followed by basic silica gel column chromatography (ethyl acetate/hexane=10/90 to 50/50, volume ratio) to afford

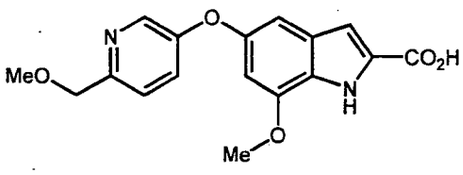
a yellow solid. The solid was washed with diethyl ether to give the title compound (2.32 g, 21%) as a yellow solid. MS 357 (MH^+).

[0432]

Reference example 68

7-Methoxy-5-{[6-(methoxymethyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylic acid

[0433]



[0434]

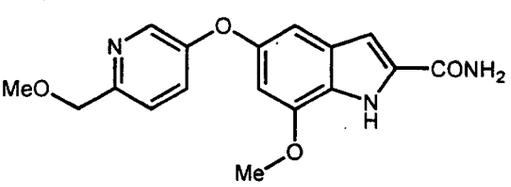
To a solution of ethyl 7-methoxy-5-{[6-(methoxymethyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylate (2.39 g) in a mixture of tetrahydrofuran (15 mL) and ethanol (10 mL) was added 1M aqueous sodium hydroxide solution (10 mL), and the mixture was stirred at 50°C for 1 h. The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in water, and 1M hydrochloric acid (10 mL) was added to the mixture. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to give the title compound (2.28 g, 100%) as a pale yellow amorphous solid. MS 329 (MH^+).

[0435]

Reference example 69

7-Methoxy-5-{[6-(methoxymethyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxamide

[0436]



[0437]

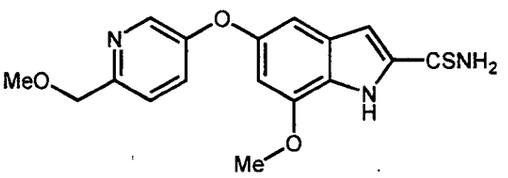
A mixture of 7-methoxy-5-{[6-(methoxymethyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylic acid (2.28 g), N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (2.66 g), 1-hydroxybenzotriazole (2.13 g) and N,N-dimethylformamide (30 mL) was stirred at room temperature for 20 min. A solution of 25% ammonium hydroxide (3 mL) was added to the mixture. After stirring at room temperature for 15.5 h, the mixture was concentrated under reduced pressure. Water was added to the residue and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residual oil was solidified with ethyl acetate-diethyl ether and the resulting solid was washed with diethyl ether to give the title compound (1.65 g, 73%) as a pale orange solid. MS 328 (MH^+).

[0438]

Reference example 70

7-Methoxy-5-{[6-(methoxymethyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carbothioamide

[0439]



[0440]

To a solution of 7-methoxy-5-{[6-(methoxymethyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxamide (1.86 g) in tetrahydrofuran (40 mL) was added Lawesson's reagent (2.3 g), and the mixture was stirred at 50°C for 2 h. The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate and the mixture was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (ethyl acetate/hexane=30/70 to 90/10, volume ratio) to give the title compound (2.04 g, 100%) as a yellow amorphous solid. MS 344

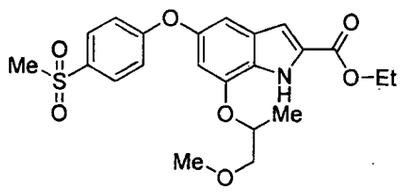
(MH^+).

[0441]

Reference example 71

Ethyl 7-(2-methoxy-1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylate

[0442]



[0443]

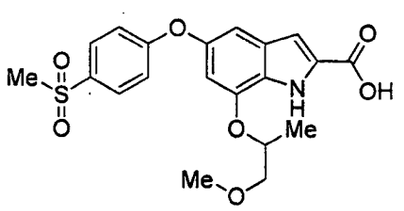
To a solution of ethyl 7-hydroxy-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylate (2.0 g) in tetrahydrofuran (80 mL) were added 1-methoxypropan-2-ol (1.04 mL), tributylphosphine (2.46 mL) and 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (2.69 g) at room temperature. The mixture was stirred at 50°C for 1 h. Then 1-methoxypropan-2-ol (0.5 mL), tributylphosphine (1.2 mL) and 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (1.34 g) were added to the mixture and the mixture was stirred at 50°C overnight. The mixture was concentrated in vacuo. Ethyl acetate was added to the residue and insoluble materials were filtered off. The filtrate was concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane = 1:9 to 6:4, volume ratio) to give the title compound (2.08 g, 87%) as a brown oil. MS 448 (MH^+).

[0444]

Reference example 72

7-(2-Methoxy-1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylic acid

[0445]



[0446]

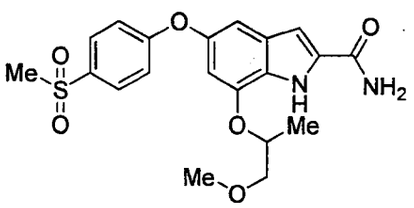
To a mixture of ethyl 7-(2-methoxy-1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylate (2.36 g), tetrahydrofuran (20 mL) and ethanol (20 mL) was added 1M aqueous sodium hydroxide solution (7.9 mL). The mixture was stirred at 50°C for 2 h and at room temperature over night. To the mixture was added 1M aqueous sodium hydroxide solution (10.5 mL). The whole was stirred at 50°C for further 1 h. The reaction mixture was concentrated in vacuo. The residue was acidified with 1M hydrochloric acid. Ethyl acetate and water were added to the mixture and the organic layer was separated. The organic layer was washed with water, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was triturated and washed with hexane to give the title compound (1.288 g, 58%) as a pink solid. The solid was recrystallized from ethyl acetate-hexane to give white crystals. mp 135.9-137.4°C.

[0447]

Reference example 73

7-(2-Methoxy-1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxamide

[0448]



[0449]

To a solution of 7-(2-methoxy-1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylic acid (1.072 g) in N,N-dimethylformamide (15 mL) were added 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.98 g) and 1-hydroxybenzotriazole ammonium salt (0.788 g) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 1 h. The mixture was concentrated in vacuo. Water and ethyl

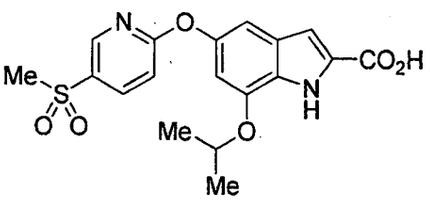
acetate were added to the residue and the resultant was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with brine and water, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate: methanol = 100:0 to 95:5, volume ratio) to give the title compound (910 mg, 85%) as a white amorphous solid. MS 419 (MH^+).

[0450]

Reference example 74

7-(1-Methylethoxy)-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylic acid

[0451]



[0452]

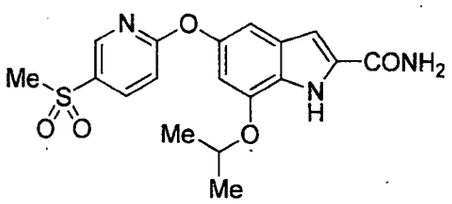
A mixture of ethyl 7-(1-methylethoxy)-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylate (10.7 g), 1M aqueous sodium hydroxide solution (50 mL), ethanol (50 mL) and tetrahydrofuran (50 mL) was stirred at 50°C for 2 h. 1M Hydrochloric acid (50 mL) was added to the mixture and the mixture was adjusted to pH=6 by 1M aqueous sodium hydroxide solution and water. The whole was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo to give the title compound (6.35 g, 64%) as a brown amorphous solid. MS 391 (MH^+).

[0453]

Reference example 75

7-(1-Methylethoxy)-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxamide

[0454]



[0455]

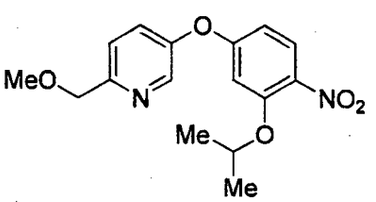
A mixture of 7-(1-methylethoxy)-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylic acid (4.0 g), 1-hydroxybenzotriazole (2.07 g), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (2.93 g) and N,N-dimethylformamide (50 mL) was stirred at 50°C for 30 min, and then cooled to room temperature. An aqueous solution of ammonium hydroxide (10%, 10 mL) was added to the mixture. The whole was stirred at room temperature for 12 h. Water was added to the mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with water, saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate, and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was crystallized from diisopropyl ether-ethyl acetate to give the title compound (2.26 g, 57%) as brown crystals. MS 390 (MH^+).

[0456]

Reference example 76

2-(Methoxymethyl)-5-[3-(1-methylethoxy)-4-nitrophenoxy]pyridine

[0457]



[0458]

A mixture of 6-(bromomethyl)pyridin-3-yl benzenesulfonate (60.0 g), sodium methoxide (49.4 g) and methanol (800 mL) was refluxed for 20 h, and then cooled to 0°C. To the mixture was added hydrogen chloride in methanol (10%, 400 mL) at 0°C. After stirring at 0°C for 15 min, the mixture was concentrated

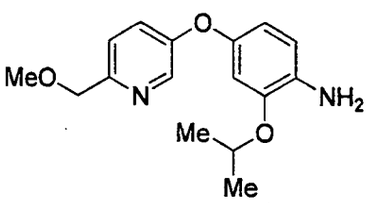
in vacuo. Toluene was added to the residue and the mixture was concentrated in vacuo to remove methanol. A mixture of the residue, 4-fluoro-2-(1-methylethoxy)-1-nitrobenzene (36.4 g), potassium carbonate (75.9 g) and N,N-dimethylformamide (300 mL) was stirred at 60°C for 15 h, and then concentrated in vacuo. Water was added to the residue and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane = 1:4 to 1:1, volume ratio) to give the title compound (20.5 g, 35%) as a yellow oil. MS 319 (MH^+).

[0459]

Reference example 77

4-{[6-(Methoxymethyl)pyridin-3-yl]oxy}-2-(1-methylethoxy)aniline

[0460]



[0461]

A mixture of 2-(methoxymethyl)-5-[3-(1-methylethoxy)-4-nitrophenoxy]pyridine (20.5 g), iron (powder, 17.9 g), calcium chloride (710 mg), ethanol (400 mL) and water (100 mL) was refluxed for 5 h. The mixture was filtered with celite. The filtrate was concentrated in vacuo to remove ethanol. Water was added to the residue and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by basic silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane = 5:95 to 1:3, volume ratio) to give the title compound (13.77 g, 74%) as a brown oil. MS 289 (MH^+).

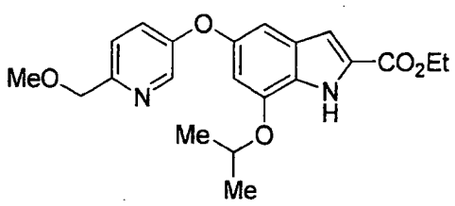
[0462]

Reference example 78

Ethyl 5-{[6-(methoxymethyl)pyridin-3-yl]oxy}-7-(1-

methylethoxy)-1H-indole-2-carboxylate

[0463]



[0464]

To a mixture of 4-{[6-(methoxymethyl)pyridin-3-yl]oxy}-2-(1-methylethoxy)aniline (13.7 g), ethanol (200 mL) and acetonitrile (20 mL) was added concentrated hydrochloric acid (8.7 mL) at 0°C. A solution of sodium nitrite (3.93 g) in water (10 mL) was added dropwise to the mixture at 0-5°C. The whole was stirred at 5°C for 30 min to give a diazonium mixture. To a cooled (-20°C) solution of potassium hydroxide (85%, 9.4 g) in ethanol (40 mL) and water (40 mL) was added ethyl 2-methyl-3-oxobutanoate (7.53 g). The diazonium mixture prepared above was added to the solution at -30 to -20°C over a period of 15 min. The whole was stirred at -20°C for 30 min. Water was added to the mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with water and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane = 1:2 to 2:1, volume ratio) to give a yellow oil (9.45 g).

A mixture of p-toluenesulfonic acid monohydrate (8.9 g) and toluene (50 mL) was refluxed for 2 h with azeotropic removal of water, and then cooled to 90°C. A solution of the yellow oil described above (9.45 g) in toluene (50 mL) was added to the mixture at 90°C. The whole was stirred at 90°C for 1 h, and then cooled to room temperature. An aqueous solution of sodium hydrogen carbonate was added to the mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane = 1:4 to 1:1, volume

ratio) to give a yellow oil (4.10 g).

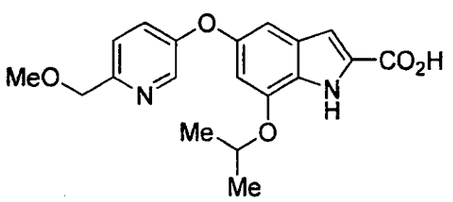
A mixture of p-toluenesulfonic acid monohydrate (3.80 g) and toluene (50 mL) was refluxed for 2 h with azeotropic removal of water, and then cooled to 90°C. A solution of the yellow oil described above (4.0 g) in toluene (15 mL) was added to the mixture at 90°C. The whole was refluxed for 24 h, and then cooled to room temperature. An aqueous solution of sodium hydrogen carbonate was added to the mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate-tetrahydrofuran. The organic layer was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane = 1:4 to 2:1, volume ratio) to give title compound (1.32 g, 15%) as an orange oil. MS 385 (MH^+).

[0465]

Reference example 79

5-{[6-(Methoxymethyl)pyridin-3-yl]oxy}-7-(1-methylethoxy)-1H-indole-2-carboxylic acid

[0466]



[0467]

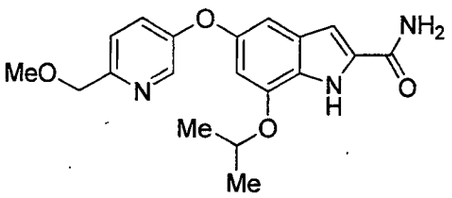
A mixture of ethyl 5-{[6-(methoxymethyl)pyridin-3-yl]oxy}-7-(1-methylethoxy)-1H-indole-2-carboxylate (1.65 g), 1M aqueous sodium hydroxide solution (10 mL), tetrahydrofuran (10 mL) and ethanol (10 mL) was stirred at room temperature for 15 h. Water and 1M hydrochloric acid (10 mL) were added to the mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo to give the title compound (1.43 g, 93%) as a brown amorphous solid. MS 357 (MH^+).

[0468]

Reference example 80

5-{[6-(Methoxymethyl)pyridin-3-yl]oxy}-7-(1-methylethoxy)-1H-indole-2-carboxamide

[0469]



[0470]

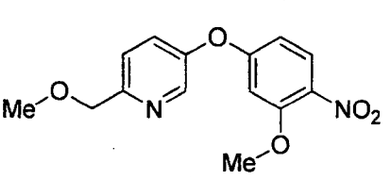
A mixture of 5-{[6-(methoxymethyl)pyridin-3-yl]oxy}-7-(1-methylethoxy)-1H-indole-2-carboxylic acid (1.43 g), 1-hydroxybenzotriazole (810 mg), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (1.15 g) and N,N-dimethylformamide (50 mL) was stirred at room temperature for 30 min. An aqueous solution of ammonium hydroxide (25%, 5 mL) was added to the mixture. The whole was stirred at room temperature for 4.5 days. Water was added to the mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with water, saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was washed with diisopropyl ether to give the title compound (1.05 g, 74%) as pale brown crystals. MS 356 (MH^+).

[0471]

Reference example 81

2-(Methoxymethyl)-5-(3-methoxy-4-nitrophenoxy)pyridine

[0472]



[0473]

A mixture of 6-(bromomethyl)pyridin-3-yl benzenesulfonate (40.7 g), sodium methoxide (33.5 g) and methanol (600 mL) was refluxed for 15 h, and then cooled to 0°C. To the mixture was added hydrogen chloride in methanol (2M, 500 mL) at 0°C. After

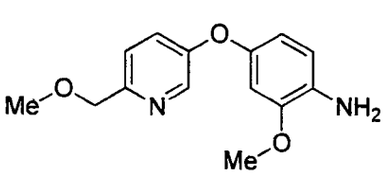
stirring at room temperature for 30 min, the mixture was concentrated in vacuo. Toluene was added to the residue and the mixture was concentrated in vacuo to remove methanol. A mixture of the residue, 4-fluoro-2-methoxy-1-nitrobenzene (21.2 g), potassium carbonate (120 g) and N,N-dimethylformamide (800 mL) was stirred at 90°C for 20 h, and then concentrated in vacuo. Water was added to the residue and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was crystallized from ethyl acetate - hexane and the resultant was collected by filtration to give 25.45 g of the title compound as pale brown crystals. The mother liquid was concentrated in vacuo and the residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane = 1:9 to 1:1, volume ratio) to give 1.70 g of the title compound as yellow crystals. Total yield 27.15 g (75%). The crystals were recrystallized from ethyl acetate-hexane to give yellow prisms. MS 291 (MH^+).

[0474]

Reference example 82

2-Methoxy-4-{[6-(methoxymethyl)pyridin-3-yl]oxy}aniline

[0475]



[0476]

A mixture of 2-(methoxymethyl)-5-(3-methoxy-4-nitrophenoxy)pyridine (27.0 g), iron (powder, 25.9 g), calcium chloride (1.03 g), ethanol (400 mL) and water (100 mL) was refluxed for 6 h. Then iron (powder, 12.9 g) and calcium chloride (1.03 g) were added to the mixture, and the whole was refluxed for further 2 h. The mixture was cooled to room temperature and filtered with celite. The filtrate was concentrated in vacuo to remove ethanol. Water was added to

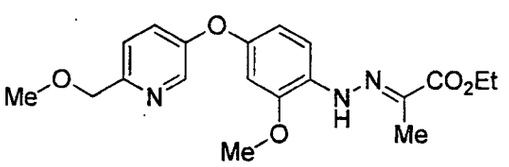
the residue and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane = 1:3 to 3:1, volume ratio) to give the title compound (20.1 g, 83%) as a brown oil. MS 261 (MH^+).

[0477]

Reference example 83

Ethyl 2-[(2-methoxy-4-{[6-(methoxymethyl)pyridin-3-yl]oxy}phenyl)hydrazono]propanoate

[0478]



[0479]

To a mixture of 2-methoxy-4-{[6-(methoxymethyl)pyridin-3-yl]oxy}aniline (20.1 g), ethanol (300 mL) and acetonitrile (30 mL) was added concentrated hydrochloric acid (14.2 mL) at 5°C. A solution of sodium nitrite (6.39 g) in water (20 mL) was added dropwise to the mixture at 5°C. The whole was stirred at room temperature for 30 min. The mixture was added to the mixture of potassium hydroxide (85%, 15.2g), ethyl 2-methyl-3-oxobutanoate (12.2 g), ethanol (60 mL) and water (60 mL) at -20 to -10°C over a period of 15 min. The whole was stirred at -20°C for 30 min. Water was added to the mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane = 2:3 to 2:1, volume ratio) to give the title compound (12.58 g, 44%) as a brown oil. MS 374 (MH^+).

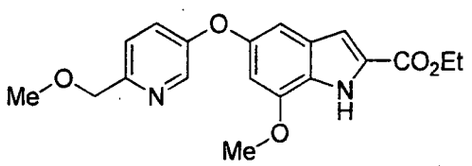
[0480]

Reference example 84

Ethyl 7-methoxy-5-{[6-(methoxymethyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-

indole-2-carboxylate

[0481]



[0482]

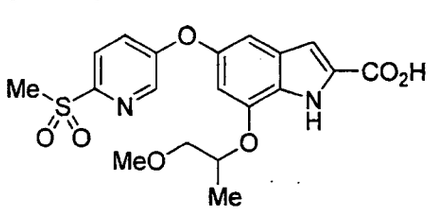
A mixture of p-toluenesulfonic acid hydrate (1.03 g) and toluene (15 mL) was refluxed for 2 h with azeotropic removal of water, and then cooled to 90°C. A solution of ethyl 2-[(2-methoxy-4-{[6-(methoxymethyl)pyridin-3-yl]oxy}phenyl)hydrazono]propanoate (1.0 g) in toluene (10 mL) was added to the mixture at 90°C. The whole was stirred at 90°C for 1 h, and then refluxed for 2 h. An aqueous solution of sodium hydrogen carbonate was added to the mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by basic silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane = 1:4 to 2:1, volume ratio) and then by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane = 1:9 to 2:1, volume ratio) to give the title compound (140 mg, 15%) as pale yellow crystals. MS 357 (MH^+).

[0483]

Reference example 85

7-(2-Methoxy-1-methylethoxy)-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylic acid

[0484]



[0485]

To a solution of methyl 7-hydroxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylate (2.5 g), tributylphosphine (2.79 g) and 1-methoxypropan-2-ol (1.24

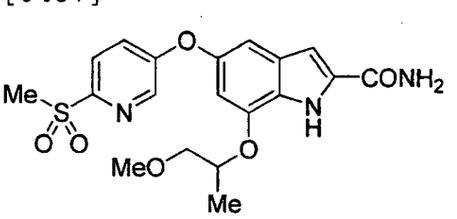
g) in tetrahydrofuran (50 mL) was added 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (3.48 g) at 60°C. The whole was stirred at 60°C for 1.5 h and then concentrated in vacuo. Diisopropyl ether was added to the residue and insoluble materials were removed by filtration. The filtrate was concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane = 1:2 to 2:1, volume ratio) and then by basic silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane = 1:2 to 2:1, volume ratio) to give a colorless oil. A mixture of the oil, 1M aqueous sodium hydroxide solution (15 mL), tetrahydrofuran (15 mL) and methanol (15 mL) was stirred at room temperature for 20 h. The mixture was washed with diethyl ether. The organic layer was extracted with 1M aqueous sodium hydroxide solution. The water layers were combined, acidified by 1M hydrochloric acid, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was washed with hexane to give the title compound (1.50 g, 52%) as colorless crystals. MS 421 (MH^+).

[0486]

Reference example 86

7-(2-Methoxy-1-methylethoxy)-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxamide

[0487]



[0488]

A mixture of 7-(2-methoxy-1-methylethoxy)-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylic acid (1.40 g), 1-hydroxybenzotriazole (670 mg), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.95 g) and N,N-dimethylformamide (50 mL) was stirred at room temperature for 30 min. An aqueous solution of ammonium hydroxide (25%, 5

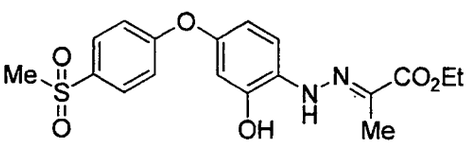
mL) was added to the mixture. The whole was stirred at room temperature for 15 h. Water was added to the mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with water, saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was washed with ethyl acetate-hexane to give the title compound (1.35 g, 98%) as colorless crystals. MS 420 (MH^+).

[0489]

Reference example 87

Ethyl 2-({2-hydroxy-4-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]phenyl}hydrazono)propanoate

[0490]



[0491]

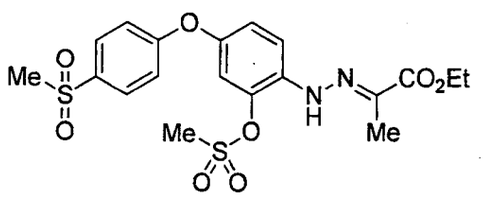
To an ice-cooled and stirred mixture of 2-amino-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]phenol (4.3 g) and concentrated hydrochloric acid (2.8 mL) in ethanol (40 mL) and acetonitrile (10 mL) was added a solution of sodium nitrite (1.27 g) in water (5 mL) at -5 to -10°C, and the mixture was diluted with water (20 mL). After stirred at -5 to -10°C for 30 min, the resulting clear brown solution was added dropwise to a cooled solution of potassium hydroxide (85%, 3.05 g) and ethyl 2-methyl-3-oxobutanoate (2.44 mL) in ethanol (30 mL) and water (30 mL) at -10 to -20°C. After stirred at -10 to -20°C for 20 min, the mixture was partitioned between ethyl acetate and aqueous citric acid solution. The organic layer was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residual light brown solid was washed with ethyl acetate-hexane to give the title compound (5.81 g, 96%) as a light orange solid. MS 391 (MH^+).

[0492]

Reference example 88

Ethyl 2-({2-[(methylsulfonyl)oxy]-4-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]phenyl}hydrazono)propanoate

[0493]



[0494]

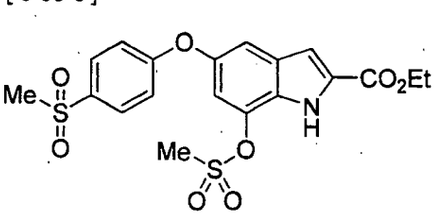
To an ice-cooled and stirred solution of ethyl 2-({2-hydroxy-4-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]phenyl}hydrazono)propanoate (5.8 g) in pyridine (60 mL) was added methanesulfonyl chloride (1.4 mL), and the mixture was stirred at 4°C for 1 h and then at room temperature for 3 h. The reaction mixture was concentrated in vacuo and the residue was partitioned between ethyl acetate and aqueous citric acid solution. The organic layer was washed successively with aqueous citric acid solution and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by short silica gel chromatography (ethyl acetate) to give light orange crystals, which were washed with ethyl acetate-hexane to give the title compound (6.49 g, 93%) as light orange crystals. MS 471 (MH^+).

[0495]

Reference example 89

Ethyl 7-[(methylsulfonyl)oxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylate

[0496]



[0497]

A mixture of p-toluenesulfonic acid hydrate (0.63 g) and toluene (40 mL) was refluxed for 2 h with azeotropic removal of water, and then cooled to 50°C. Ethyl 2-({2-

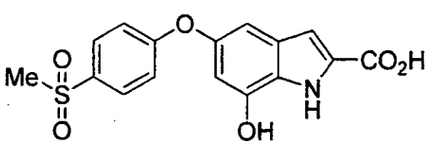
[(methylsulfonyl)oxy]-4-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]phenyl}hydrazono)propanoate (0.52 g) was added to the mixture at 50°C. After stirring at 50°C for 30 min, the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and aqueous sodium hydrogen carbonate. The organic layer was washed successively with aqueous sodium hydrogen carbonate and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane = 35:65 to 45:55, volume ratio) to give the title compound (235 mg, 46%) as pale yellow crystals. MS 452 (MH^+).

[0498]

Reference example 90

7-Hydroxy-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylic acid

[0499]



[0500]

To a mixture of ethyl 7-[(methylsulfonyl)oxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylate (2.81 g), tetrahydrofuran (30 mL) and methanol (20 mL) was added a solution of potassium hydroxide (85%, 1.8 g) in water (20 mL). The mixture was stirred at room temperature for 15 h and then partitioned between ethyl acetate and aqueous citric acid solution. The organic layer was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated to give a light brown solid, which was washed with ethyl acetate-hexane to give the title compound (2.12 g, 98%) as a light orange solid.

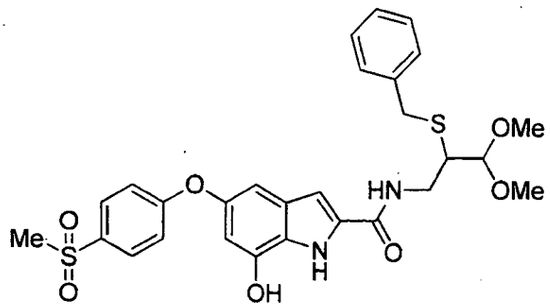
^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.17 (3H, s), 6.40 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.87 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.04 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.10 (2H, dd, J = 1.8, 6.9 Hz), 7.86 (2H, dd, J = 1.8, 6.9 Hz), 9.91 (1H, s).

[0501]

Reference example 91

N-[2-(Benzylsulfanyl)-3,3-dimethoxypropyl]-7-hydroxy-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxamide

[0502]



[0503]

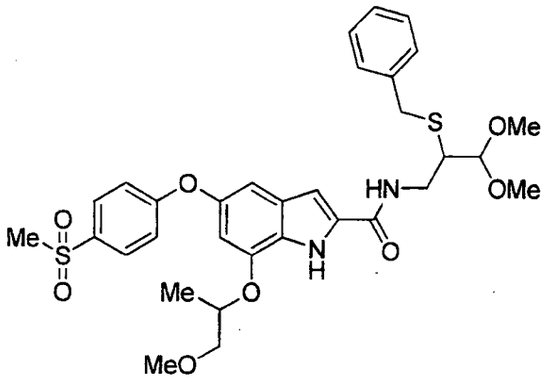
To an ice-cooled and stirred mixture of 7-hydroxy-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylic acid (2.1 g) and 2-(benzylsulfanyl)-3,3-dimethoxypropan-1-amine (2.9 g) in N,N-dimethylformamide (50 mL) were added 1-hydroxybenzotriazole (1.1 g), and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (1.6 g). After stirred at 4°C to room temperature for 15 h, the reaction mixture was concentrated in vacuo and the residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane = 35:65 to 60:40, volume ratio) to give light yellow crystals, which were washed with ethyl acetate-hexane to give the title compound (1.73 g, 50%) as pale yellow needles. MS 569 (MH^+).

[0504]

Reference example 92

N-[2-(Benzylsulfanyl)-3,3-dimethoxypropyl]-7-(2-methoxy-1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxamide

[0505]



[0506]

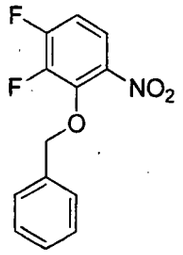
To a stirred solution of N-[2-(benzylsulfanyl)-3,3-dimethoxypropyl]-7-hydroxy-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxamide (1.73 g), tributylphosphine (1.4 mL) and 1-methoxypropan-2-ol (0.59 mL) in tetrahydrofuran (50 mL) was added 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (1.53 g) at room temperature under argon atmosphere. The whole mixture was stirred at 50°C for 4 h, and tributylphosphine (1.4 mL), 1-methoxypropan-2-ol (0.59 mL) and 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (1.53 g) were added thereto. After stirred at 50°C for 3 h, the reaction mixture was concentrated in vacuo. The residue was diluted with diethyl ether and the insoluble materials were removed by filtration and washed with diethyl ether. The combined filtrate and washings were concentrated in vacuo and the residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane = 35:65 to 60:40) to give a light yellow oil. The oil was partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was washed with successively water and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated to give a yellow oil, which was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane = 35:65 to 70:30, volume ratio) to give the title compound (1.6 g, 82%) as a pale yellow oil. MS 641 (MH^+).

[0507]

Reference example 93

2-(Benzyloxy)-3,4-difluoro-1-nitrobenzene

[0508]



[0509]

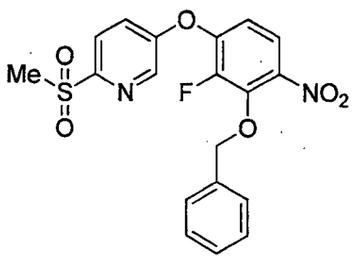
A mixture of 2,3-difluoro-6-nitrophenol (15.1 g), benzyl bromide (10.8 mL) and potassium carbonate (11.9 g) in N,N-dimethylformamide (60 mL) was stirred at room temperature for 15 h. The reaction mixture was concentrated in vacuo and the residue was partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was washed with successively water and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated to give the title compound (22.1 g, 97%) as a light yellow solid. MS 264 (MH^+).

[0510]

Reference example 94

5-[3-(Benzyloxy)-2-fluoro-4-nitrophenoxy]-2-(methylsulfonyl)pyridine

[0511]



[0512]

A mixture of 2-(benzyloxy)-3,4-difluoro-1-nitrobenzene (7.65 g), 6-(methylsulfonyl)pyridin-3-ol (5.0 g) and potassium carbonate (4.4 g) in N,N-dimethylformamide (40 mL) was stirred at 90°C for 5 h. The reaction mixture was concentrated in vacuo and the residue was partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was washed with successively water and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane = 25:75 to 40:60, volume ratio) to give light yellow crystals, which were washed with ethyl acetate-hexane

to give the title compound (8.4 g, 69%) as pale yellow crystals.

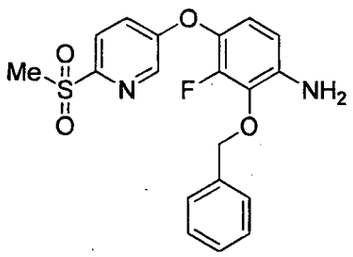
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.25 (3H, s), 5.31 (2H, s), 6.94 (1H, dd, J = 5.1, 9.6 Hz), 7.32-7.48 (6H, m), 7.72 (1H, dd, J = 2.1, 9.6 Hz), 8.09 (1H, d, J = 9.6 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.7 Hz).

[0513]

Reference example 95

2-(Benzyloxy)-3-fluoro-4-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}aniline

[0514]



[0515]

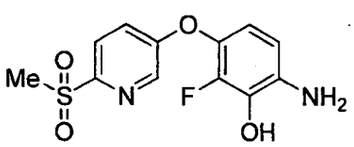
A mixture of 5-[3-(benzyloxy)-2-fluoro-4-nitrophenoxy]-2-(methylsulfonyl)pyridine (8.4 g), iron (powder, 5.5 g), calcium chloride (0.24 g), ethanol (200 mL) and water (40 mL) was refluxed for 4 h. The mixture was cooled to room temperature and filtered through a celite pad. The filtrate was concentrated in vacuo to remove ethanol. The residue was partitioned between ethyl acetate and brine. The organic layer was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane = 20:80 to 40:60, volume ratio) to give the title compound (5.5 g, 70%) as a dark green oil. MS 389 (MH^+).

[0516]

Reference example 96

6-Amino-2-fluoro-3-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}phenol

[0517]



[0518]

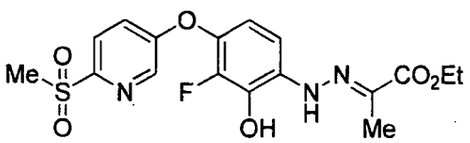
A mixture of 2-(benzyloxy)-3-fluoro-4-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}aniline (5.5 g), 10% palladium on carbon (containing 50% water, 1.6 g), tetrahydrofuran (100 mL) and methanol (80 mL) was hydrogenated at room temperature for 20 h under balloon pressure. The catalyst was removed by filtration and washed with tetrahydrofuran-methanol. The combined filtrate and washings were concentrated in vacuo and the residue was dissolved in ethyl acetate. The solution was concentrated in vacuo to give the title compound (4.2 g, 100%) as a light brown amorphous solid. MS 299 (MH^+).

[0519]

Reference example 97

Ethyl 2-[(3-fluoro-2-hydroxy-4-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}phenyl)hydrazono]propanoate

[0520]



[0521]

To an ice-cooled and stirred mixture of 6-amino-2-fluoro-3-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}phenol (4.2 g) and concentrated hydrochloric acid (2.6 mL) in ethanol (40 mL) and water (10 mL) was added portionwise a solution of sodium nitrite (1.16 g) in water (20 mL) at -10°C. After stirred at -10°C for 10 min, the solution was added dropwise to a cooled solution of potassium hydroxide (85%, 2.8 g) and ethyl 2-methyl-3-oxobutanoate (2.2 mL) in ethanol (25 mL) and water (25 mL) below -5°C. After stirred at -5 to -10°C for 30 min, the mixture was partitioned between ethyl acetate and aqueous citric acid solution. The organic layer was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residual brown oil was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane = 2:1 to 4:1, volume ratio) to give the

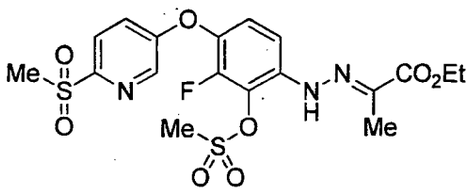
title compound (4.94 g, 85%) as light brown prisms. MS 412 (MH^+).

[0522]

Reference example 98

Ethyl 2-[(3-fluoro-2-[(methylsulfonyl)oxy]-4-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}phenyl)hydrazono]propanoate

[0523]



[0524]

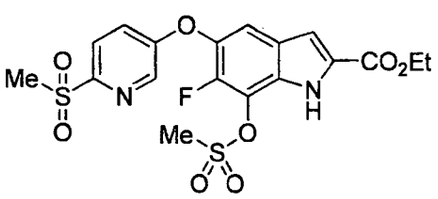
To an ice-cooled and stirred solution of ethyl 2-[(3-fluoro-2-hydroxy-4-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}phenyl)hydrazono]propanoate (4.95 g) in pyridine (50 mL) was added methanesulfonyl chloride (1.1 mL), and the mixture was stirred at 4°C to room temperature for 15 h. The reaction mixture was concentrated in vacuo and the residue was partitioned between ethyl acetate and aqueous citric acid solution. The organic layer was washed successively with aqueous citric acid solution and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residual light brown solid was washed with ethyl acetate-hexane to give the title compound (5.4 g, 92%) as a pale brown solid. MS 490 (MH^+).

[0525]

Reference example 99

Ethyl 6-fluoro-7-[(methylsulfonyl)oxy]-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylate

[0526]



[0527]

A mixture of p-toluenesulfonic acid monohydrate (6.2 g)

and toluene (180 mL) was refluxed for 1 h with azeotropic removal of water, and then cooled to 60°C. Ethyl 2-[(3-fluoro-2-[(methylsulfonyl)oxy]-4-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}phenyl)hydrazono]propanoate (5.4 g) was added to the mixture at 60°C. After stirring at 60°C for 1 h, the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and aqueous sodium hydrogen carbonate. The organic layer was washed successively with aqueous sodium hydrogen carbonate and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo to give a pale yellow solid.

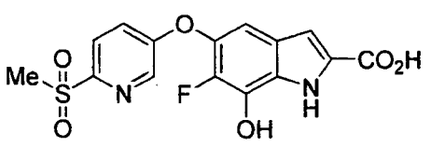
Methanesulfonic acid (3.6 mL) was added to Eaton's reagent (5.3 g) at 90°C, and the mixture was stirred at 90°C for 30 min, followed by an addition of toluene (30 mL). After the mixture was stirred at 90°C for 10min, a suspension of the pale yellow solid described above in toluene (50 mL) was added portionwise to the mixture. The mixture was stirred at 90°C for 2 h and then cooled to room temperature. The mixture was partitioned between ethyl acetate and aqueous sodium hydrogen carbonate. The organic layer was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residual brown oil was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane = 35:65 to 50:50, volume ratio) to give a pale yellow solid, which was washed with ethyl acetate-hexane to give the title compound (3.1 g, 62%) as colorless crystals. MS 473 (MH^+).

[0528]

Reference example 100

6-Fluoro-7-hydroxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylic acid

[0529]



[0530]

To a mixture of ethyl 6-fluoro-7-[(methylsulfonyl)oxy]-5-

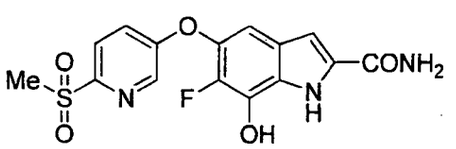
{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylate (3.1 g), tetrahydrofuran (25 mL) and methanol (25 mL) was added a solution of potassium hydroxide (85%, 1.9 g) in water (15 mL). The mixture was stirred at room temperature for 15 h and then concentrated in vacuo. The residue was partitioned between ethyl acetate and aqueous citric acid solution. The organic layer was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated to give a light pink solid, which was washed with ethyl acetate-hexane to give the title compound (2.52 g, 100%) as a light pink solid. MS 365 (MH^+).

[0531]

Reference example 101

6-Fluoro-7-hydroxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxamide

[0532]



[0533]

To an ice-cooled and stirred mixture of 6-fluoro-7-hydroxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylic acid (2.5 g) in N,N-dimethylformamide (30 mL) were added 1-hydroxybenzotriazole ammonium salt (1.25 g) and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (1.57 g). After stirred at 4°C to room temperature for 15 h, the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and aqueous citric acid solution. The organic layer was washed successively with aqueous sodium hydrogen carbonate and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated to give a light brown solid, which was washed with tetrahydrofuran-ethyl acetate to give the title compound (0.55 g, 22%) as a light pink solid. MS 366 (MH^+).

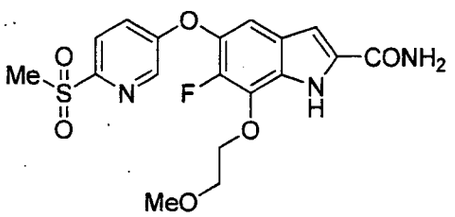
[0534]

Reference example 102

6-Fluoro-7-(2-methoxyethoxy)-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-

yl]oxy}-1H-indole-2-carboxamide

[0535]



[0536]

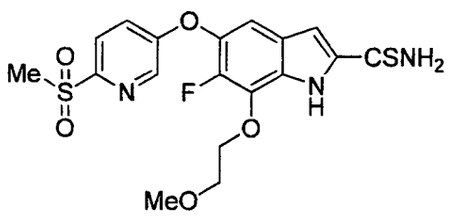
A mixture of 6-fluoro-7-hydroxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxamide (0.98 g), 2-methoxyethanol (0.43 mL), tributylphosphine (1.24 mL) and 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (1.35 g) in tetrahydrofuran (130 mL) was stirred at 50°C for 6 h under argon atmosphere. To the mixture were added 2-methoxyethanol (0.43 mL), tributylphosphine (1.24 mL) and 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (1.35 g) and the mixture was stirred at 50°C for 15 h under argon atmosphere. Furthermore, 2-methoxyethanol (0.43 mL), tributylphosphine (1.24 mL) and 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (1.35 g) were added to the mixture. After stirred at 50°C for 18 h under argon atmosphere, the mixture was concentrated in vacuo. The resulting insoluble materials were filtered off and the filtrate was concentrated in vacuo. The residue was purified by basic silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane = 30:70 to 100:0, volume ratio) to give the title compound (0.61 g, 54%) as a pale pink amorphous solid. MS 424 (MH^+).

[0537]

Reference example 103

6-Fluoro-7-(2-methoxyethoxy)-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carbothioamide

[0538]



[0539]

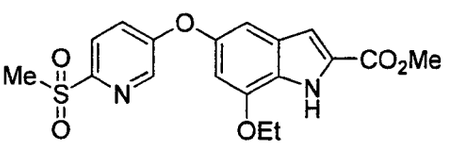
A mixture of 6-fluoro-7-(2-methoxyethoxy)-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxamide (0.61 g) and Lawesson's reagent (0.61 g) in tetrahydrofuran (25 mL) was stirred at 55°C for 2 h. The reaction mixture was concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane = 40:60 to 70:30, volume ratio) to give light yellow crystals, which were washed with ethyl acetate-hexane to give the title compound (585 mg, 92%) as light yellow crystals. MS 440 (MH^+).

[0540]

Reference example 104

Methyl 7-ethoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylate

[0541]



[0542]

To an ice-cooled and stirred solution of methyl 7-hydroxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylate (1.2 g) and potassium carbonate (0.50 g) in N,N-dimethylformamide (10 mL)-tetrahydrofuran (30 mL) was added ethyl iodide (0.28 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 18 h and then at 55°C for 15 h. The reaction mixture was concentrated in vacuo. The residue was partitioned between ethyl acetate and aqueous citric acid solution. The organic layer was washed successively with water and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography (ethyl

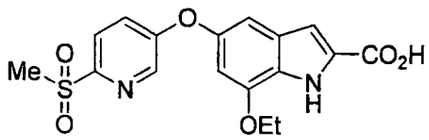
acetate:hexane = 25:75 to 40:60, volume ratio) to give the title compound (0.65 g, 50%) as light yellow crystals. MS 391 (MH^+).

[0543]

Reference example 105

7-Ethoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylic acid

[0544]



[0545]

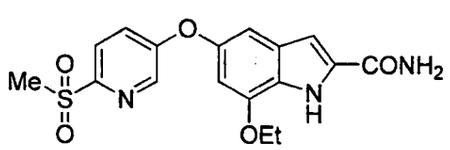
To a mixture of methyl 7-ethoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylate (0.65 g), tetrahydrofuran (10 mL) and methanol (10 mL) was added a solution of potassium hydroxide (85%, 0.33 g) in water (5 mL). The mixture was stirred at room temperature for 15 h and then partitioned between ethyl acetate and aqueous citric acid solution. The organic layer was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated to give a light yellow oil, which was crystallized from ethyl acetate-hexane to give the title compound (548 mg, 88%) as pale yellow crystals. MS 377 (MH^+).

[0546]

Reference example 106

7-Ethoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxamide

[0547]



[0548]

To an ice-cooled and stirred mixture of 7-ethoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxylic acid (0.54 g) in N,N-dimethylformamide (20 mL) were added 1-

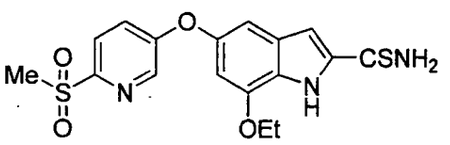
hydroxybenzotriazole ammonium salt (0.33 g) and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.42 g). After stirred at 4°C to room temperature for 15 h, the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was washed successively with aqueous sodium hydrogen carbonate and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated to give a light yellow oil, which was crystallized from ethyl acetate-hexane to give the title compound (441 mg, 82%) as pale yellow crystals. MS 376 (MH^+).

[0549]

Reference example 107

7-Ethoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carbothioamide

[0550]



[0551]

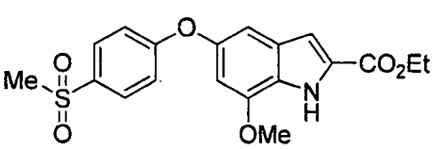
A mixture of 7-ethoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxamide (0.43 g) and Lawesson's reagent (0.28 g) in tetrahydrofuran (30 mL) was stirred at 55°C for 2 h. The reaction mixture was concentrated to give a light yellow oil, which was crystallized from ethyl acetate-hexane to give the title compound (414 mg, 92%) as light yellow crystals. MS 392 (MH^+).

[0552]

Reference example 108

Ethyl 7-methoxy-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylate

[0553]



[0554]

To an ice-cooled and stirred solution of ethyl 7-hydroxy-

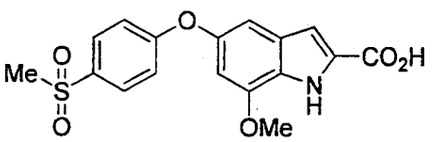
5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylate (1.08 g) in ethyl acetate (30 mL)-methanol (8 mL) was added 2M trimethylsilyldiazomethane (diethyl ether solution, 2.8 mL), and the mixture was stirred at 4°C for 2 h, followed by an addition of 2M trimethylsilyldiazomethane (diethyl ether solution, 2.8 mL). After stirred at 4°C for 1 h, the reaction mixture was quenched with 1M hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with aqueous sodium hydrogen carbonate and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated to give a light yellow oil, which was crystallized from ethyl acetate-hexane to give the title compound (933 mg, 83%) as pale yellow crystals. mp 161-162°C.

[0555]

Reference example 109

7-Methoxy-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylic acid

[0556]



[0557]

To a stirred solution of ethyl 7-methoxy-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylate (0.93 g) in tetrahydrofuran (15 mL) and methanol (15 mL) was added a solution of potassium hydroxide (85%, 0.50 g) in water (10 mL). The mixture was stirred at room temperature for 15 h and then concentrated in vacuo. The residue was partitioned between ethyl acetate and aqueous citric acid solution. The organic layer was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated to give a light yellow amorphous solid, which was crystallized from ethyl acetate-hexane to give the title compound (783 mg, 91%) as pale yellow crystals. MS 362 (MH^+).

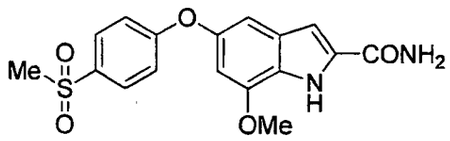
[0558]

Reference example 110

7-Methoxy-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-

carboxamide

[0559]



[0560]

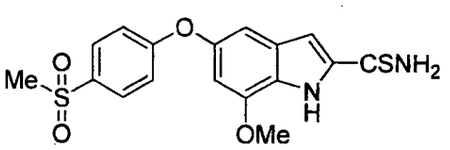
To an ice-cooled and stirred mixture of 7-methoxy-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxylic acid (0.78 g) in N,N-dimethylformamide (20 mL) were added 1-hydroxybenzotriazole ammonium salt (0.66 g) and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.83 g). After stirred at room temperature for 7 h, the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was washed successively with aqueous sodium hydrogen carbonate and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated to give a light yellow amorphous solid, which was crystallized from ethyl acetate-hexane to give the title compound (733 mg, 94%) as pale yellow crystals. MS 361 (MH^+).

[0561]

Reference example 111

7-Methoxy-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carbothioamide

[0562]



[0563]

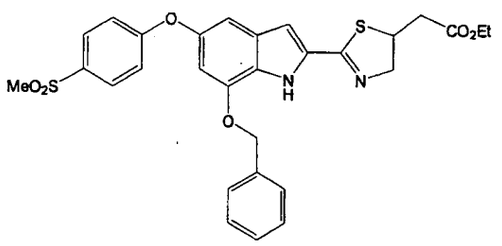
A mixture of 7-methoxy-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxamide (0.73 g) and Lawesson's reagent (0.49 g) in tetrahydrofuran (30 mL) was stirred at 55°C for 3 h. The reaction mixture was concentrated to give a light yellow oil, which was crystallized from ethyl acetate-hexane to give the title compound (691 mg, 91%) as light yellow prisms. MS 375 (MH^+).

[0564]

Example 1

Ethyl (2-{7-(benzyloxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetate

[0565]



[0566]

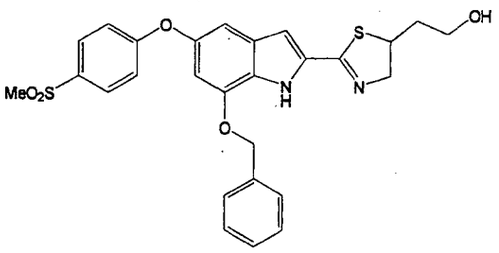
7-(Benzyloxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxamide (640 mg) was dissolved in tetrahydrofuran (20 mL), Lawesson's reagent (593 mg) was added, and the mixture was stirred at 50°C for 50 min. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and the residue was crystallized from a mixed solvent of tetrahydrofuran-hexane. The obtained yellow crystals were washed with diisopropyl ether, and dried. The obtained yellow crystals were dissolved in a mixed solvent of tetrahydrofuran (12 mL)-toluene (20 mL), ethyl 2-butynoate (0.49 mL) and tributylphosphine (0.42 mL) were added, and the mixture was stirred at 50°C for 1.5 hr. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and the residue was subjected to silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=5:95 to 55:45, volume ratio) to give the title compound (529 mg, yield 64%) as a yellow amorphous solid. MS 565 (MH^+).

[0567]

Example 2

2-(2-{7-(Benzyloxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)ethanol

[0568]



[0569]

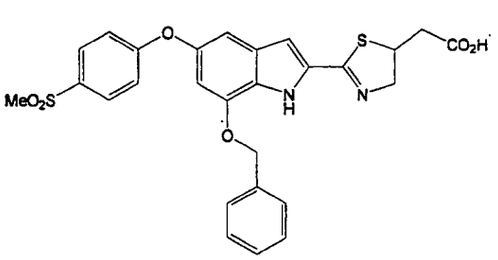
Ethyl (2-{7-(benzyloxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetate (470 mg) was dissolved in tetrahydrofuran (8 mL), lithium borohydride (100 mg) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 13 hr. 1M Hydrochloric acid was added to the reaction mixture, and the mixture was subjected to extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtrated, and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was subjected to silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=30:70 to 100:0, volume ratio), and the obtained yellow oil was crystallized from ethanol. The obtained crystals were recrystallized from ethanol to give the title compound (52 mg, yield 12%) as colorless crystals. melting point 97-98°C. MS 523 (MH^+).

[0570]

Example 3

(2-{7-(Benzyloxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetic acid

[0571]



[0572]

Ethyl (2-{7-(benzyloxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetate (1.0 g) was

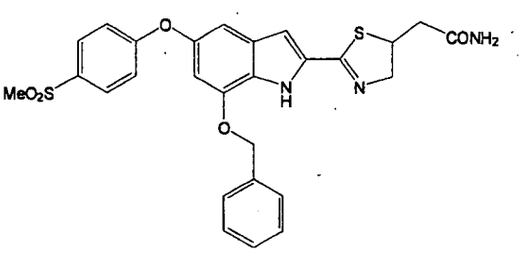
dissolved in a mixed solvent of tetrahydrofuran (6 mL)-ethanol (6 mL), 1M aqueous sodium hydroxide solution (6 mL) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 10 min. The reaction solution was concentrated under reduced pressure. Water was added to the residue, and the mixture was neutralized with 1M hydrochloric acid, and filtered. The obtained solid was washed successively with water, ethanol and diethyl ether to give the title compound (640 mg, yield 67%) as a pale-orange solid. The obtained solid was recrystallized from ethanol-hexane to give colorless crystals. melting point 218-219°C. MS 537 (MH^+).

[0573]

Example 4

2-(2-{7-(Benzyloxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetamide

[0574]



[0575]

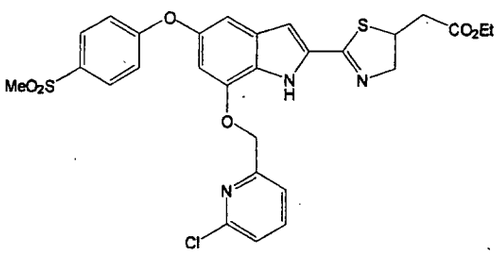
A mixture of (2-{7-(benzyloxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetic acid (500 mg), 1-[3-(dimethylamino)propyl-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (356 mg), 1-hydroxybenzotriazole ammonium salt (283 mg) and N,N-dimethylformamide (20 mL) was stirred at room temperature for 14 hr. Water was added to the reaction solution, and the precipitated solid was collected by filtration, and washed successively with water, ethanol and diethyl ether. The obtained brown solid was recrystallized from ethanol to give the title compound (300 mg, yield 60%) as colorless crystals. melting point 134-135°C. MS 536 (MH^+).

[0576]

Example 5

Ethyl (2-{7-[(6-chloropyridin-2-yl)methoxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetate

[0577]



[0578]

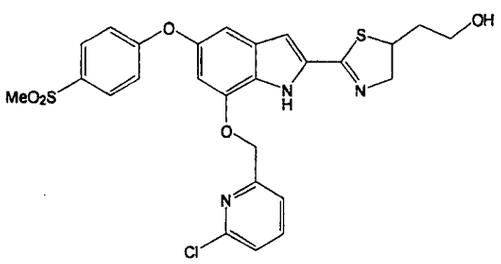
7-[(6-Chloropyridin-2-yl)methoxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxamide (630 mg) was dissolved in tetrahydrofuran (30 mL), Lawesson's reagent (537 mg) was added, and the mixture was stirred at 50°C for 50 min. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and the residue was subjected to silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=10:90 - 50:50, volume ratio), The obtained yellow solid (680 mg) was dissolved in a mixed solvent of tetrahydrofuran (10 mL)-toluene (20 mL), ethyl 2-butynoate (0.34 mL) and tributylphosphine (0.49 mL) were added, and the mixture was stirred at 50°C for 1 hr. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and the residue was subjected to silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=10:90 to 50:50, volume ratio) to give the title compound (640 mg, yield 81%) as a yellow oil. MS 600 (MH^+).

[0579]

Example 6

2-(2-{7-[(6-Chloropyridin-2-yl)methoxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)ethanol

[0580]



[0581]

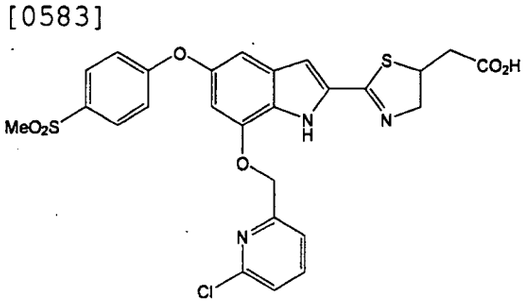
Ethyl (2-{7-[(6-chloropyridin-2-yl)methoxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetate (400 mg) was dissolved in tetrahydrofuran (8 mL), lithium borohydride (43 mg) was added under ice-cooling, and the mixture was stirred at room temperature for 17 hr. 1M Hydrochloric acid was added to the reaction mixture, and the mixture was subjected to extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtrated, and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was subjected to silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=40:60 to 100:0, volume ratio) to give the title compound (75 mg, yield 20%) as an amorphous solid. The amorphous solid was crystallized from diethyl ether to give pale-yellow crystals. melting point 93-94°C. MS 558 (MH^+).

[0582]

Example 7

(2-{7-[(6-Chloropyridin-2-yl)methoxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetic acid

[0583]



[0584]

Ethyl (2-{7-[(6-chloropyridin-2-yl)methoxy]-5-[4-

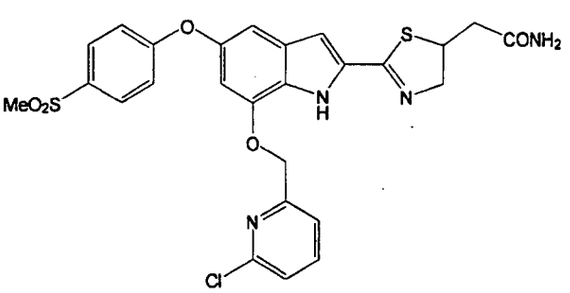
(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetate (250 mg) was dissolved in a mixed solvent of tetrahydrofuran (6 mL)-ethanol (8 mL), 1M aqueous sodium hydroxide solution (2 mL) was added under ice-cooling, and the mixture was stirred for 30 min, and then at room temperature for 30 min. The reaction solution was concentrated under reduced pressure. Water was added to the residue, and the mixture was neutralized with 1M hydrochloric acid. The reaction mixture was filtered, and the obtained solid was washed successively with water and diethyl ether to give the title compound (240 mg, yield 100%) as a yellow solid. The obtained yellow solid was recrystallized from ethanol to give pale-yellow crystals. melting point 175-176°C. MS 572 (MH^+).

[0585]

Example 8

2-(2-{7-[(6-Chloropyridin-2-yl)methoxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetamide

[0586]



[0587]

A mixture of (2-{7-[(6-chloropyridin-2-yl)methoxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetic acid (180 mg), 1-[3-(dimethylamino)propyl-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (161 mg), 1-hydroxybenzotriazole ammonium salt (128 mg) and N,N-dimethylformamide (10 mL) was stirred at room temperature for 15.5 hr. Water was added to the reaction solution, and the precipitated solid was collected by filtration, and washed successively with water, ethanol and diethyl ether. The

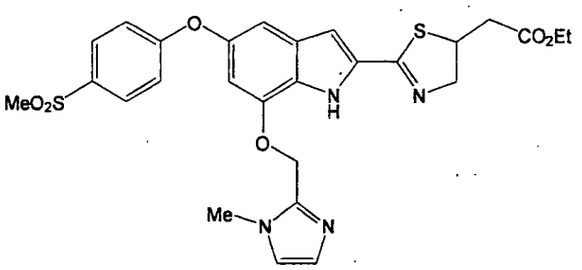
obtained brown solid was recrystallized from ethanol to give the title compound (115 mg, yield 64%) as colorless crystals. melting point 147-148°C. MS 571 (MH^+).

[0588]

Example 9

Ethyl (2-{7-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methoxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetate

[0589]



[0590]

7-[(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)methoxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxamide (940 mg) was dissolved in tetrahydrofuran (30 mL), Lawesson's reagent (1.36 g) was added, and the mixture was stirred at 50°C for 13 hr. The white solid in mixture was collected by filtration, and suspended in tetrahydrofuran (30 mL). Ethyl 2-butynoate (0.5 mL) and tributylphosphine (0.7 mL) were added, and the mixture was stirred at 60°C for 1 hr. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and the residue was subjected to basic silica gel column chromatography (methanol:ethyl acetate:hexane=0:50:50 to 20:80:0, volume ratio) to give the title compound (53 mg) as an orange oil crude product. On the other hand, the previous-obtained filtrate was concentrated under reduced pressure, and the residue was suspended in a mixed solvent of tetrahydrofuran (20 mL)-toluene (15 mL). Ethyl 2-butynoate (0.5 mL) and tributylphosphine (0.7 mL) were added, and the mixture was stirred at 60°C for 30 min. Ethyl 2-butynoate (1.4 mL) and tributylphosphine (2.0 mL) were added again to the reaction solution, and the mixture was further stirred at 60°C for 1 hr.

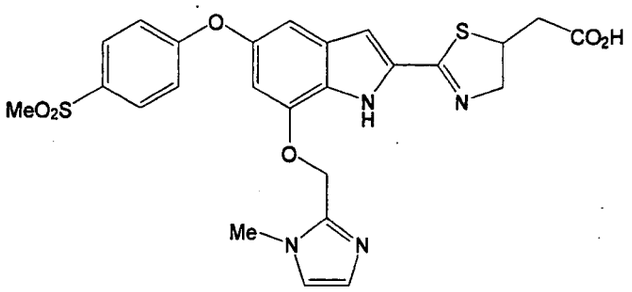
Ethyl 2-butynoate (1.0 mL) and tributylphosphine (1.5 mL) was added again, and the mixture was further stirred at 60°C for 1 hr. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and the residue was subjected to basic silica gel column chromatography (methanol:ethyl acetate:hexane=0:50:50 to 20:80:0, volume ratio) to give the title compound (1 g) as an orange oil crude product. MS 569 (MH^+). The obtained crude product was used for the next reaction without an additional purification.

[0591]

Example 10

(2-{7-[(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)methoxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetic acid

[0592]



[0593]

Ethyl (2-{7-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methoxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetate (1 g) was dissolved in a mixed solvent of tetrahydrofuran (10 mL)-ethanol (10 mL), 1M aqueous sodium hydroxide solution (5 mL) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. The reaction solution was concentrated under reduced pressure. Water was added to the residue, and the mixture was neutralized with 1M hydrochloric acid. The mixture was washed with ethyl acetate, and the aqueous layer was concentrated under reduced pressure. Ethanol was added to the residue, and the insoluble substance was filtered off. The filtrate was concentrated, and the obtained yellow solid was recrystallized from ethanol to give

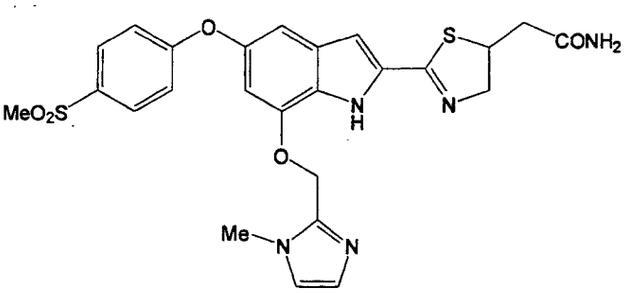
the title compound (170 mg) as yellow crystals. MS 541 (MH^+).

[0594]

Example 11

2-(2-{7-[(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)methoxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetamide

[0595]



[0596]

A mixture of (2-{7-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methoxy]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetic acid (210 mg), 1-[3-(dimethylamino)propyl-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (150 mg), 1-hydroxybenzotriazole ammonium salt (118 mg) and N,N-dimethylformamide was stirred at room temperature for 5 hr. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, water was added to the residue, and the mixture was washed with diisopropyl ether. Sodium chloride was added to the aqueous layer to give a saturated solution, and the mixture was subjected to extraction with ethyl acetate. The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtrated, and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was subjected to silica gel column chromatography (methanol:ethyl acetate=0:100 to 25:75, volume ratio), and the obtained amorphous solid was crystallized from diethyl ether to give the title compound (50 mg, yield 24%) as colorless crystals. melting point 130-131°C. MS 540 (MH^+).

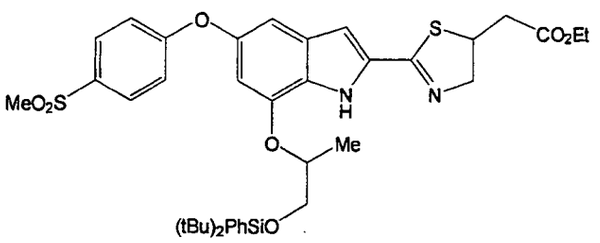
[0597]

Example 12

Ethyl (2-{7-(2-{[di-tert-butyl(phenyl)silyl]oxy}-1-

methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetate

[0598]



[0599]

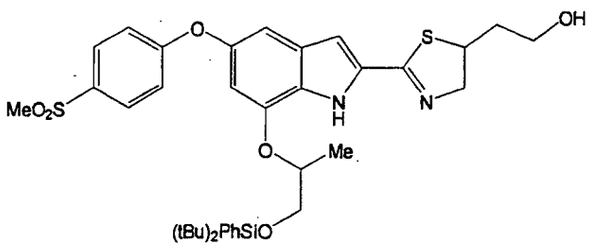
7-(2-{[Di-tert-butyl(phenyl)silyl]oxy}-1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxamide (1.37 g) was dissolved in tetrahydrofuran (40 mL), Lawesson's reagent (1.05 g) was added, and the mixture was stirred at 50°C for 50 min. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and the residue was subjected to silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=1:99 - 40:60, volume ratio) to give a yellow oil (1.3 g). The yellow oil was dissolved in a mixed solvent of tetrahydrofuran (20 mL)-toluene (20 mL), ethyl 2-butynoate (0.6 mL) and tributylphosphine (0.7 mL) were added, and the mixture was stirred at 50°C for 50 min. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and the residue was subjected to silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=5:95 to 40:60, volume ratio) to give the title compound (1.0 g, yield 62%) as a yellow oil. MS 771 (MH^+).

[0600]

Example 13

2-(2-{7-(2-{[Di-tert-butyl(phenyl)silyl]oxy}-1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)ethanol

[0601]



[0602]

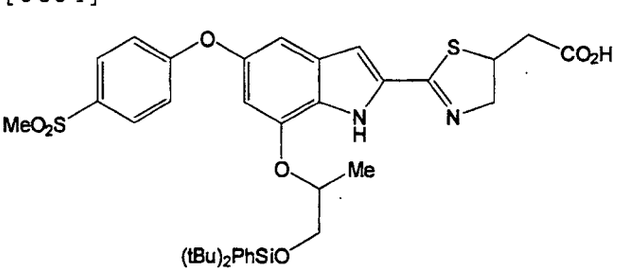
Ethyl (2-{7-(2-{[di-tert-butyl(phenyl)silyl]oxy}-1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetate (500 mg) was dissolved in tetrahydrofuran (20 mL), lithium borohydride (21 mg) was added under ice-cooling, and the mixture was stirred for 1 hr. Lithium borohydride (28 mg) was added again to the reaction solution, and the mixture was further stirred at room temperature for 1 hr, and then at 50°C for 7 hr. 1M Hydrochloric acid was added to the reaction mixture, and the mixture was subjected to extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtrated, and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was subjected to silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=20:80 to 70:30, volume ratio) to give the title compound (123 mg, yield 55%) as a yellow oil. MS 729 (MH^+).

[0603]

Example 14

(2-{7-(2-{[Di-tert-butyl(phenyl)silyl]oxy}-1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetic acid

[0604]



[0605]

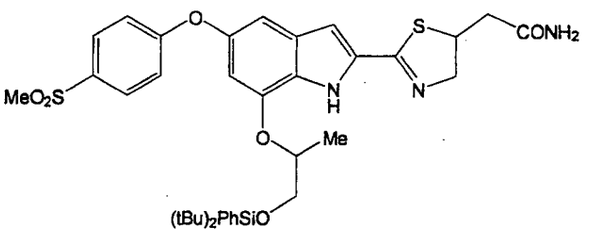
Ethyl (2-{7-(2-{[di-tert-butyl(phenyl)silyl]oxy}-1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetate (480 mg) was dissolved in a mixed solvent of tetrahydrofuran (10 mL)-ethanol (10 mL), 1M aqueous sodium hydroxide solution (7 mL) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. The reaction solution was concentrated under reduced pressure. Water was added to the residue, and the mixture was neutralized with 1M hydrochloric acid. The precipitated solid was collected by filtration to give the title compound (320 mg, yield 70%) as a yellow solid. MS 743 (MH^+).

[0606]

Example 15

2-(2-{7-(2-{[Di-tert-butyl(phenyl)silyl]oxy}-1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetamide

[0607]



[0608]

A mixture of (2-{7-(2-{[di-tert-butyl(phenyl)silyl]oxy}-1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetic acid (320 mg), 1-[3-(dimethylamino)propyl-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (165 mg), 1-hydroxybenzotriazole ammonium salt (131 mg) and N,N-dimethylformamide (8 mL) was stirred at room temperature for 18 hr. Water was added to the reaction solution, and the mixture was subjected to extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtrated, and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was subjected to basic silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=30:70

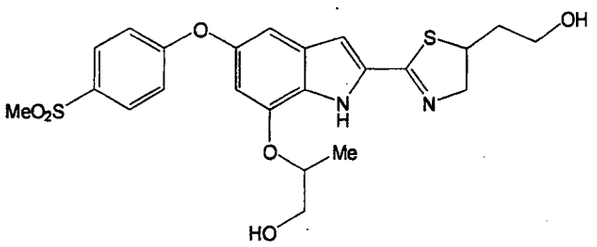
to 100:0, volume ratio) to give the title compound (262 mg, yield 55%) as an orange oil. MS 742 (MH^+).

[0609]

Example 16

2-({2-[5-(2-Hydroxyethyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-yl]-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-7-yl}oxy)propan-1-ol

[0610]



[0611]

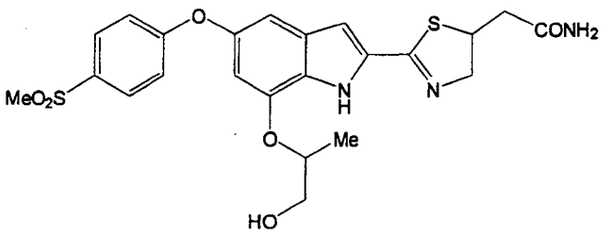
2-(2-{7-(2-{[Di-tert-butyl(phenyl)silyl]oxy}-1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)ethanol (270 mg) was dissolved in tetrahydrofuran (2 mL), tetrabutylammonium fluoride (0.6 mL) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 18 hr. Saturated aqueous ammonium chloride solution was added to the reaction solution, and the mixture was subjected to extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtrated, and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was subjected to silica gel column chromatography (methanol:ethyl acetate:hexane=0:20:80 to 5:95:0, volume ratio) to give the title compound (117 mg, yield 65%) as a white solid. The obtained white solid was recrystallized from ethyl acetate-diethyl ether to give colorless crystals. melting point 165-169°C. MS 491 (MH^+).

[0612]

Example 17

2-(2-{7-(2-Hydroxy-1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetamide

[0613]



[0614]

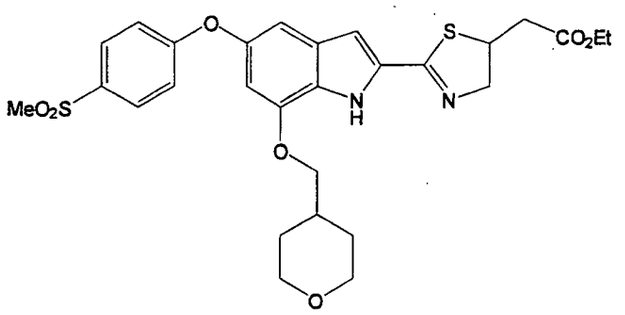
2-(2-{7-(2-{[Di-tert-butyl(phenyl)silyl]oxy}-1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetamide (262 mg) was dissolved in tetrahydrofuran (2 mL), tetrabutylammonium fluoride (0.5 mL) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 15 hr. Saturated aqueous ammonium chloride solution was added to the reaction solution, and the mixture was subjected to extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtrated, and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was subjected to silica gel column chromatography (methanol:ethyl acetate=0:100 to 10:90, volume ratio) to give the title compound (144 mg, yield 81%) as a white solid. The obtained white solid was recrystallized from ethyl acetate-hexane to give colorless crystals. melting point 137-142°C. MS 504 (MH^+).

[0615]

Example 18

Ethyl (2-{5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-7-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethoxy)-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetate

[0616]



[0617]

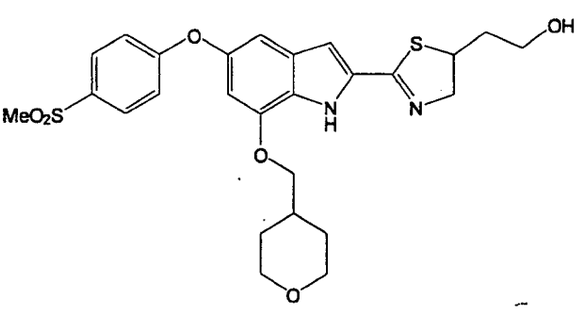
5-[4-(Methylsulfonyl)phenoxy]-7-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethoxy)-1H-indole-2-carboxamide (500 mg) was dissolved in tetrahydrofuran (20 mL), Lawesson's reagent (455 mg) was added, and the mixture was stirred at 50°C for 1 hr. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and the residue was subjected to silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=20:80 to 70:30, volume ratio) to give a yellow oil. The obtained yellow oil was dissolved in a mixed solvent of tetrahydrofuran (10 mL)-toluene (15 mL), ethyl 2-butynoate (0.26 mL) and tributylphosphine (0.30 mL) were added, and the mixture was stirred at 50°C for 2.5 hr. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was subjected to silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=10:90 to 100:0, volume ratio) to give the title compound (310 mg, yield 48%) as an orange oil. MS 573 (MH^+).

[0618]

Example 19

2-(2-{5-[4-(Methylsulfonyl)phenoxy]-7-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethoxy)-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)ethanol

[0619]



[0620]

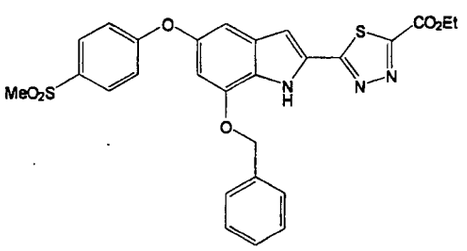
Ethyl (2-{5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-7-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethoxy)-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetate (310 mg) was dissolved in tetrahydrofuran (15 mL), lithium borohydride (24 mg) was added under ice-cooling, and the mixture was stirred at room temperature for 2.5 hr, and then at 50°C for 2.5 hr. Lithium borohydride (24 mg) was added to the reaction mixture, and the mixture was stirred at 50°C for 30 hr. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was subjected to extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtrated, and concentrated under reduced pressure. The crude product was subjected to silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=20:80 to 100:0, volume ratio), and the obtained amorphous solid was washed with diethyl ether to give the title compound (123 mg, yield 55%) as a pale-yellow solid. melting point 104-105°C. MS 531(MH^+).

[0621]

Example 20

Ethyl 5-{7-(benzyloxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-1,3,4-thiadiazole-2-carboxylate

[0622]



[0623]

Ethyl [2-({7-(benzyloxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}carbonyl)hydrazino](oxo)acetate (420 mg) was dissolved in tetrahydrofuran (15 mL), Lawesson's reagent (308 mg) was added, and the mixture was stirred at 50°C for 5 hr. Lawesson's reagent (300 mg) was added again to the reaction solution, and the mixture was further stirred at 50°C for 1 hr. The reaction solution was concentrated under reduced pressure. The residue was subjected to silica gel column chromatography

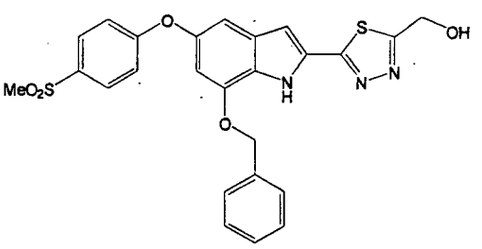
(ethyl acetate:hexane=10:90 - 40:60, volume ratio), and the obtained yellow oil was crystallized from methanol to give the title compound (310 mg, yield 74%) as pale-yellow crystals. The obtained crystals was recrystallized from ethyl acetate-diethyl ether to give pale-yellow crystals. melting point 194-195°C. MS 550 (MH^+).

[0624]

Example 21

(5-{7-(Benzyloxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-1,3,4-thiadiazol-2-yl)methanol

[0625]



[0626]

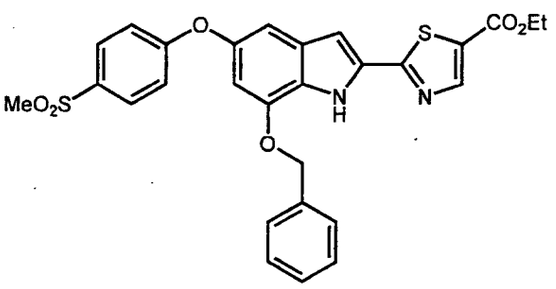
Ethyl 5-{7-(benzyloxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-1,3,4-thiadiazole-2-carboxylate (230 mg) was dissolved in a mixed solvent of tetrahydrofuran (8 mL)-methanol (2 mL), sodium borohydride (32 mg) was added under ice-cooling, and the mixture was stirred for 40 min. Water and 1M hydrochloric acid were added to the reaction mixture, and the mixture was subjected to extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtrated, and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was subjected to silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=10:90 to 90:10, volume ratio) to give the title compound (220 mg, yield 100%) as a pale-yellow solid. The obtained pale-yellow solid was recrystallized from ethyl acetate-diethyl ether to give pale-yellow crystals. melting point 159-160°C. MS 508 (MH^+).

[0627]

Example 22

Ethyl 2-{7-(benzyloxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-1,3-thiazole-5-carboxylate

[0628]



[0629]

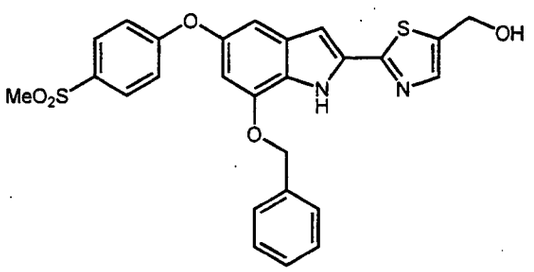
A mixture of 7-(benzyloxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carbothioamide (280 mg), ethyl 2-chloro-3-oxopropanoate potassium salt (234 mg), acetic acid (0.5 mL) and N,N-dimethylacetamide (5 mL) was stirred at 100°C for 4 h. Ethyl 2-chloro-3-oxopropanoate potassium salt (234 mg) and acetic acid (0.5 mL) were added again, and the mixture was stirred at 100°C for 3 h. Furthermore, ethyl 2-chloro-3-oxopropanoate potassium salt (234 mg) and acetic acid (0.5 mL) were added and the mixture was stirred at 100°C for 7 h. Water was added to the mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate/hexane=5/95 to 50/50, volume ratio) to give the title compound (242 mg, crude yield 71%) as a yellow solid. MS 549 (MH^+).

[0630]

Example 23

(2-{7-(Benzyloxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-1,3-thiazol-5-yl)methanol

[0631]



[0632]

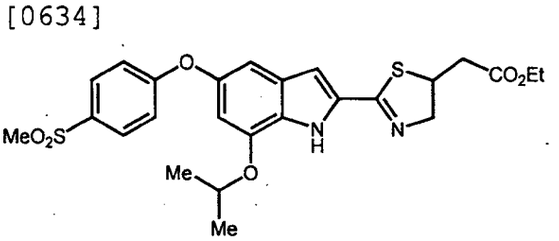
To a solution of ethyl 2-{7-(benzyloxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-1,3-thiazole-5-carboxylate (242 mg) in tetrahydrofuran (25 mL) was added lithium aluminum hydride (50 mg) at 0°C. After the mixture was stirred at 0°C for 30 min, ethanol was added dropwise until hydrogen did not generate. A saturated aqueous ammonium chloride solution was added to the mixture and the resulting yellow suspension was filtered through celite. The filtrate was concentrated and the residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate/hexane=20/80 to 100/0, volume ratio) to give yellow crystals. The crystals were recrystallized from ethanol-ethyl acetate to give yellow crystals. The crystals were purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate/hexane=20/80 to 90/10, volume ratio) to give yellow crystals. The crystals were recrystallized from ethanol-hexane to give the title compound (52 mg, 23%) as yellow crystals. MS 507 (MH^+). mp 125-126°C.

[0633]

Example 24

Ethyl (2-{7-(1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetate

[0634]



[0635]

A mixture of 7-(1-methylethoxy)-5-[4-

(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carbothioamide (857 mg), ethyl 2-butynoate (0.6 mL), tributylphosphine (0.6 mL), tetrahydrofuran (10 mL) and toluene (15 mL) was stirred at 60°C for 1.5 h. The mixture was cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate/hexane=1/99 to 40/60, volume ratio) to give the title compound (381 mg, 41%) as a yellow amorphous solid. MS 517 (MH^+).

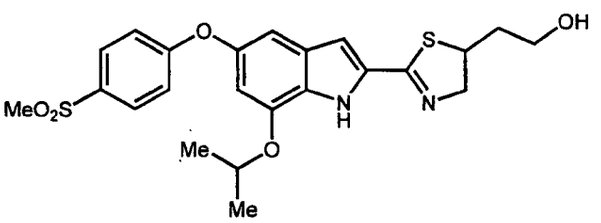
^1H NMR ($CDCl_3$) δ1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.38 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.69-2.76 (2H, m), 3.04 (3H, s), 4.19 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.24-4.49 (3H, m), 4.63 (1H, spt, J = 6.0 Hz), 6.44 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.84 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.91 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.01-7.11 (2H, m), 7.81-7.90 (2H, m), 9.22 (1H, brs).

[0636]

Example 25

2-(2-{7-(1-Methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)ethanol

[0637]



[0638]

Ethyl (2-{7-(1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetate (330 mg) was dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (15 mL) and methanol (3 mL). Lithium borohydride (30 mg) was added to the mixture at room temperature and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. Water was added to the mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by silica

gel column chromatography (ethyl acetate/hexane=10/90 to 80/20, volume ratio) to give the title compound (112 mg, 37%) as a pale yellow amorphous solid. MS 475 (MH^+).

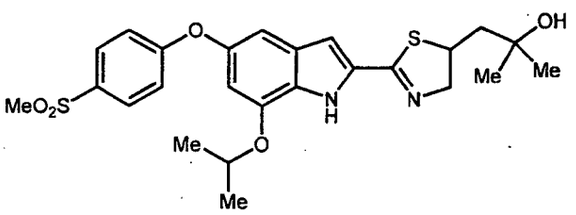
^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.37-1.41 (7H, m), 1.82-2.10 (2H, m), 3.04 (3H, s), 3.74-3.86 (2H, m), 4.13-4.34 (2H, m), 4.36-4.49 (1H, m), 4.59-4.67 (1H, m), 6.44 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.85 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.91 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.02-7.11 (2H, m), 7.81-7.90 (2H, m), 9.23 (1H, brs).

[0639]

Example 26

2-Methyl-1-(2-{7-(1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)propan-2-ol

[0640]



[0641]

To a solution of ethyl (2-{7-(1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetate (490 mg) in tetrahydrofuran (10 mL) was added 1M methylmagnesium bromide tetrahydrofuran solution (7.6 mL) at 0°C. After the mixture was stirred at room temperature for 1.5 h, 1M methylmagnesium bromide tetrahydrofuran solution (3.4 mL) was added to the mixture again at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 2 h. Furthermore, 1M methylmagnesium bromide tetrahydrofuran solution (3.4 mL) was added to the mixture at room temperature and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. The mixture was acidified with 1M hydrochloric acid, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate/hexane=3/97 to 60/40,

volume ratio) to give a yellow oil. The oil was crystallized from ethyl acetate-diethyl ether-hexane to give pale yellow crystals. The crystals were recrystallized from ethyl acetate-diisopropyl ether to give the title compound (50 mg, 10%) as pale yellow crystals. MS 503 (MH^+).

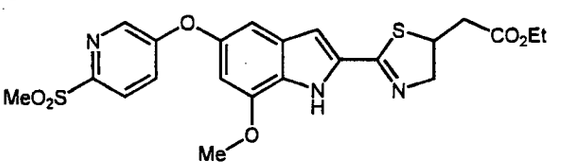
^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.30 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.38 (6H, d, J = 6.1 Hz), 1.93-2.11 (2H, m), 3.04 (3H, s), 4.03-4.14 (1H, m), 4.14-4.28 (1H, m), 4.47-4.71 (2H, m), 6.44 (1H, dd, J = 1.9 Hz), 6.84 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.91 (1H, d, J = 1.9 Hz)7.06 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.85 (2H, d, J = 9.1 Hz), 9.23 (1H, brs).

[0642]

Example 27

Ethyl [2-(7-methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetate

[0643]



[0644]

A mixture of 7-methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carbothioamide (10.7 g), ethyl 2-butynoate (8.2 mL), tributylphosphine (7.0 mL) and tetrahydrofuran (400 mL) was stirred at 60°C for 1 h. The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate/hexane=5/95 to 100/0, volume ratio) to give the title compound (11.06 g, 80%) as an orange amorphous solid. MS 490 (MH^+).

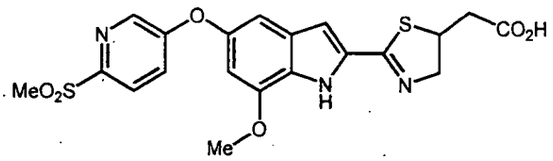
^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.73 (2H, d, J = 6.1 Hz), 3.21 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.19 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.27-4.48 (3H, m), 6.45 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.85 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.96 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 8.7, 3.0 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.45 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.27 (1H, brs).

[0645]

Example 28

[2-(7-Methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetic acid

[0646]



[0647]

Ethyl [2-(7-methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetate (11.06 g) was dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (100 mL) and ethanol (100 mL). To the mixture was added 1M aqueous sodium hydroxide solution (37 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in water and 1M hydrochloric acid (37 mL) was added to the mixture. The resulting yellow suspension was filtered to collect a yellow solid. The solid was dissolved in ethyl acetate-tetrahydrofuran. The solution was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residual solid was washed with diethyl ether to give the title compound (9.65 g, 93%) as a yellow solid. MS 462 (MH^+).

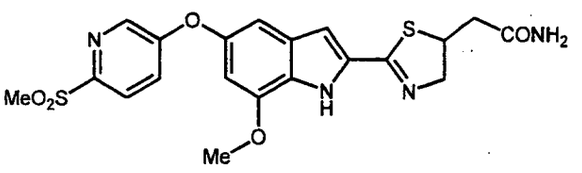
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.54-2.64 (1H, m), 2.71-2.85 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.17-4.30 (2H, m), 4.32-4.48 (1H, m), 6.69 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.86 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.02 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.7, 3.0 Hz), 8.00 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.54 (1H, d, J = 2.6 Hz), 11.88 (1H, s), 12.48 (1H, brs).

[0648]

Example 29

2-[2-(7-Methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetamide

[0649]



[0650]

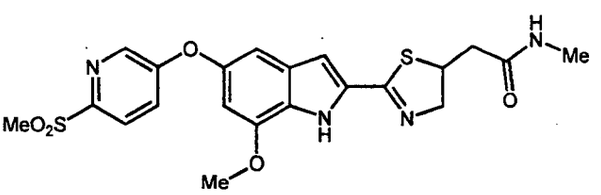
A mixture of [2-(7-methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetic acid (90 mg), N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (75 mg), 1-hydroxybenzotriazole ammonium salt (59 mg) and N,N-dimethylformamide (4 mL) was stirred at room temperature for 12 h. The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in water and the mixture was extracted with ethyl acetate-tetrahydrofuran. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residual oil was crystallized from acetonitrile and the crystals were washed with acetonitrile-diethyl ether. The crystals were recrystallized from ethanol to give the title compound (58 mg, 64%) as off-white crystals. MS 461(MH^+). mp 225-227°C.

[0651]

Example 30

2-[2-(7-Methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]-N-methylacetamide

[0652]



[0653]

A mixture of [2-(7-methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetic acid (800 mg), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (500 mg), 1-hydroxybenzotriazole (350 mg) and N,N-dimethylformamide (15 mL) was stirred at room temperature for 30 min. Then triethylamine (440 mg) and methylamine

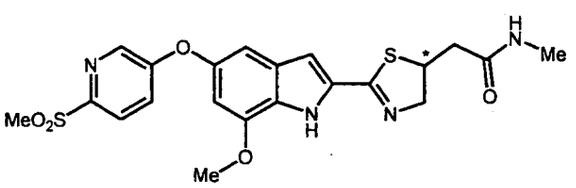
hydrochloride (230 mg) were added to the mixture. The whole was stirred at room temperature for 20 h. Water was added to the mixture and the resultant was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:methanol = 100:0 to 95:5, volume ratio) to give pale yellow crystals. The crystals were washed with ethyl acetate-hexane to give the title compound (540 mg, 67%) as pale yellow crystals. The crystals were recrystallized from acetone-hexane to give colorless prisms. MS 475 (MH^+). mp 201-202°C.

[0654]

Example 31

2-[2-(7-Methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]-N-methylacetamide

[0655]



[0656]

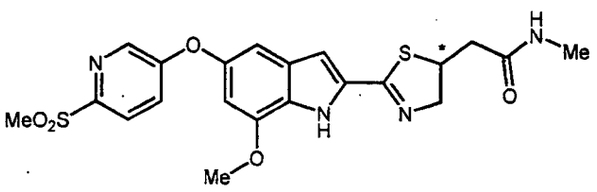
A solution of 2-[2-(7-methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]-N-methylacetamide (425 mg) in methanol (425 mL) was resolved by preparative supercritical fluid chromatography (SFC), using CHIRALPAK AS (2 cm i.d. × 25 cm, Daicel Chemical Industries, Ltd.) and supercritical carbon dioxide/methanol (60/40) as the mobile phase with the flow rate of 50 mL/min at 10 MPa and 35°C. The fractions containing a single enantiomer, eluted at a retention time of 4.8 min, were collected and concentrated to give the title compound (198 mg) as white crystals. Recrystallization from acetone-hexane gave colorless crystals (181 mg). MS 475 (MH^+). mp 196-197°C.

[0657]

Example 32

2-[2-(7-Methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]-N-methylacetamide

[0658]



[0659]

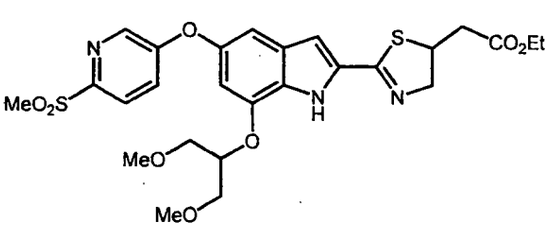
A solution of 2-[2-(7-methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]-N-methylacetamide (425 mg) in methanol (425 mL) was resolved by preparative supercritical fluid chromatography (SFC), using CHIRALPAK AS (2 cm i.d. × 25 cm, Daicel Chemical Industries, Ltd.) and supercritical carbon dioxide/methanol (60/40) as the mobile phase with the flow rate of 50 mL/min at 10 MPa and 35°C. The fractions containing a single enantiomer, eluted at a retention time of 6.0 min, were collected and concentrated to give the title compound (196 mg) as white crystals. Recrystallization from acetone-hexane gave colorless crystals (173 mg). MS 475 (MH^+). mp 195-197°C.

[0660]

Example 33

Ethyl [2-(7-[2-methoxy-1-(methoxymethyl)ethoxy]-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetate

[0661]



[0662]

A mixture of 7-[2-methoxy-1-(methoxymethyl)ethoxy]-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carbothioamide (940 mg), ethyl 2-butynoate (0.6 mL), tributylphosphine (0.5 mL), tetrahydrofuran (15 mL) and toluene (20 mL) was stirred at 60°C for 50 min. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography (methanol/ethyl acetate/hexane=0/5/95 to 5/95/0, volume ratio) to give the title compound (610 mg, 52%) as a yellow amorphous solid. MS 578 (MH^+).

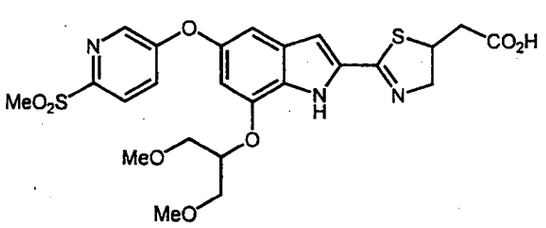
^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.69-2.76 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.45 (3H, s), 3.46 (3H, s), 3.61-3.74 (4H, m), 4.19 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.25-4.53 (4H, m), 6.68 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.85 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.06 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.45 (1H ,d, J = 2.7 Hz), 10.53 (1H, s).

[0663]

Example 34

[2-(7-[2-Methoxy-1-(methoxymethyl)ethoxy]-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetic acid

[0664]



[0665]

Ethyl [2-(7-[2-methoxy-1-(methoxymethyl)ethoxy]-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetate (390 mg) was dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (5 mL) and methanol (5 mL). To the mixture was added 1M aqueous sodium hydroxide solution (2 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in water and 1M hydrochloric acid (2 mL) was added

to the mixture. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to give the title compound (370 mg, 100%) as a pale orange amorphous solid. MS 550 (MH^+).

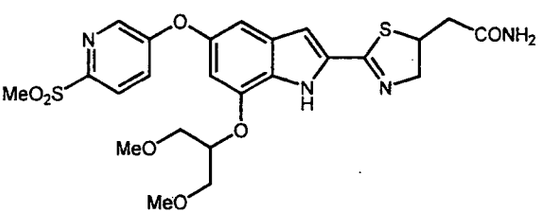
^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.80 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.21 (3H, s), 3.45 (3H, s), 3.46 (3H, s), 3.60-3.78 (4H, m), 4.25-4.56 (4H, m), 6.67 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.85 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.05 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.45 (1H, dd, J = 2.7 Hz), 10 54 (1H, s).

[0666]

Example 35

2-[2-(7-[2-Methoxy-1-(methoxymethyl)ethoxy]-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetamide

[0667]



[0668]

A mixture of [2-(7-[2-methoxy-1-(methoxymethyl)ethoxy]-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetic acid (190 mg), N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (133 mg), 1-hydroxybenzotriazole (93 mg) and N,N-dimethylformamide (5 mL) was stirred at 50°C for 20 min. After cooling to room temperature, 10% aqueous ammonium hydroxide solution (0.5 mL) was added to the mixture and the mixture was stirred at room temperature for 14 h. The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in water and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residual oil was crystallized from ethyl acetate. The resulting crystals were washed with

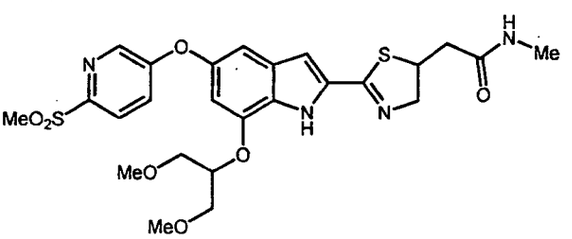
diethyl ether. The crystals were recrystallized from acetonitrile to give the title compound (139 mg, 74%) as colorless crystals. MS 549 (MH^+). mp 172-173°C.

[0669]

Example 36

2-[2-(7-[2-Methoxy-1-(methoxymethyl)ethoxy]-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]-N-methylacetamide

[0670]



[0671]

A mixture of [2-(7-[2-methoxy-1-(methoxymethyl)ethoxy]-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetic acid (180 mg), N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (126 mg), 1-hydroxybenzotriazole (88 mg), methylammonium chloride (44 mg), triethylamine (0.09 mL) and N,N-dimethylformamide (5 mL) was stirred at room temperature for 14 h. The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in water and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (methanol/ethyl acetate/hexane=0/50/50 to 5/95/0, volume ratio) to give a white solid. The solid was recrystallized from acetonitrile-diethyl ether to give the title compound (140 mg, 75%) as colorless crystals. MS 563 (MH^+). mp 149-151°C.

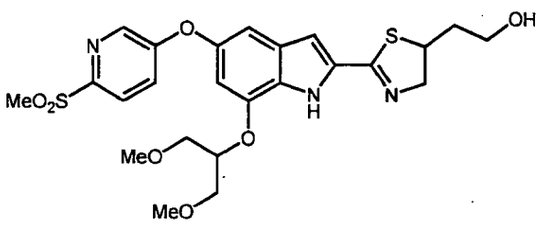
[0672]

Example 37

2-[2-(7-[2-Methoxy-1-(methoxymethyl)ethoxy]-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-

1,3-thiazol-5-yl]ethanol

[0673]



[0674]

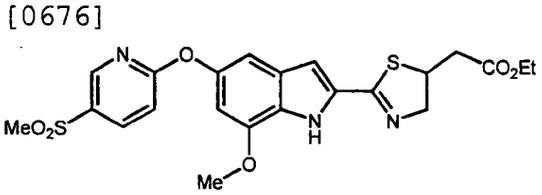
Ethyl [2-(7-[2-methoxy-1-(methoxymethyl)ethoxy]-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetate (220 mg) was dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (2 mL) and methanol (1 mL). Lithium borohydride (41 mg) was added to the mixture at 0°C and the mixture was stirred at room temperature for 6.5 h. Water was added to the mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (methanol/ethyl acetate/hexane=0/40/60 to 15/85/0, volume ratio) to give an orange oil. The oil was crystallized from acetonitrile. The crystals were recrystallized from acetonitrile-diethyl ether to give the title compound (105 mg, 75%) as colorless crystals. MS 536 (MH^+). mp 69-71°C.

[0675]

Example 38

Ethyl [2-(7-methoxy-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetate

[0676]



[0677]

A mixture of 7-methoxy-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indole-2-carbothioamide (2.06 g), ethyl 2-butynoate (0.95 mL), tributylphosphine (1.35 mL), tetrahydrofuran (50

mL) and toluene (100 mL) was stirred at 50°C for 2 h. The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate/hexane=10/90 to 85/15, volume ratio) to give the title compound (1.36 g, 51%) as a pale yellow amorphous solid. MS 490 (MH^+).

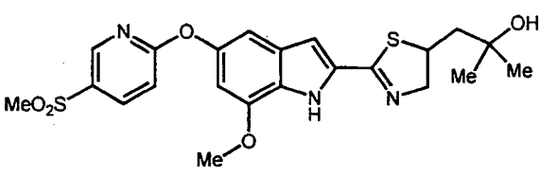
^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.69-2.76 (2H, m), 3.09 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.19 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.24-4.47 (3H, m), 6.50 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.86 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.99-7.06 (2H, m), 8.15 (1H, dd, J = 8.7, 2.6 Hz), 8.74 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.24 (1H, s).

[0678]

Example 39

1-[2-(7-Methoxy-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]-2-methylpropan-2-ol

[0679]



[0680]

To a solution of ethyl [2-(7-methoxy-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetate (600 mg) in tetrahydrofuran (20 mL) was added 1M methylmagnesium bromide tetrahydrofuran solution (5 mL) at 0°C, and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. Furthermore, 1M methylmagnesium bromide tetrahydrofuran solution (5 mL) was added to the mixture at room temperature, and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. The mixture was acidified with 1M hydrochloric acid, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate/hexane=50/50 to 85/15, volume ratio), followed

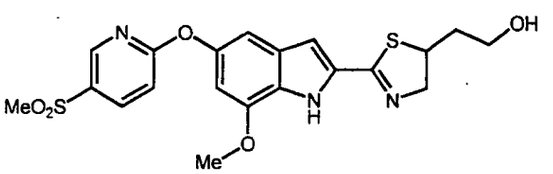
by basic silica gel column chromatography (ethyl acetate/hexane=50/50 to 100/0, volume ratio) to give the title compound (1.36 g, 51%) as a pale yellow amorphous solid. The amorphous solid was crystallized from ethyl acetate-diethyl ether. The crystals were recrystallized from ethyl acetate-diethyl ether. MS 490 (MH^+). mp 171-173°C.

[0681]

Example 40

2-[2-(7-Methoxy-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]ethanol

[0682]



[0683]

Ethyl [2-(7-methoxy-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetate (270 mg) was dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (3 mL) and methanol (1.5 mL). Lithium borohydride (62 mg) was added to the mixture at 0°C and the mixture was stirred at room temperature for 4 h. Water was added to the mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate/hexane=20/80 to 100/0, volume ratio), followed by basic silica gel column chromatography (methanol/ethyl acetate/hexane=0/20/80 to 10/90/0) to give the title compound (110 mg, 43%) as a white amorphous solid. MS 448 (MH^+).

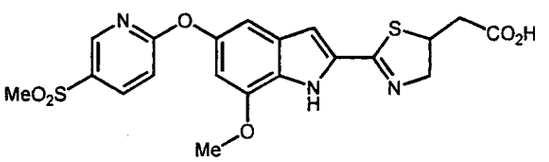
^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.40 (1H, t, J = 4.9 Hz), 1.82-2.03 (2H, m), 3.09 (3H, s), 3.73-3.85 (2H, m), 3.93 (3H, s), 4.09-4.32 (2H, m), 4.36-4.49 (1H, m), 6.50 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.87 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.98-7.05 (2H, m), 8.15 (1H, dd, J = 8.9, 2.5 Hz), 8.74 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.24 (1H, brs).

[0684]

Example 41

[2-(7-Methoxy-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-th-iazol-5-yl]acetic acid

[0685]



[0686]

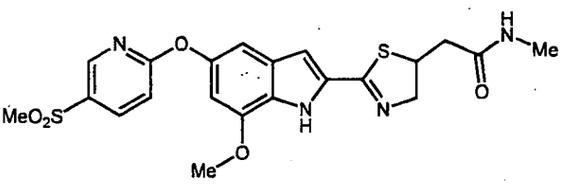
Ethyl [2-(7-methoxy-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetate (500 mg) was dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (5 mL) and ethanol (5 mL). To the mixture was added 1M aqueous sodium hydroxide solution (3 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 50 min. The mixture was cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in water and the mixture was washed with diethyl ether. The aqueous layer was acidified with 1M hydrochloric acid (3 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residual solid was washed with diethyl ether to give the title compound (450 mg, 96%) as a pale yellow solid. MS 462 (MH^+). ^1H NMR (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).

[0687]

Example 42

2-[2-(7-Methoxy-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]-N-methylacetamide

[0688]



[0689]

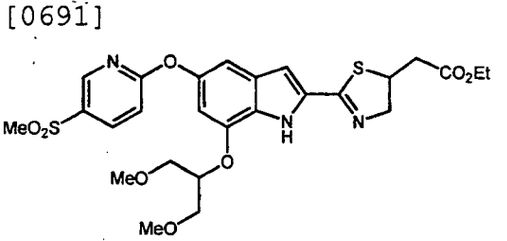
A mixture of [2-(7-methoxy-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetic acid (280 mg), N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (233 mg), 1-hydroxybenzotriazole (164 mg), methylammonium chloride (82 mg), triethylamine (0.2 mL) and N,N-dimethylformamide (12 mL) was stirred at room temperature for 5 h. The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in water and the mixture was extracted with ethyl acetate-tetrahydrofuran. The organic layer was washed successively with 1M hydrochloric acid, water, saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (methanol/ethyl acetate/hexane=0/75/25 to 10/90/0, volume ratio) to give a pale yellow amorphous solid. The amorphous solid was crystallized from ethyl acetate-diethyl ether to give white crystals. The crystals were washed with methanol-acetone to give the title compound (178 mg, 62%) as colorless crystals. MS 475 (MH^+). mp 207-209°C.

[0690]

Example 43

Ethyl [2-(7-[2-methoxy-1-(methoxymethyl)ethoxy]-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetate

[0691]



[0692]

A mixture of 7-[2-methoxy-1-(methoxymethyl)ethoxy]-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indole-2-carbothioamide (1.69 g), ethyl 2-butynoate (0.84 mL), tributylphosphine (0.9 mL), tetrahydrofuran (20 mL) and toluene (30 mL) was stirred at 50°C for 13 h. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography (methanol/ethyl acetate/hexane=0/20/80 to 5/95/0, volume ratio), followed by basic silica gel column chromatography (ethyl acetate/hexane=20/80 to 90/10, volume ratio) to give the title compound (1.14 g, 55%) as a brownish amorphous solid. MS 578 (MH^+).

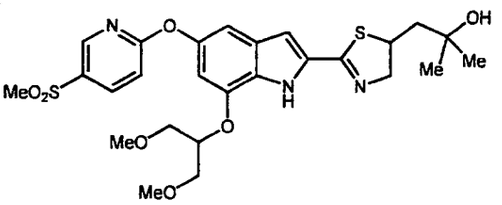
^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.69-2.76 (2H, m), 3.09 (3H, s), 3.45 (3H, s), 3.46 (3H, s), 3.64-3.74 (4H, m), 4.19 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.25-4.54 (4H, m), 6.71 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.86 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.12 (1H, d, J = 1.9Hz), 8.14 (1H, dd, J = 8.9, 2.5 Hz), 8.73 (1H, d, J = 2.6 Hz), 10 47 (1H, s).

[0693]

Example 44

1-[2-(7-[2-Methoxy-1-(methoxymethyl)ethoxy]-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]-2-methylpropan-2-ol

[0694]



[0695]

To a solution of ethyl [2-(7-[2-methoxy-1-(methoxymethyl)ethoxy]-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetate (600 mg) in tetrahydrofuran (15 mL) was added 1M methylmagnesium bromide tetrahydrofuran solution (4 mL) at 0°C, and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. Furthermore, 1M methylmagnesium bromide tetrahydrofuran

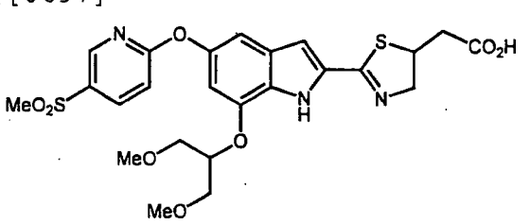
solution (4 mL) was added to the mixture at room temperature and the mixture was stirred for 1 h. The mixture was acidified with 1M hydrochloric acid, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (methanol/ethyl acetate/hexane=0/50/50 to 15/85/0, volume ratio), followed by basic silica gel column chromatography (ethyl acetate/hexane=40/60 to 0/100, volume ratio) to give the title compound (200 mg, 34%) as a white amorphous solid.
MS 564 (MH^+).
^1H NMR ($CDCl_3$) 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).

[0696]

Example 45

[2-(7-[2-Methoxy-1-(methoxymethyl)ethoxy]-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetic acid

[0697]



[0698]

Ethyl [2-(7-[2-methoxy-1-(methoxymethyl)ethoxy]-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetate (540 mg) was dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (10 mL) and ethanol (10 mL). To the mixture was added 1M aqueous sodium hydroxide solution (3 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 50 min. The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue

was dissolved in water and the mixture was acidified with 1M hydrochloric acid. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to give the title compound (500 mg, 98%) as a brownish amorphous solid. MS 550 (MH^+).

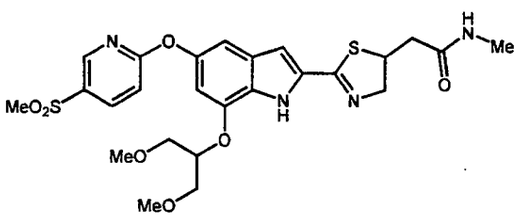
^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.78 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.09 (3H, s), 3.45 (3H, s), 3.46 (3H, s), 3.63-3.78 (4H, m), 4.22-4.59 (4H, m), 6.70 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.86 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.02 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.11 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.14 (1H, dd, J = 8.9, 2.5 Hz), 8.73 (1H, d, J = 1.9 Hz), 10.47 (1H, s).

[0699]

Example 46

2-[2-(7-[2-Methoxy-1-(methoxymethyl)ethoxy]-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]-N-methylacetamide

[0700]



[0701]

A mixture of [2-(7-[2-methoxy-1-(methoxymethyl)ethoxy]-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetic acid (280 mg), N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (195 mg), 1-hydroxybenzotriazole (138 mg), methylammonium chloride (69 mg), triethylamine (0.14 mL) and N,N-dimethylformamide (15 mL) was stirred at room temperature for 2.5 h. The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in water and the mixture was extracted with ethyl acetate-tetrahydrofuran. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by basic silica gel column

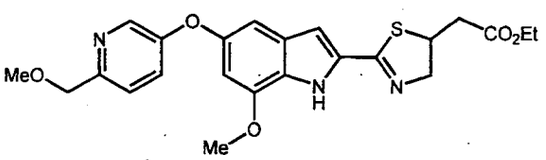
chromatography (methanol/ethyl acetate=0/100 to 5/95, volume ratio) to give a pale yellow amorphous solid. The amorphous solid was crystallized from acetonitrile-diethyl ether to give white crystals. The crystals were recrystallized from ethyl acetate-diethyl ether to give the title compound (174 mg, 61%) as colorless crystals. MS 563 (MH^+). mp 123-125°C.

[0702]

Example 47

Ethyl [2-(7-methoxy-5-{[6-(methoxymethyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetate

[0703]



[0704]

A mixture of 7-methoxy-5-{[6-(methoxymethyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carbothioamide (2.04 g), ethyl 2-butynoate (1.8 mL), tributylphosphine (1.5 mL), tetrahydrofuran (25 mL) and toluene (30 mL) was stirred at 50°C for 1 h. The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate/hexane=10/90 to 70/30, volume ratio) to give the title compound (1.36 g, 52%) as a yellow amorphous solid. MS 578 (MH^+).

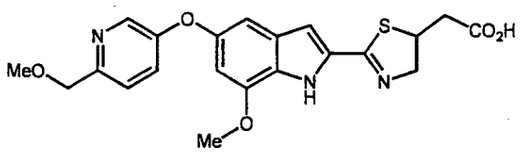
^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.72 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.47 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.19 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.23-4.46 (3H, m), 4.55 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.80 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.85 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.22-7.29 (1H, m), 7.31-7.37 (1H, m), 8.36 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.20 (1H, brs).

[0705]

Example 48

[2-(7-Methoxy-5-{[6-(methoxymethyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetic acid

[0706]



[0707]

Ethyl [2-(7-methoxy-5-{[6-(methoxymethyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetate (1.36 g) was dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (15 mL) and ethanol (15 mL). To the mixture was added 1M aqueous sodium hydroxide solution (5 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in water and the mixture was neutralized with 1M hydrochloric acid. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to give the title compound (1.30 g, 100%) as a yellow amorphous solid. MS 428 (MH^+).

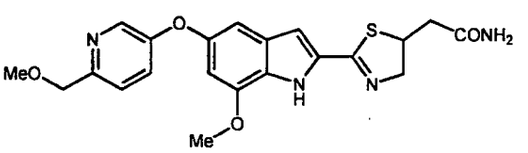
^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.78 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.48 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.25-4.47 (3H, m), 4.56 (2H, m), 6.48 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.83 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.85 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.24-7.39 (2H, m), 8.33 (1H, d, J = 2.6 Hz), 9.51 (1H, s).

[0708]

Example 49

2-[2-(7-Methoxy-5-{[6-(methoxymethyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetamide

[0709]



[0710]

A mixture of [2-(7-methoxy-5-{[6-(methoxymethyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetic acid (160 mg), N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (144 mg), 1-hydroxybenzotriazole monohydrate (115 mg), 25% aqueous ammonium hydroxide solution (1 mL) and N,N-dimethylformamide (8 mL) was stirred at room temperature

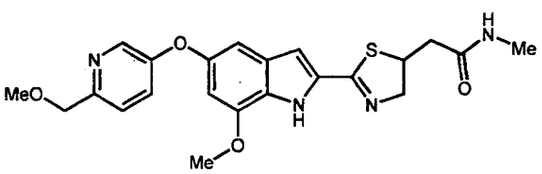
for 3.5 h. The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in water and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (methanol/ethyl acetate=0/100 to 8/92, volume ratio) to give a white amorphous solid. The amorphous solid was crystallized from ethyl acetate-diethyl ether to give white crystals. The crystals were recrystallized from ethyl acetate-hexane to give the title compound (68 mg, 43%) as colorless crystals. MS 427 (MH^+). mp 135-136°C.

[0711]

Example 50

2-[2-(7-Methoxy-5-{[6-(methoxymethyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]-N-methylacetamide

[0712]



[0713]

A mixture of [2-(7-methoxy-5-{[6-(methoxymethyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetic acid (300 mg), N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (270 mg), 1-hydroxybenzotriazole monohydrate (216 mg), methylammonium chloride (95 mg), triethylamine (0.2 mL) and N,N-dimethylformamide (13 mL) was stirred at room temperature for 2 h. The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in water and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (methanol/ethyl acetate=0/100 to 5/95, volume ratio), followed by silica gel column chromatography (methanol/ethyl acetate=0/100 to 8/92, volume

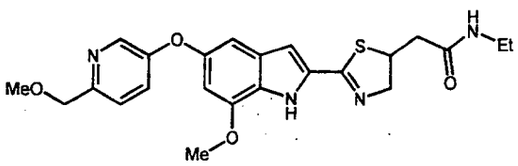
ratio) to give a yellow oil. The oil was crystallized from acetonitrile-diethyl ether to give white crystals. The crystals were recrystallized from acetonitrile-diethyl ether to give the title compound (204 mg, 66%) as colorless crystals. MS 441 (MH^+). mp 102-104°C.

[0714]

Example 51

N-Ethyl-2-[2-(7-methoxy-5-{[6-(methoxymethyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetamide

[0715]



[0716]

A mixture of [2-(7-methoxy-5-{[6-(methoxymethyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetic acid (300 mg), N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (268 mg), 1-hydroxybenzotriazole monohydrate (214 mg), 2M ethylamine tetrahydrofuran solution (0.7 mL) and N,N-dimethylformamide (10 mL) was stirred at room temperature for 16 h. The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in water and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (methanol/ethyl acetate/hexane=0/70/30 to 8/92/0, volume ratio) to give a pale yellow amorphous solid. The amorphous solid was crystallized from acetonitrile to give white crystals. The crystals were recrystallized from acetonitrile to give the title compound (222 mg, 70%) as colorless crystals. MS 455 (MH^+). mp 130-132°C.

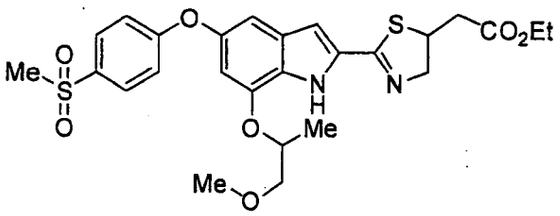
[0717]

Example 52

Ethyl (2-{7-(2-methoxy-1-methylethoxy)-5-[4-

(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetate

[0718]



[0719]

To a solution of 7-(2-methoxy-1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxamide (874 mg) in tetrahydrofuran (20 mL) was added Lawesson's reagent (845 mg) at room temperature. The mixture was stirred at 50°C for 45 min, and then cooled to room temperature. The mixture was concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane = 50:50 to 100:0, volume ratio) to give a yellow amorphous solid. To a solution of the solid in tetrahydrofuran (20 mL) were added ethyl 2-butynoate (0.507 mL) and tributylphosphine (0.652 mL). The whole was stirred at 50°C for 45 min. The mixture was cooled to room temperature and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane = 50:50 to 100:0) to give the title compound (531 mg, 46%) as a brown amorphous solid. MS 547 (MH^+).

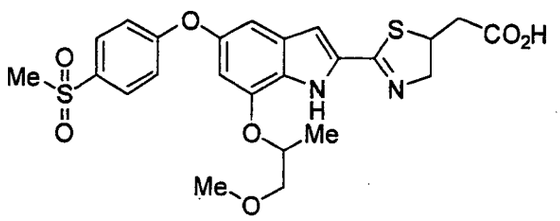
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.13-1.23 (6H, m), 2.59-2.75 (1H, m), 2.81-2.93 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.45-3.53 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 4.04-4.16 (2H, m), 4.20-4.47 (3H, m), 4.58-4.74 (1H, m), 6.69 (1H, d, J = 1.89 Hz), 6.84 (1H, d, J = 1.89 Hz), 6.96 (1H, d, J = 1.89 Hz), 7.06-7.14 (2H, m), 7.79-7.92 (2H, m), 11.66 (1H, s).

[0720]

Example 53

(2-{7-(2-Methoxy-1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetic acid

[0721]



[0722]

To a mixture of ethyl (2-{7-(2-methoxy-1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetate (134 mg), tetrahydrofuran (1 mL) and ethanol (1 mL) was added 1M aqueous sodium hydroxide solution (0.51 mL). The whole was stirred at room temperature for 2 h, and then concentrated in vacuo. The residue was acidified by 1M hydrochloric acid, and then extracted with ethyl acetate-tetrahydrofuran. The organic layer was washed successively with water and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo to give the title compound (57 mg, 43%) as a yellow amorphous solid. MS 519 (MH^+).

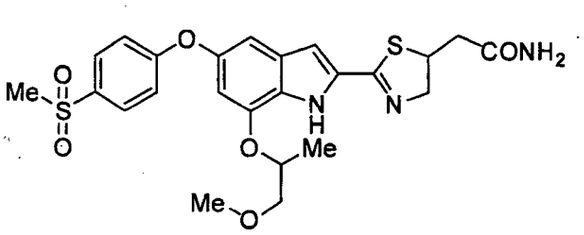
^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.25 (3H, d, J = 6.06 Hz), 2.52-2.63 (1H, m), 2.66-2.83 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.44-3.54 (1H, m), 3.57-3.66 (1H, m), 4.14-4.34 (2H, m), 4.34-4.50 (1H, m), 4.62-4.74 (1H, m), 6.68 (1H, d, J = 1.89 Hz), 6.83 (1H, d, J = 1.89 Hz), 6.96 (1H, d, J = 1.89 Hz), 7.04-7.18 (2H, m), 7.78-7.94 (2H, m), 11.63 (1H, s).

[0723]

Example 54

2-(2-{7-(2-Methoxy-1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetamide

[0724]



[0725]

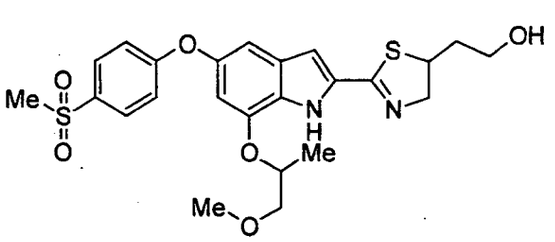
To a solution of (2-{7-(2-methoxy-1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetic acid (48 mg) in N,N-dimethylformamide (2 mL) were added 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (35 mg) and 1-hydroxybenzotriazole ammonium salt (28 mg) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature over night. The mixture was concentrated in vacuo. Ethyl acetate was added to the residue and the resultant was washed with water, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:methanol = 100:0 to 90:10, volume ratio) to give the title compound. The compound was triturated and washed with diethyl ether-ethyl acetate-hexane to give the title compound (11 mg, 23%) as a white powder. mp 107-112°C. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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).

[0726]

Example 55

2-(2-{7-(2-Methoxy-1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)ethanol

[0727]



[0728]

To a solution of ethyl (2-{7-(2-methoxy-1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetate (277 mg) in tetrahydrofuran (5 mL) was

added lithium borohydride (55 mg) at 0°C. After stirring at 0°C for 1.5 h, lithium borohydride (22 mg) was added to the mixture. The whole was stirred at 0°C for 2 h, at room temperature for 2.5 h, and then at 50°C overnight. Water was added to the mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:methanol = 100:0 to 95:5, volume ratio) to give the title compound (37 mg, 15%) as a white amorphous solid. MS 505 (MH^+).

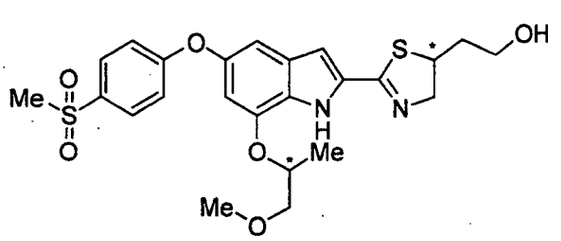
^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.25 (3H, d, J = 6.40 Hz), 1.60-1.78 (1H, m), 1.79-1.94 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.43-3.54 (3H, m), 3.55-3.66 (1H, m), 4.07-4.27(2H, m), 4.35-4.47 (1H, m), 4.60-4.74 (2H, m), 6.68 (1H, d, J = 2.07 Hz), 6.84 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.97 (1H, d, J = 1.88 Hz), 7.07-7.14 (2H, m), 7.82-7.91 (2H, m), 11.63 (1H, s).

[0729]

Example 56

2-(2-{7-(2-Methoxy-1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1*H*-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)ethanol

[0730]



[0731]

A solution of 2-(2-{7-(2-methoxy-1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)ethanol (40 mg) in ethanol (10 mL) was resolved by preparative high performance liquid chromatography (HPLC), using CHIRALPAK AD (50 mm i.d. × 50 mm L, Daicel Chemical Industries, Ltd.) and ethanol (100%) as the mobile phase with the flow rate of 60 mL/min at 30°C. The fractions containing a

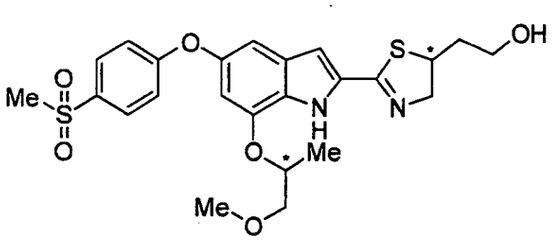
single enantiomer, eluted at a retention time of 29 min, were collected and concentrated to give the title compound (10 mg) as a white powder. The compound was dissolved in methanol and the solution was filtered. The filtrate was concentrated to give the title compound (10.7 mg) as a colorless amorphous solid. MS505 (MH^+).

[0732]

Example 57

2-(2-{7-(2-Methoxy-1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)ethanol

[0733]



[0734]

A solution of 2-(2-{7-(2-methoxy-1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)ethanol (40 mg) in ethanol (10 mL) was resolved by preparative high performance liquid chromatography (HPLC), using CHIRALPAK AD (50 mm i.d. × 50 mm L, Daicel Chemical Industries, Ltd.) and ethanol (100%) as the mobile phase with the flow rate of 60 mL/min at 30°C. The fractions containing a single enantiomer, eluted at a retention time of 35 min, were collected and concentrated to give the title compound (11 mg) as a white powder. The compound was dissolved in methanol and the solution was filtered. The filtrate was concentrated to give the title compound (10.7 mg) as a colorless amorphous solid. MS505 (MH^+).

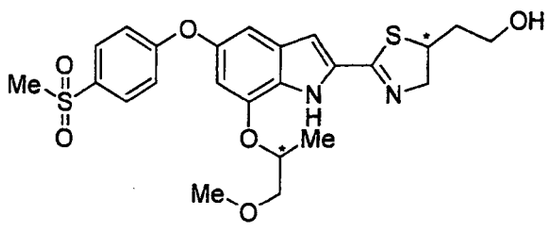
[0735]

Example 58

2-(2-{7-(2-Methoxy-1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-

thiazol-5-yl)ethanol

[0736]



[0737]

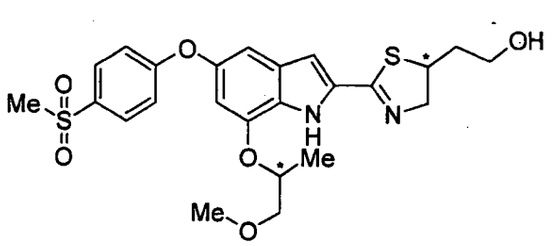
A solution of 2-(2-{7-(2-methoxy-1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)ethanol (40 mg) in ethanol (10 mL) was resolved by preparative high performance liquid chromatography (HPLC), using CHIRALPAK AD (50 mm i.d. × 50 mm L, Daicel Chemical Industries, Ltd.) and ethanol (100%) as the mobile phase with the flow rate of 60 mL/min at 30°C. The fractions containing a single enantiomer, eluted at a retention time of 41 min, were collected and concentrated to give the title compound (10 mg) as a white powder. The compound was dissolved in methanol and the solution was filtered. The filtrate was concentrated to give the title compound (10.6 mg) as a colorless amorphous solid. MS505 (MH^+).

[0738]

Example 59

2-(2-{7-(2-Methoxy-1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)ethanol

[0739]



[0740]

A solution of 2-(2-{7-(2-methoxy-1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-

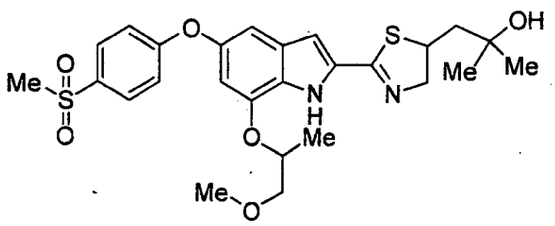
thiazol-5-yl)ethanol (40 mg) in ethanol (10 mL) was resolved by preparative high performance liquid chromatography (HPLC), using CHIRALPAK AD (50 mm i.d. × 50 mm L, Daicel Chemical Industries, Ltd.) and ethanol (100%) as the mobile phase with the flow rate of 60 mL/min at 30°C. The fractions containing a practically pure single enantiomer, eluted at a retention time of 52 min, were collected and concentrated to give the title compound (12 mg) as a white powder. The compound was dissolved in methanol and the mixture was filtered. The filtrate was concentrated to give the title compound (11.5 mg) as a colorless amorphous solid. MS505 (MH^+).

[0741]

Example 60

1-(2-{7-(2-Methoxy-1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)-2-methylpropan-2-ol

[0742]



[0743]

To a solution of ethyl (2-{7-(2-methoxy-1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetate (490 mg) in tetrahydrofuran (20 mL) was added methylmagnesium bromide (1M in tetrahydrofuran, 5.4 mL) at 0°C. After stirring at room temperature for 1 h, methylmagnesium bromide (1M in tetrahydrofuran, 5.4 mL) was added to the mixture. Then the whole was stirred at room temperature for 1 h. Methylmagnesium bromide (1M in tetrahydrofuran, 5.4 mL) was added to the mixture again and the whole was stirred at room temperature for further 1 h. Water and 1M hydrochloric acid were added to the mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic

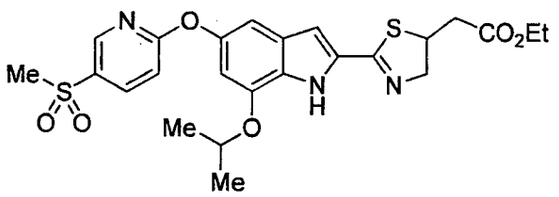
layer was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane:ethyl acetate = 1:1 to 1:9, volume ratio) to give a pale yellow oil. The oil was crystallized from ethyl acetate-diethyl ether to give the title compound (40 mg, 8%) as colorless crystals. The crystals were recrystallized from ethyl acetate-diethyl ether to give colorless prisms. MS 533 (MH^+). mp 112-113°C.

[0744]

Example 61

Ethyl {2-[7-(1-methylethoxy)-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl}acetate

[0745]



[0746]

A mixture of 7-(1-methylethoxy)-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxamide (2.0 g), Lawesson's reagent (2.27 g) and tetrahydrofuran (70 mL) was stirred at 65°C for 1 h. The mixture was concentrated in vacuo. Toluene and diisopropyl ether were added to the residue to give crystals. The crystals were collected by filtration and washed with toluene-diisopropyl ether to give yellow crystals. A mixture of the crystals, ethyl 2-butynoate (1.44 g), tributylphosphine (1.03 g) and tetrahydrofuran (100 mL) was stirred at 70°C for 2 h, and then concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane = 1:4 to 2:1, volume ratio) to give the title compound (1.18 g, 45%) as a yellow amorphous solid. MS 518 (MH^+).

^1H NMR ($CDCl_3$) 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

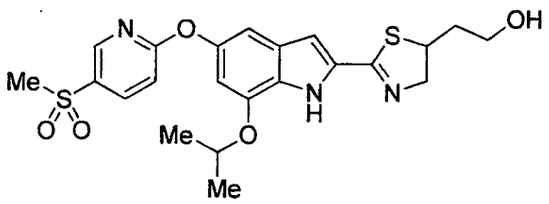
(1H, d, J = 2.27 Hz), 6.97 (1H, d, J = 1.51 Hz), 7.01 (1H, d, J = 9.47 Hz), 8.14 (1H, dd, J = 8.71, 2.65 Hz), 8.73 (1H, d, J = 1.89 Hz), 9.25 (1H, brs).

[0747]

Example 62

2-{2-[7-(1-Methylethoxy)-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl}ethanol

[0748]



[0749]

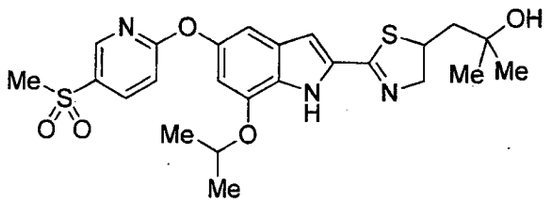
To a mixture of ethyl {2-[7-(1-methylethoxy)-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl}acetate (500 mg), tetrahydrofuran (20 mL) and methanol (5 mL) was added lithium borohydride (110 mg) at 0°C. The whole was stirred at room temperature for 2h. Water was added to the mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane = 1:2 to 9:1, volume ratio) to give a pale yellow amorphous solid. The solid was crystallized from ethyl acetate-diethyl ether to give the title compound (210 mg, 46%) as pale yellow crystals. The crystals were recrystallized from ethyl acetate-diethyl ether to give pale yellow prisms. MS 476 (MH^+). mp 172-173°C.

[0750]

Example 63

2-Methyl-1-{2-[7-(1-methylethoxy)-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl}propan-2-ol

[0751]



[0752]

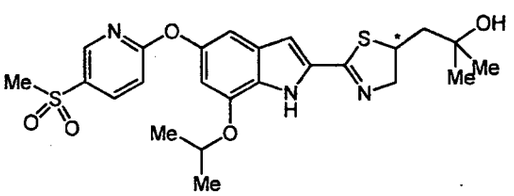
To a solution of ethyl {2-[7-(1-methylethoxy)-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl}acetate (680 mg) in tetrahydrofuran (30 mL) was added methylmagnesium bromide (1M in tetrahydrofuran, 5.2 mL) at room temperature. After stirring at room temperature for 2h, saturated aqueous solution of ammonium chloride was added to the mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane:ethyl acetate = 2:1 to 1:9, volume ratio) to give a yellow amorphous solid. The solid was crystallized from ethyl acetate-diethyl ether to give the title compound (95 mg, 15%) as pale yellow crystals. The crystals were recrystallized from ethyl acetate-diethyl ether to give pale yellow prisms. MS 504 (MH^+). mp 151-153°C.

[0753]

Example 64

2-Methyl-1-{2-[7-(1-methylethoxy)-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl}propan-2-ol

[0754]



[0755]

A solution of 2-methyl-1-{2-[7-(1-methylethoxy)-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl}propan-2-ol (150 mg) in methanol (7.5 mL) was resolved by preparative supercritical fluid chromatography

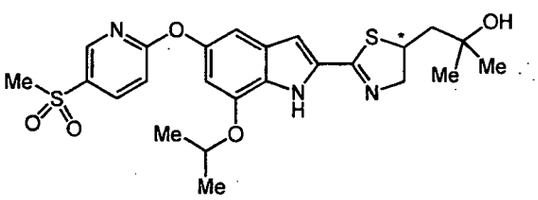
(SFC), using CHIRALPAK IA (2 cm i.d. × 25 cm, Daicel Chemical Industries, Ltd.) and supercritical carbon dioxide/ethanol/acetonitrile (620/304/76) as the mobile phase with the flow rate of 50 mL/min at 10 MPa and 35°C. The fractions containing a single enantiomer, eluted at a retention time of 5.0 min, were collected and concentrated to give the title compound (54 mg) as white crystals. Recrystallization from acetonitrile gave colorless crystals (45 mg). MS 504 (MH^+). mp 145-146°C.

[0756]

Example 65

2-Methyl-1-{2-[7-(1-methylethoxy)-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl}propan-2-ol

[0757]



[0758]

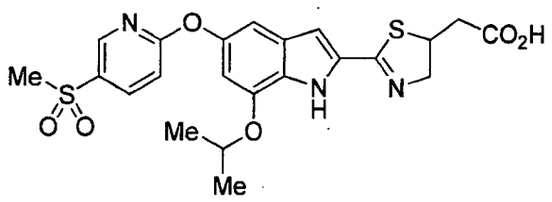
A solution of 2-methyl-1-{2-[7-(1-methylethoxy)-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl}propan-2-ol (150 mg) in methanol (7.5 mL) was resolved by preparative supercritical fluid chromatography (SFC), using CHIRALPAK IA (2 cm i.d. × 25 cm, Daicel Chemical Industries, Ltd.) and supercritical carbon dioxide/ethanol/acetonitrile (620/304/76) as the mobile phase with the flow rate of 50 mL/min at 10 MPa and 35°C. The fractions containing a single enantiomer, eluted at a retention time of 5.8 min, were collected and concentrated to give the title compound (60 mg) as white crystals. Recrystallization from acetonitrile gave colorless crystals (50 mg). MS 504 (MH^+). mp 145-146°C.

[0759]

Example 66

{2-[7-(1-Methylethoxy)-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl}acetic acid

[0760]



[0761]

A mixture of ethyl {2-[7-(1-methylethoxy)-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl}acetate (980 mg), tetrahydrofuran (10 mL), ethanol (10 mL) and 1M aqueous sodium hydroxide solution (10 mL) was stirred at 50°C for 3 h. Water and 1M hydrochloric acid (10 mL) were added to the mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residual crystals were washed with ethyl acetate and hexane to give the title compound (830 mg, 89%) as brown crystals. MS 490 (MH^+).

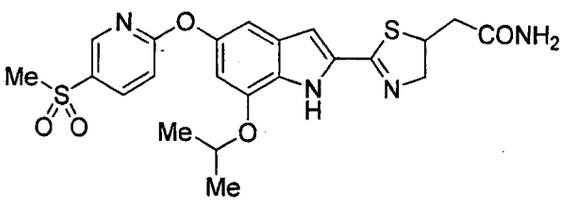
^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.32 (6H, d, J = 6.06 Hz), 2.53-2.66 (1 H, m), 2.75-2.86 (1H, m), 3.27 (3H, s), 4.19-4.33 (2H, m), 4.34-4.50 (1H, m), 4.68 (1H, dt, J = 11.83, 6.01 Hz), 6.65 (1H, d, J = 1.89 Hz), 6.83 (1H, d, J = 1.89 Hz), 6.97 (1H, d, J = 1.89 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.71 Hz), 8.27 (1H, dd, J = 8.71, 2.65 Hz), 8.64 (1H, d, J = 2.27 Hz), 11.63 (1H, d, J = 1.51 Hz), 12.49 (1H, brs).

[0762]

Example 67

2-{2-[7-(1-Methylethoxy)-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl}acetamide

[0763]



[0764]

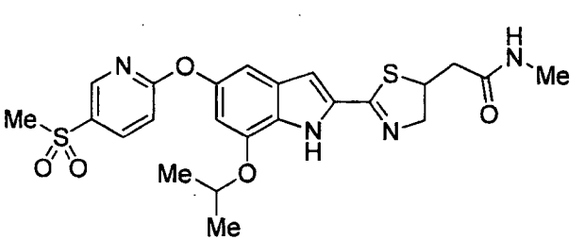
A mixture of {2-[7-(1-methylethoxy)-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl}acetic acid (230 mg), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (140 mg), 1-hydroxybenzotriazole (100 mg) and N,N-dimethylformamide (5 mL) was stirred at 50°C for 30 min, and then cooled to 0°C. To the mixture was added aqueous ammonium hydroxide solution (10%, 1 mL). The whole was stirred at room temperature for 15 h. Water was added to the residue and the resultant was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:methanol = 100:0 to 90:10, volume ratio) to give pale yellow crystals. The crystals were recrystallized from acetone-hexane to give the title compound (90 mg, 39%) as pale yellow prisms. MS 489 (MH^+). mp 212-213°C.

[0765]

Example 68

N-Methyl-2-{2-[7-(1-methylethoxy)-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl}acetamide

[0766]



[0767]

A mixture of {2-[7-(1-methylethoxy)-5-{[5-

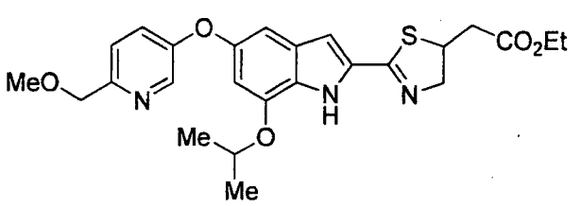
(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl}acetic acid (200 mg), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (120 mg), 1-hydroxybenzotriazole (80 mg), methylamine hydrochloride (60 mg), triethylamine (70 mg) and N,N-dimethylformamide (3 mL) was stirred at room temperature for 15 h. Water was added to the mixture and the resultant was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:methanol = 100:0 to 95:5, volume ratio) to give colorless crystals. The crystals were recrystallized from ethyl acetate-hexane to give the title compound (120 mg, 57%) as colorless prisms. MS 503 (MH^+). mp 190-192°C.

[0768]

Example 69

Ethyl {2-[5-{[6-(methoxymethyl)pyridin-3-yl]oxy}-7-(1-methylethoxy)-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl}acetate

[0769]



[0770]

A mixture of 5-{[6-(methoxymethyl)pyridin-3-yl]oxy}-7-(1-methylethoxy)-1H-indole-2-carboxamide (1.0 g), Lawesson's reagent (1.25 g) and tetrahydrofuran (100 mL) was stirred at 70°C for 2 h. The mixture was concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane = 1:9 to 1:1) to give a yellow amorphous solid. A mixture of the solid, ethyl 2-butynoate (0.78 g), tributylphosphine (565 mg) and tetrahydrofuran (50 mL) was refluxed for 15h, and then ethyl 2-butynoate (0.78 g) and

tributylphosphine (565 mg) were added to the mixture. The whole was refluxed for further 30 min, and then concentrated in vacuo. The residue was purified by basic silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane = 1:9 to 1:1, volume ratio) and then by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane = 1:9 to 2:1) to give the title compound (0.68 g, 50%) as a yellow oil. MS 484 (MH^+).

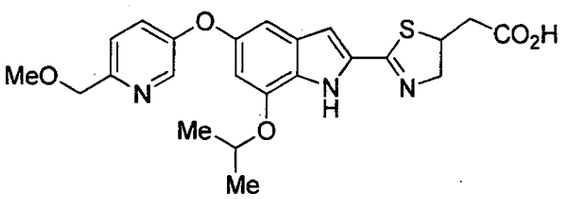
^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.25-1.32 (3H, m), 1.37 (6H, d, J = 6.06 Hz), 2.72 (2H, d, J = 6.44 Hz), 3.47 (3H, s), 4.04-4.48 (5H, m), 4.55 (2H, s), 4.56-4.69 (1H, m), 6.47 (1H, d, J = 1.89 Hz), 6.81 (2H, dd, J = 7.00, 2.08 Hz), 7.16-7.28 (1H, m), 7.29-7.37 (1H, m), 8.36 (1H, d, J = 2.65 Hz), 9.20 (1H, brs).

[0771]

Example 70

{2-[5-{[6-(Methoxymethyl)pyridin-3-yl]oxy}-7-(1-methylethoxy)-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl}acetic acid

[0772]



[0773]

A mixture of ethyl {2-[5-{[6-(methoxymethyl)pyridin-3-yl]oxy}-7-(1-methylethoxy)-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl}acetate (680 mg), tetrahydrofuran (5 mL), ethanol (5 mL) and 1M aqueous sodium hydroxide solution (5 mL) was stirred at 50°C for 30 min, and then cooled to room temperature. Water and 1M hydrochloric acid (5 mL) were added to the mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo to give the title compound (600 mg, 94%) as a yellow amorphous solid. MS 456 (MH^+).

^1H NMR ($CDCl_3$) 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

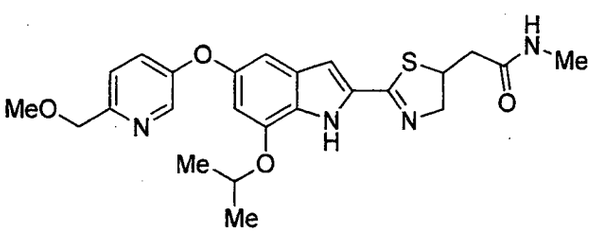
(2H, m), 8.33 (1H, d, J = 2.27 Hz), 9.70 (1H, brs).

[0774]

Example 71

2-{2-[5-{[6-(Methoxymethyl)pyridin-3-yl]oxy}-7-(1-methylethoxy)-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl}-N-methylacetamide

[0775]



[0776]

A mixture of {2-[5-{[6-(methoxymethyl)pyridin-3-yl]oxy}-7-(1-methylethoxy)-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl}acetic acid (300 mg), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (190 mg), 1-hydroxybenzotriazole (130 mg), methylamine hydrochloride (90 mg), triethylamine (150 mg) and N,N-dimethylformamide (5 mL) was stirred at room temperature for 13 h. Water was added to the mixture and the resultant was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:methanol = 100:0 to 95:5, volume ratio) to give the title compound (210 mg, 68%) as a yellow amorphous solid. MS 469 (MH^+).

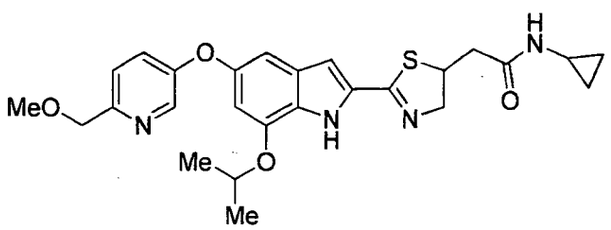
^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.37 (6H, d, J = 6.06 Hz), 2.39-2.68 (2H, m), 2.84 (3H, d, J = 4.92 Hz), 3.47 (3H, s), 4.23-4.47 (3H, m), 4.55 (2H, s), 4.57-4.71 (1H, m), 5.39-5.58 (1H, m), 6.47 (1H, d, J = 1.89 Hz), 6.81 (2H, dd, J = 6.63, 2.08 Hz), 7.22-7.29 (1H, m), 7.29-7.37 (1H, m), 8.35 (1H, d, J = 2.65 Hz), 9.16 (1H, brs).

[0777]

Example 72

N-Cyclopropyl-2-{2-[5-{[6-(methoxymethyl)pyridin-3-yl]oxy}-7-(1-methylethoxy)-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl}acetamide

[0778]



[0779]

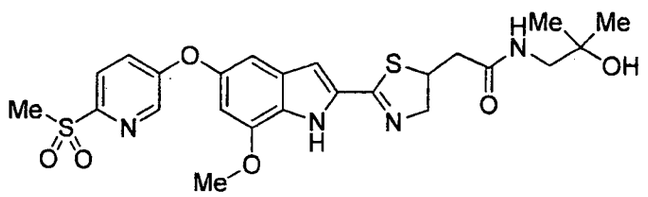
A mixture of {2-[5-{[6-(methoxymethyl)pyridin-3-yl]oxy}-7-(1-methylethoxy)-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl}acetic acid (300 mg), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (190 mg), 1-hydroxybenzotriazole (130 mg), cyclopropylamine (75 mg) and N,N-dimethylformamide (3 mL) was stirred at room temperature for 15 h. Water was added to the mixture and the resultant was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:methanol = 100:0 to 95:5, volume ratio) to give yellow crystals. The crystals were recrystallized from ethyl acetate-hexane to give the title compound (170 mg, 52%) as pale yellow prisms. MS 495 (MH^+). mp 100-101°C.

[0780]

Example 73

N-(2-Hydroxy-2-methylpropyl)-2-[2-(7-methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetamide

[0781]



[0782]

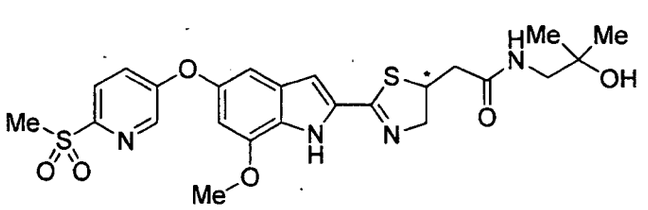
A mixture of [2-(7-methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetic acid (200 mg), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (120 mg), 1-hydroxybenzotriazole (90 mg) and N,N-dimethylformamide (3 mL) was stirred at room temperature for 30 min. A solution of 1-amino-2-methylpropan-2-ol (77 mg) in N,N-dimethylformamide (1 mL) was added to the mixture. The whole was stirred at room temperature for 15 h. Water was added to the mixture and the resultant was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:methanol = 100:0 to 95:5, volume ratio) to give colorless crystals. The crystals were recrystallized from acetone-hexane to give the title compound (150 mg, 65%) as colorless prisms. MS 533 (MH^+). mp 200-201°C.

[0783]

Example 74

N-(2-Hydroxy-2-methylpropyl)-2-[2-(7-methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetamide

[0784]



[0785]

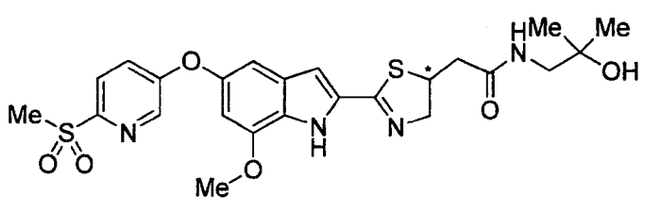
A solution of N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-2-[2-(7-methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetamide (420 mg) in methanol (182 mL) was resolved by preparative supercritical fluid chromatography (SFC), using CHIRALCEL OJ-H (2 cm i.d. × 25 cm, Daicel Chemical Industries, Ltd.) and supercritical CO_2/methanol (65/35) as the mobile phase with the flow rate of 50 mL/min at 10 MPa and 35°C. The fractions containing a single enantiomer, eluted at a retention time of 8.8 min, were collected and concentrated to give the title compound (210 mg) as white crystals. The crystals were recrystallized from acetone-hexane to give the title compound (165 mg) as colorless prisms. MS 533 (MH^+). mp 173-174°C.

[0786]

Example 75

N-(2-Hydroxy-2-methylpropyl)-2-[2-(7-methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetamide

[0787]



[0788]

A solution of N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-2-[2-(7-methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetamide (420 mg) in methanol (182 mL) was resolved by preparative supercritical fluid chromatography (SFC), using CHIRALCEL OJ-H (LA001) (2 cm i.d. × 25 cm, Daicel Chemical Industries, Ltd.) and supercritical CO_2/methanol (65/35) as the mobile phase with the flow rate of 50 mL/min at 10 MPa and 35°C. The fractions containing a single enantiomer, eluted at a retention time of 10.4 min, were collected and concentrated to give the title

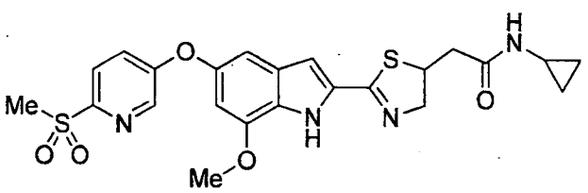
compound (203 mg) as white crystals. The crystals were recrystallized from acetone-hexane to give the title compound (157 mg) as colorless prisms. MS 533 (MH^+). mp 173-174°C.

[0789]

Example 76

N-Cyclopropyl-2-[2-(7-methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetamide

[0790]



[0791]

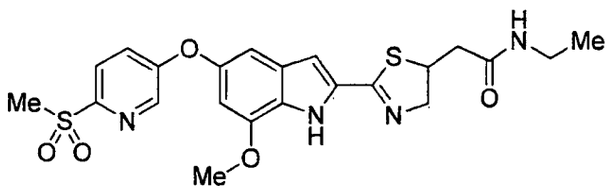
A mixture of [2-(7-methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetic acid (200 mg), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (120 mg), 1-hydroxybenzotriazole (90 mg) and N,N-dimethylformamide (3 mL) was stirred at room temperature for 30 min, and then cyclopropylamine (50 mg) was added to the mixture. The whole was stirred at room temperature for 15 h. Water was added to the mixture and the resultant was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residual crystals were washed with ethyl acetate-hexane and collected by filtration to give pale yellow crystals. The crystals were recrystallized from acetone-methanol to give the title compound (150 mg, 68%) as colorless prisms. MS 501 (MH^+). mp 248-249°C.

[0792]

Example 77

N-Ethyl-2-[2-(7-methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetamide

[0793]



[0794]

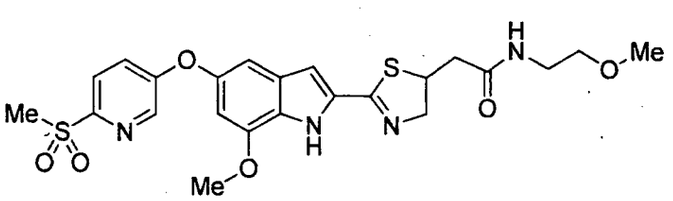
A mixture of [2-(7-methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetic acid (200 mg), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (120 mg), 1-hydroxybenzotriazole (90 mg) and N,N-dimethylformamide (3 mL) was stirred at room temperature for 30 min, and then ethylamine (2M solution in tetrahydrofuran, 0.43 mL) was added to the mixture. The whole was stirred at room temperature for 15 h. Water was added to the mixture and the resultant was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residual crystals were washed with ethyl acetate-hexane and collected by filtration to give pale yellow crystals. The crystals were recrystallized from acetone-methanol to give the title compound (130 mg, 62%) as colorless prisms. MS 489 (MH^+). mp 236-237°C.

[0795]

Example 78

N-(2-Methoxyethyl)-2-[2-(7-methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetamide

[0796]



[0797]

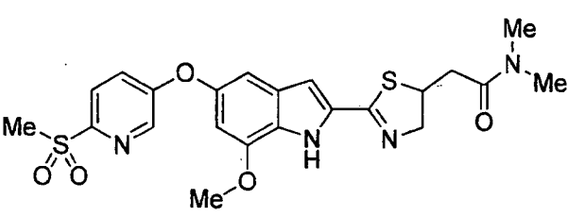
A mixture of [2-(7-methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetic acid (300 mg), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (190 mg), 1-hydroxybenzotriazole (130 mg), 2-methoxyethylamine (100 mg) and N,N-dimethylformamide (5 mL) was stirred at room temperature for 20 h. Water was added to the mixture and the resultant was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate: methanol = 100:0 to 95:5, volume ratio) to give pale yellow crystals. The crystals were recrystallized from acetone-methanol to give the title compound (200 mg, 59%) as pale yellow prisms. MS 519 (MH^+). mp 175-176°C.

[0798]

Example 79

2-[2-(7-Methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]-N,N-dimethylacetamide

[0799]



[0800]

A mixture of [2-(7-methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetic acid (500 mg), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (330 mg), 1-hydroxybenzotriazole (230 mg), dimethylamine (2M solution in tetrahydrofuran, 1.1 mL) and N,N-dimethylformamide (10 mL) was stirred at room temperature for 15 h. Water was added to the mixture and the resultant was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed

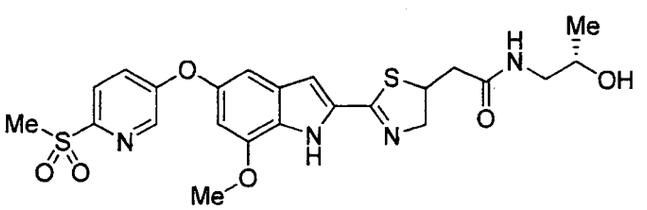
successively with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:methanol = 100:0 to 95:5, volume ratio) to give pale yellow crystals. The crystals were recrystallized from acetone-methanol to give the title compound (370 mg, 69%) as pale yellow prisms. MS 489 (MH^+). mp 206-207°C.

[0801]

Example 80

N-[(2S)-2-Hydroxypropyl]-2-[2-(7-methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetamide

[0802]



[0803]

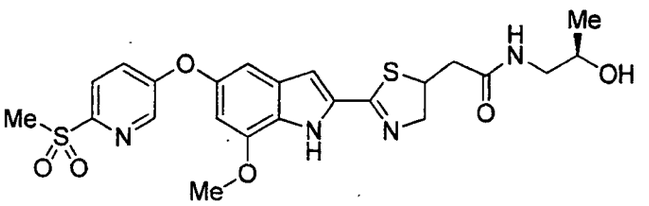
A mixture of [2-(7-methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetic acid (300 mg), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (190 mg), 1-hydroxybenzotriazole (130 mg), (2S)-1-aminopropan-2-ol (100 mg) and N,N-dimethylformamide (5 mL) was stirred at room temperature for 40 h. Water was added to the mixture and the resultant was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was washed with ethyl acetate-diethyl ether to give pale yellow crystals. The crystals were recrystallized from acetone-methanol to give the title compound (230 mg, 68%) as colorless prisms. MS 519 (MH^+). mp 185-186°C.

[0804]

Example 81

N-[(2R)-2-Hydroxypropyl]-2-[2-(7-methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetamide

[0805]



[0806]

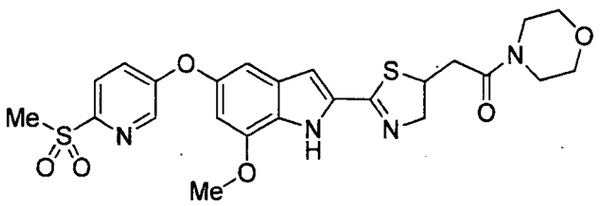
A mixture of [2-(7-methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetic acid (300 mg), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (190 mg), 1-hydroxybenzotriazole (130 mg), (2R)-1-aminopropan-2-ol (100 mg) and N,N-dimethylformamide (5 mL) was stirred at room temperature for 15 h. Water was added to the mixture and the resultant was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was washed with ethyl acetate-diethyl ether to give pale yellow crystals. The crystals were recrystallized from acetone-methanol to give the title compound (220 mg, 65%) as colorless prisms. MS 519 (MH^+). mp 185-186°C.

[0807]

Example 82

7-Methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-2-{5-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoethyl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-yl}-1H-indole

[0808]



[0809]

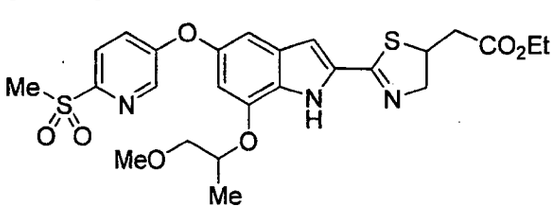
A mixture of [2-(7-methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetic acid (500 mg), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (330 mg), 1-hydroxybenzotriazole (230 mg), morpholine (190 mg) and N,N-dimethylformamide (10 mL) was stirred at room temperature for 3 days. Water was added to the mixture and the resultant was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:methanol = 100:0 to 95:5, volume ratio) to give pale yellow crystals. The crystals were recrystallized from acetone-hexane and then recrystallized from acetone-methanol to give the title compound (250 mg, 43%) as colorless prisms. MS 531 (MH^+). mp 148-149°C.

[0810]

Example 83

Ethyl {2-[7-(2-methoxy-1-methylethoxy)-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl}acetate

[0811]



[0812]

A mixture of 7-(2-methoxy-1-methylethoxy)-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carboxamide

(1.28 g), Lawesson's reagent (1.38 g) and tetrahydrofuran (100 mL) was stirred at 70°C for 2 h. The mixture was concentrated in vacuo. The residue was dissolved in ethyl acetate and the solution was passed through a basic silica gel short column (ethyl acetate). The ethyl acetate solution was concentrated in vacuo. A mixture of the residue, ethyl 2-butynoate (0.87 g), tributylphosphine (0.63 g) and tetrahydrofuran (50 mL) was stirred at 70°C for 30 min under argon atmosphere, and then concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane = 1:2 to 3:1, volume ratio) to give the title compound (1.26 g, 74%) as a brown amorphous solid. MS 548 (MH^+).

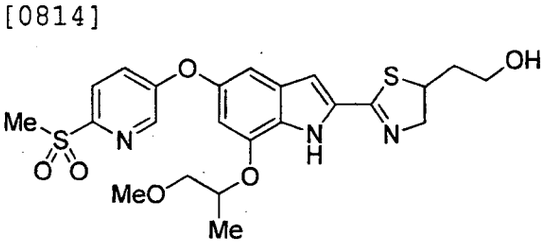
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.20 (3H, d, J = 7.20 Hz), 1.25 (3H, d, J = 6.44 Hz), 2.59-2.73 (1H, m), 2.80-2.97 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.43-3.68 (2H, m), 4.10 (2H, q, J = 6.94 Hz), 4.19-4.48 (3H, m), 4.62-4.78 (1H, m), 6.77 (1H, d, J = 1.89 Hz), 6.85 (1H, d, J = 1.89 Hz), 7.02 (1H, d, J = 1.51 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).

[0813]

Example 84

2-{2-[7-(2-Methoxy-1-methylethoxy)-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl}ethanol

[0814]



[0815]

To a mixture of ethyl {2-[7-(2-methoxy-1-methylethoxy)-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl}acetate (660 mg), tetrahydrofuran (30 mL) and methanol (5 mL) was added lithium borohydride (130 mg) at 0°C. The whole was stirred at room temperature for 5 h.

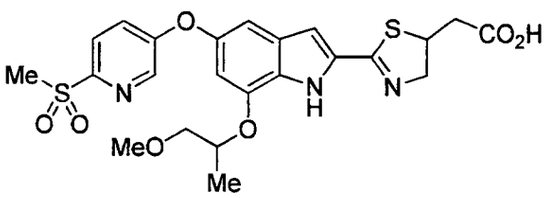
Water was added to the mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane = 1:1 to 1:0, volume ratio) to give pale yellow crystals. The crystals were recrystallized from ethyl acetate-hexane to give the title compound (380 mg, 62%) as pale yellow prisms. MS 506 (MH^+). mp 138-139°C.

[0816]

Example 85

{2-[7-(2-Methoxy-1-methylethoxy)-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl}acetic acid

[0817]



[0818]

A mixture of ethyl {2-[7-(2-methoxy-1-methylethoxy)-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl}acetate (580 mg), tetrahydrofuran (3 mL), ethanol (3 mL) and 1M aqueous sodium hydroxide solution (3 mL) was stirred at room temperature for 4 h. Water and 1M hydrochloric acid (3 mL) were added to the mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo to give the title compound (510 mg, 93%) as a brown amorphous solid. MS 520 (MH^+).

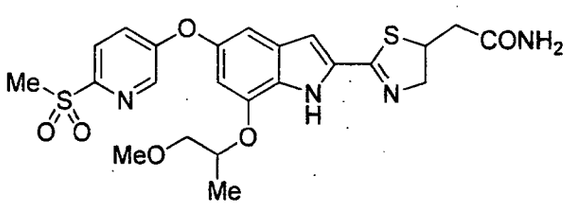
^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.25 (3H, d, J = 6.44 Hz), 2.53-2.88 (2H, m), 3.24 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.45-3.68 (2H, m), 4.17-4.50 (3H, m), 4.62-4.78 (1H, m), 6.77 (1H, d, J = 1.89 Hz), 6.85 (1H, d, J = 2.27 Hz), 7.02 (1H, d, J = 1.89 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.71, 2.65 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.71 Hz), 8.53 (1H, d, J = 2.65 Hz), 11.72 (1H, d, J = 1.51 Hz), 12.42 (1H, brs).

[0819]

Example 86

2-{2-[7-(2-Methoxy-1-methylethoxy)-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl}acetamide

[0820]



[0821]

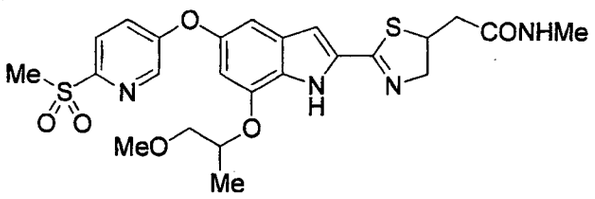
A mixture of {2-[7-(2-methoxy-1-methylethoxy)-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl}acetic acid (250 mg), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (140 mg), 1-hydroxybenzotriazole (100 mg) and N,N-dimethylformamide (3 mL) was stirred at room temperature for 30 min. To the mixture was added aqueous ammonium hydroxide solution (25%, 1 mL). The whole was stirred at room temperature for 15 h. Water was added to the mixture and the resultant was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:methanol = 100:0 to 95:5, volume ratio) to give pale yellow crystals. The crystals were recrystallized from ethyl acetate-hexane to give the title compound (150 mg, 60%) as pale yellow prisms. MS 519 (MH^+). mp 131-132°C.

[0822]

Example 87

2-{2-[7-(2-Methoxy-1-methylethoxy)-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl}-N-methylacetamide

[0823]



[0824]

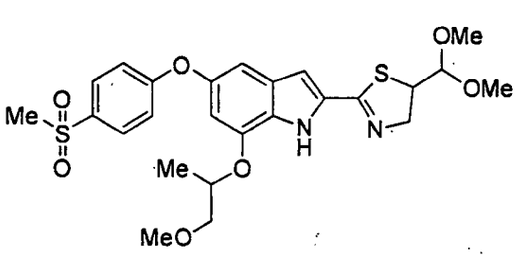
A mixture of {2-[7-(2-methoxy-1-methylethoxy)-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl}acetic acid (250 mg), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (140 mg), 1-hydroxybenzotriazole (100 mg), methylamine hydrochloride (100 mg), triethylamine (120 mg) and N,N-dimethylformamide (3 mL) was stirred at room temperature for 15 h. Water was added to the mixture and the resultant was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:methanol = 100:0 to 95:5, volume ratio) to give pale yellow crystals. The crystals were recrystallized from ethyl acetate-hexane to give the title compound (160 mg, 62%) as pale yellow prisms. MS 533 (MH^+). mp 107-109°C.

[0825]

Example 88

2-[5-(Dimethoxymethyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-yl]-7-(2-methoxy-1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole

[0826]



[0827]

To an ice-cooled and stirred solution of triphenylphosphine oxide (0.43g) in acetonitrile (8 mL) was

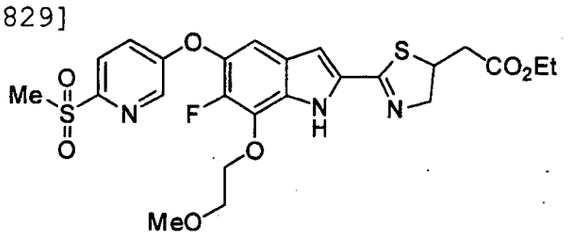
added trifluoromethanesulfonic anhydride (0.13 mL), and the mixture was stirred at 4°C for 30 min, followed by an addition of a solution of N-[2-(benzylsulfanyl)-3,3-dimethoxypropyl]-7-(2-methoxy-1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carboxamide (0.25 g) and thioanisole (0.093 mL) in acetonitrile (5 mL). After stirring at 4°C for 30 min, the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and aqueous sodium hydrogen carbonate solution, and the organic layer was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated. The resulting precipitate was removed by filtration and washed with ethyl acetate-hexane. The combined filtrate and washings were concentrated and the residue was purified by basic silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane = 25:75 to 35:65, volume ratio) and then by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane = 25:75 to 80:20) to give a colorless oil, which was crystallized from diethyl ether-hexane to give the title compound (21 mg, 10%) as colorless crystals. MS 535 (MH^+). mp 109-112°C.

[0828]

Example 89

Ethyl {2-[6-fluoro-7-(2-methoxyethoxy)-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl}acetate

[0829]



[0830]

To a stirred solution of 6-fluoro-7-(2-methoxyethoxy)-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carbothioamide (0.58 g), ethyl 2-butynoate (0.31 mL), tetrahydrofuran (10 mL) and toluene (15 mL) was added tributylphosphine (0.40 mL) at room temperature under argon atmosphere. After stirring at 40°C for 3 h, the reaction

mixture was concentrated to give a light brown oil, which was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane = 35:65 to 100:0, volume ratio) to give the title compound (525 mg, 72%) as a pale yellow oil. MS 552 (MH^+).

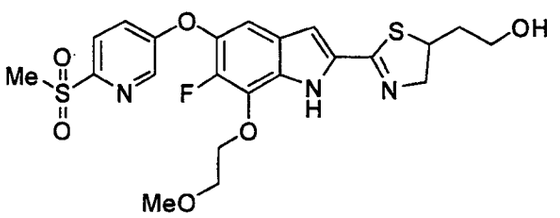
^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.72 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.20 (3H, s), 3.59 (3H, s), 3.76-3.82 (2H, m), 4.18 (2H, q, J = 7.2Hz), 4.24-4.48 (5H, m), 6.83 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.17 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 2.7, 8.7 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.45 (1H, d, J = 2.7 Hz), 10.69 (1H, brs).

[0831]

Example 90

2-{2-[6-Fluoro-7-(2-methoxyethoxy)-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl}ethanol

[0832]



[0833]

To an ice-cooled and stirred solution of ethyl {2-[6-fluoro-7-(2-methoxyethoxy)-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl}acetate (200 mg) in tetrahydrofuran (8 mL)-methanol (6 mL) was added lithium borohydride (40 mg), and the mixture was stirred at room temperature for 2.5 h, followed by an addition of lithium borohydride (40 mg). After the mixture was stirred at room temperature for 2 h, lithium borohydride (40 mg) was further added thereto. After stirring at room temperature for 2 h, the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and aqueous citric acid solution. The organic layer was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated. The residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane = 60:40 to 100:0, volume ratio) to give

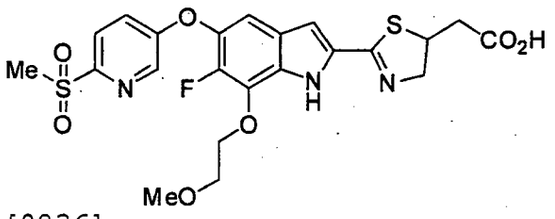
colorless crystals, which were recrystallized from tetrahydrofuran-ethyl acetate-hexane to give the title compound (76 mg, 41%) as colorless crystals. MS 510 (MH^+). mp 160-161°C.

[0834]

Example 91

{2-[6-Fluoro-7-(2-methoxyethoxy)-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl}acetic acid

[0835]



[0836]

To a mixture of ethyl {2-[6-fluoro-7-(2-methoxyethoxy)-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl}acetate (0.30 g), tetrahydrofuran (12 mL) and methanol (12 mL) was added a solution of potassium hydroxide (85%, 0.18 g) in water (10 mL). The mixture was stirred at room temperature for 15 h and then partitioned between ethyl acetate and aqueous citric acid solution. The organic layer was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated to give a light yellow oil, which was crystallized from ethyl acetate-hexane to give the title compound (267 mg, 94%) as pale yellow crystals. MS 524 (MH^+). ^1H NMR ($CDCl_3$) 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).

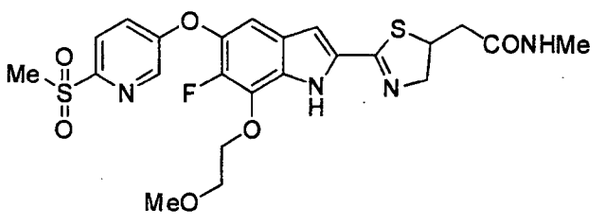
[0837]

Example 92

2-{2-[6-Fluoro-7-(2-methoxyethoxy)-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-

1,3-thiazol-5-yl}-N-methylacetamide

[0838]



[0839]

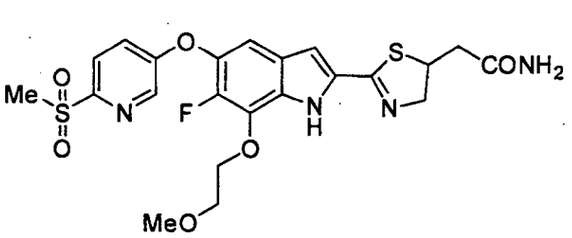
To an ice-cooled and stirred mixture of methylamine hydrochloride (35 mg) and triethylamine (0.072 mL) in N,N-dimethylformamide (7 mL) were added {2-[6-fluoro-7-(2-methoxyethoxy)-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl}acetic acid (135 mg), 1-hydroxybenzotriazole (70 mg) and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (100 mg). After stirring at 4°C to room temperature for 15 h, the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was washed successively with aqueous sodium hydrogen carbonate solution and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated to give colorless crystals, which were recrystallized from tetrahydrofuran-ethyl acetate to give the title compound (109 mg, 79%) as colorless crystals. MS 537 (MH^+). mp 151-152°C.

[0840]

Example 93

2-{2-[6-Fluoro-7-(2-methoxyethoxy)-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl}acetamide

[0841]



[0842]

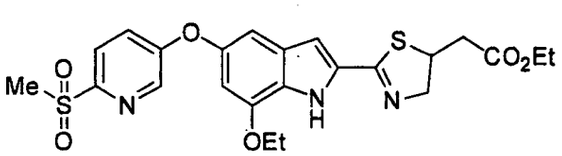
To an ice-cooled and stirred mixture of {2-[6-fluoro-7-(2-methoxyethoxy)-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl}acetic acid (135 mg) in N,N-dimethylformamide (7 mL) were added 1-hydroxybenzotriazole (70 mg) and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (100 mg). After stirring at 4°C to room temperature for 15 h, the reaction mixture was cooled on an ice bath and 10% aqueous ammonia solution (1.0 mL) was added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 5 h and partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was washed with aqueous sodium hydrogen carbonate solution and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated to give light yellow crystals, which were recrystallized from tetrahydrofuran-ethyl acetate to give the title compound (84 mg) as pale yellow crystals. MS 523 (MH^+). mp 143-144°C.

[0843]

Example 94

Ethyl [2-(7-ethoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetate

[0844]



[0845]

To a stirred solution of 7-ethoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indole-2-carbothioamide (0.41g), ethyl 2-butynoate (0.25 mL), tetrahydrofuran (10 mL) and toluene (15 mL) was added tributylphosphine (0.31 mL) at room temperature under argon atmosphere. After stirring at 40°C for 3 h, the reaction mixture was concentrated to give a light brown oil, which was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane = 30:70 to 50:50, volume ratio) to give the title compound (350 mg, 66%) as a light

yellow oil. MS 504 (MH^+).

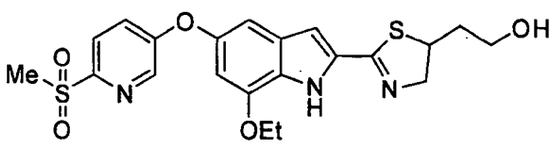
^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.47 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.70-2.80 (2H, m), 3.20 (3H, s), 4.08-4.48 (7H, m), 6.42 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.84 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.93 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 2.7, 8.7 Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.44 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.36 (1H, brs).

[0846]

Example 95

2-[2-(7-Ethoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]ethanol

[0847]



[0848]

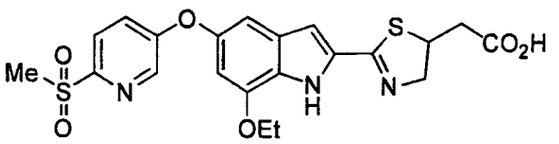
To an ice-cooled and stirred solution of ethyl [2-(7-ethoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetate (110 mg) in tetrahydrofuran (8 mL)-methanol (2 mL) was added lithium borohydride (25 mg), and the mixture was stirred at room temperature for 4 h, followed by an addition of lithium borohydride (25 mg). After stirring at room temperature for 3 h, the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and aqueous citric acid solution. The organic layer was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated. The residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane = 50:50 to 100:0, volume ratio) to give a colorless oil, which was crystallized from ethyl acetate-hexane to give the title compound (54 mg, 54%) as colorless crystals. MS 462 (MH^+). mp 147-148°C.

[0849]

Example 96

[2-(7-Ethoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetic acid

[0850]



[0851]

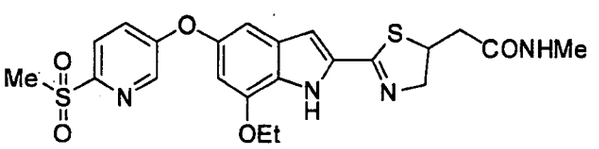
To a mixture of ethyl [2-(7-ethoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetate (0.22 g), tetrahydrofuran (10 mL) and methanol (10 mL) was added a solution of potassium hydroxide (85%, 0.10 g) in water (5 mL). The mixture was stirred at room temperature for 15 h and then partitioned between ethyl acetate and aqueous citric acid solution. The organic layer was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated to give a light yellow amorphous solid, which was crystallized from ethyl acetate-hexane to give the title compound (186 mg, 90%) as light yellow crystals. MS 476 (MH^+). mp 208-210°C.

[0852]

Example 97

2-[2-(7-Ethoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]-N-methylacetamide

[0853]



[0854]

To an ice-cooled and stirred mixture of methylamine hydrochloride (26 mg) and triethylamine (0.053 mL) in N,N-dimethylformamide (5 mL) were added [2-(7-ethoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetic acid (90 mg), 1-hydroxybenzotriazole (52 mg) and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (73 mg). After stirring at 4°C to room temperature for 15 h, the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was washed

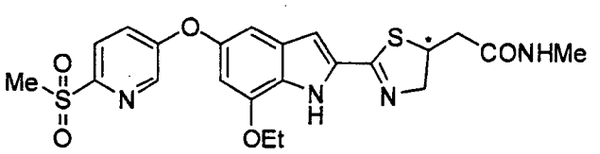
successively with aqueous sodium hydrogen carbonate solution and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated to give a pale yellow amorphous solid, which was crystallized from ethyl acetate-hexane to give the title compound (91 mg, 99%) as pale yellow crystals. MS 489 (MH^+). mp 233-235°C.

[0855]

Example 98

2-[2-(7-Ethoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]-N-methylacetamide

[0856]



[0857]

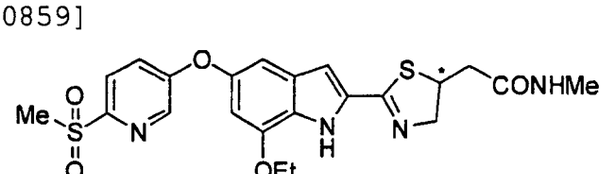
A solution of 2-[2-(7-ethoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]-N-methylacetamide (360 mg) in methanol-acetonitrile (500:500, 360 mL) was resolved by preparative supercritical fluid chromatography (SFC), using CHIRALPAK AS-H (2 cm i.d. × 25 cm, Daicel Chemical Industries, Ltd.) and supercritical CO_2/methanol/acetonitrile (70/15/15) as the mobile phase with the flow rate of 50 mL/min at 10 MPa and 30°C. The fractions containing a single enantiomer, eluted at a retention time of 7.4 min, were collected and concentrated to give the title compound (155 mg). Recrystallization from ethyl acetate-hexane gave the title compound (140 mg) as white crystals. MS 501 (MH^+). mp 224-225°C.

[0858]

Example 99

2-[2-(7-Ethoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]-N-methylacetamide

[0859]



[0860]

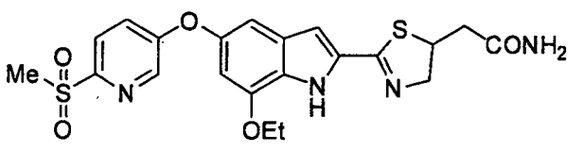
A solution of 2-[2-(7-ethoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]-N-methylacetamide (360 mg) in methanol-acetonitrile (500:500, 360 mL) was resolved by preparative supercritical fluid chromatography (SFC), using CHIRALPAK AS-H (2 cm i.d. × 25 cm, Daicel Chemical Industries, Ltd.) and supercritical CO_2/methanol/acetonitrile (70/15/15) as the mobile phase with the flow rate of 50 mL/min at 10 MPa and 30°C. The fractions containing a single enantiomer, eluted at a retention time of 9.0 min, were collected and concentrated to give the title compound (150 mg). Recrystallization from ethyl acetate-hexane gave the title compound (137 mg) as white crystals. MS 501 (MH^+). mp 225-226°C.

[0861]

Example 100

2-[2-(7-Ethoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetamide

[0862]



[0863]

To an ice-cooled and stirred mixture of [2-(7-ethoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetic acid (95 mg) in N,N-dimethylformamide (5 mL) were added 1-hydroxybenzotriazole ammonium salt (61 mg) and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (77 mg). After stirring at 4°C to room temperature for 15 h, the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was washed successively with aqueous sodium hydrogen carbonate solution and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated to give a pale yellow amorphous solid, which was crystallized from ethyl acetate-hexane to give the title

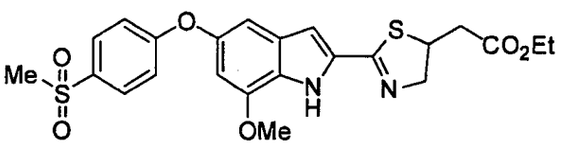
compound (84 mg) as colorless crystals. Recrystallization from ethyl acetate-hexane gave the title compound (71 mg, 76%) as colorless crystals. MS 475 (MH^+). mp 195-196°C.

[0864]

Example 101

Ethyl (2-{7-methoxy-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetate

[0865]



[0866]

To a stirred solution of 7-methoxy-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indole-2-carbothioamide (0.69 g), ethyl 2-butynoate (0.43 mL), tetrahydrofuran (15 mL) and toluene (25 mL) was added tributylphosphine (0.54 mL) at room temperature under argon atmosphere. After the mixture was stirred at 40°C for 4 h, ethyl 2-butynoate (0.22 mL) and tributylphosphine (0.27 mL) were added thereto. After stirring at 40°C for 2 h, the reaction mixture was concentrated to give a light brown oil, which was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane = 30:70 to 75:25, volume ratio) to give the title compound (684 mg, 72%) as a light yellow oil. MS 489 (MH^+).

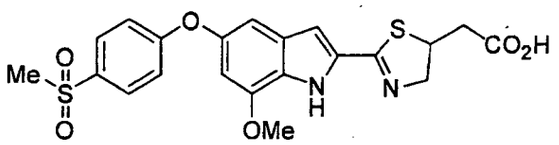
^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.74-2.84 (2H, m), 3.04 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.18 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.24-4.46 (3H, m), 6.45 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.83 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.93 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.05 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.84 (2H, d, J = 9.0 Hz), 9.27 (1H, brs).

[0867]

Example 102

(2-{7-Methoxy-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetic acid

[0868]



[0869]

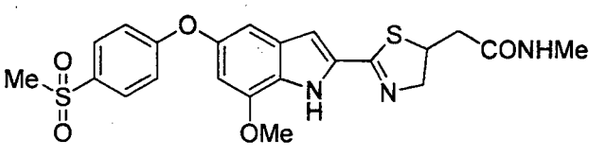
To a mixture of ethyl (2-{7-methoxy-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetate (0.42 g), tetrahydrofuran (8 mL) and methanol (8 mL) was added a solution of potassium hydroxide (85%, 0.25 g) in water (5 mL). The mixture was stirred at room temperature for 15 h and concentrated. The residue was partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated to give a light amorphous solid, which was crystallized from ethyl acetate-hexane to give the title compound (340 mg, 86%) as pale yellow crystals. MS 461 (MH^+). mp 144-145°C.

[0870]

Example 103

2-(2-{7-Methoxy-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)-N-methylacetamide

[0871]



[0872]

To an ice-cooled and stirred mixture of methylamine hydrochloride (48 mg) and triethylamine (0.10 mL) in N,N-dimethylformamide (10 mL) were added (2-{7-methoxy-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetic acid (0.16 g), 1-hydroxybenzotriazole (94 mg) and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (134 mg). After stirring at 4°C to room temperature for 7 h, the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was washed successively with aqueous sodium hydrogen carbonate solution

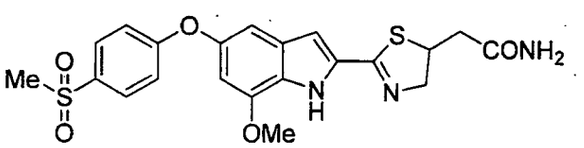
and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated to give a pale yellow oil, which was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:methanol = 100:0 to 90:10, volume ratio) to give a colorless oil. The oil was crystallized from ethyl acetate-hexane to give the title compound (144 mg, 88%) as colorless needles. MS 474 (MH^+). mp 125-126°C.

[0873]

Example 104

2-(2-{7-Methoxy-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetamide

[0874]



[0875]

To an ice-cooled and stirred mixture of (2-{7-methoxy-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)acetic acid (80 mg) in N,N-dimethylformamide (10 mL) were added 1-hydroxybenzotriazole ammonium salt (53 mg) and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (67 mg). After stirring at 4°C to room temperature for 15 h, the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was washed successively with aqueous sodium hydrogen carbonate solution and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated to give a pale yellow oil, which was crystallized from ethyl acetate-hexane to give the title compound (72 mg, 91%) as colorless crystals. MS 460 (MH^+). mp 169-170°C.

[0876]

Reference Example 1A Construction of glucokinase (GK) expression vector

Plasmid DNA to be used for the expression of a protein (GST-hLGK1) containing GST (Glutathione S-transferase) added to

the amino terminal of human liver GK in Escherichia coli was prepared as follows.

First, PCR was performed using human liver cDNA (Marathon Ready cDNA, Clontech Laboratories, Inc.) as a template and two kinds of synthetic DNAs (5′-CAGCTCTCCATCCAAGCAGCCGTTGCT-3′ (SEQ ID NO: 1) and 5′-GGCGGCCTGGGTCCTGACAAG-3′ (SEQ ID NO: 2)), and the obtained DNA fragment was closed using a TOPO TA Cloning Kit (Invitrogen Corporation). PCR was performed using the obtained plasmid DNA as a template and a synthetic DNA (5′-GGATCCATGCCCAGACCAAGATCCCAACTCCCACAACCCAACTCCCAGGTAGAGCAGATCCTGGCAGAG-3′ (SEQ ID NO: 3)) with a BamHI site added to immediately before the initiation codon, and a synthetic DNA (5′-GAATTCCTGGCCCAGCATACAGGC-3′ (SEQ ID NO: 4)) with an EcoRI site added to immediately after the stop codon. The obtained DNA fragment was subcloned to pGEX6P-2 (Amersham Biosciences K.K.) cleaved with BamHI and EcoRI to give a plasmid (pGEX6P-2/hLGK1) for expression of human liver GK.

[0877]

Reference Example 2A Expression and purification of GST-hLGK1

BL21 strain (Stratagene) transformed with pGEX6P-2/hLGK1 obtained in Reference Example 1A was cultured with shaking at 37°C for 14 hr in a 200 ml Erlenmeyer flask containing 50 ml of 100 μg/ml ampicillin-containing LB medium. The culture medium (25 ml) was diluted with 225 ml of 100 μg/ml ampicillin-containing LB medium, and further cultured with shaking at 37°C for 1 hr in a 1 L Erlenmeyer flask. After culture, the Erlenmeyer flask was cooled on ice, 125 μL of 100 mM isopropyl-thio-β-D-galactopyranoside (IPTG) was added (final concentration 50 μM), and cultured at 17°C for 20 hr. The culture medium was centrifuged, and the obtained fungus was disrupted by ultrasonication. The object protein (GST-hLGK1) was purified from the supernatant using Glutathione Sepharose 4B (Amersham Biosciences K.K.).

[0878]

Experimental Example 1 Measurement of GK activation value

GK enzyme reactions were performed in 50 mmol/L HEPES pH 7.4, 200 mmol/L KCl, 5 mmol/L $MgCl_2$, 2 mmol/L DTT, containing 50 μmol/L 2'-(or-3')-O- (N-methylanthraniloyl) adenosine 5'-triphosphate (Mant-ATP) (Jena Bioscience GmbH), 5 mmol/L D-glucose, 5% DMSO and 6 μg/mL GST-hLGK1 obtained in Reference Example 2A in a total volume 50 μL. The reactions were performed in 384 well black plates (Nalge Nunc International K.K.). Prior to the reaction, the enzyme and test compound were incubated for 10 min at 37°C, and 25 mM D-glucose solution (10 μL) was added to start the reaction.

After the incubation for 60 min at 37°C, the reaction was quenched by adding 25 μL of a quenching solution (containing 200 mM HEPES (pH 7.4), 20 mM $MgCl_2$, 200 mM EDTA, 0.03% Triton-X 100, 0.3% Coating 3 reagent (Caliper Life Sciences, Inc.)).

Mant-ATP (substrate, 2'-(or-3')-O-(N-methylanthraniloyl) adenosine 5'-triphosphate) and Mant-ADP (reaction resultant product) were separated from each well after the reaction by a microchip type capillary electrophoresis apparatus 250 HTS (Caliper Life Sciences, Inc.). The reaction rate [(reaction resultant product peak height)/(reaction resultant product peak height + substrate peak height)×100(%)] was calculated from the ratio of the substrate peak height and reaction resultant product peak height obtained by fluorescence detection (excitation wavelength 355 nm, measurement wavelength 460 nm) and used as the index of GK activity.

As a control group, the reaction rate was calculated in the same manner as above without the test compounds.

The percentage obtained by dividing the reaction rate of the well added with each concentration of the test compound (test compound addition group) by the reaction rate of the control group was taken as the GK activity value, and the concentration of the test compound at the midpoint between the maximum activity value of the test compound addition group and the control group activity value is shown as EC_{50} value. The results are shown in Table 1.

[0879]

Table 1

Test compound (Example No.)	EC_{50} value (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	0.042
98	0.020

[0880]

As is clear from Table 1, the compound of the present invention has a superior glucokinase activation action.

[0881]

Formulation Example 1 (production of capsule)

1) compound of Example 1	30 mg
2) finely divided powder cellulose	10 mg
3) lactose	19 mg
4) magnesium stearate	1 mg
total	60 mg

1), 2), 3) and 4) are mixed and filled in a gelatin capsule.

[0882]

Formulation Example 2 (production of tablet)

1) compound of Example 1	30 g
2) lactose	50 g
3) cornstarch	15 g
4) calcium carboxymethylcellulose	44 g
5) magnesium stearate	1 g
1000 tablets total	140 g

The total amount of 1), 2) and 3), and 30 g of 4) are kneaded with water, vacuum dried and sized. The sized powder is mixed with 14 g of 4) and 1 g of 5), and the mixture is punched by a tabletting machine. In this way, 1000 tablets containing 30 mg of the compound of Example 1 per tablet are obtained.

Industrial Applicability

[0883]

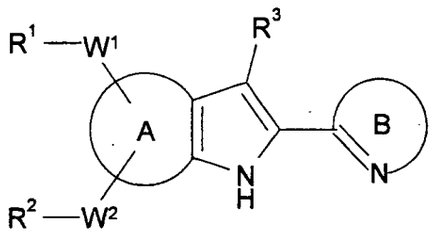
The compound of the present invention has a superior glucokinase activating action, and is useful as a pharmaceutical agent such as an agent for the prophylaxis or treatment of diabetes, obesity and the like, and the like.

[0884]

This application is based on patent application No. 102691/2008 filed in Japan, the contents of which are hereby incorporated by reference.

CLAIMS

1. A compound represented by the formula (I):



(I)

wherein

ring A is an optionally further substituted 6-membered ring;

ring B is an optionally substituted 5- to 7-membered nitrogen-containing heterocycle;

W^1 and W^2 are independently O, S, SO, SO_2 or NR^4 wherein R^4 is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group;

R^1 is a substituted methyl group, an optionally substituted C_{2-6} alkyl group, an optionally substituted C_{3-10} cycloalkyl group, an optionally substituted C_{6-14} aryl group or an optionally substituted heterocyclic group;

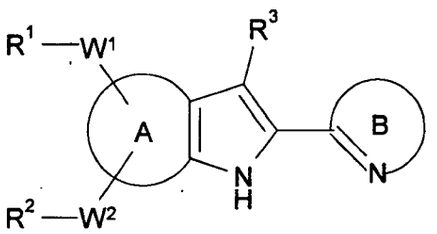
R^2 is an optionally substituted C_{1-6} alkyl group or an optionally substituted C_{3-10} cycloalkyl group; and

R^3 is a hydrogen atom or a halogen atom,

provided that N-methyl-4-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio]-2-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-indol-7-amine is excluded,

or a salt thereof.

2. A compound represented by the formula (I):



(I)

wherein

ring A is an optionally further substituted 6-membered ring;

ring B is an optionally substituted 5- to 7-membered nitrogen-containing heterocycle;

W^1 and W^2 are independently O, S, SO, SO_2 or NR^4 wherein R^4 is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group;

R^1 is an optionally substituted C_{3-10} cycloalkyl group, an optionally substituted C_{6-14} aryl group or an optionally substituted heterocyclic group;

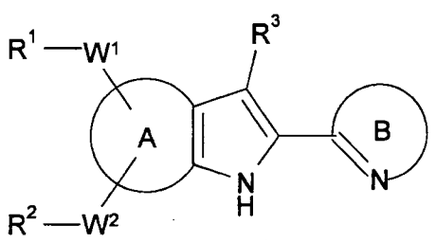
R^2 is an optionally substituted C_{1-6} alkyl group or an optionally substituted C_{3-10} cycloalkyl group; and

R^3 is a hydrogen atom or a halogen atom,

provided that N-methyl-4-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio]-2-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-indol-7-amine is excluded,

or a salt thereof.

3. A compound represented by the formula (I):



(I)

wherein

ring A is an optionally further substituted 6-membered ring;

ring B is an optionally substituted 5- to 7-membered nitrogen-containing heterocycle;

W^1 and W^2 are independently O, S, SO, SO_2 or NR^4 wherein R^4 is a C_{1-6} alkyl group;

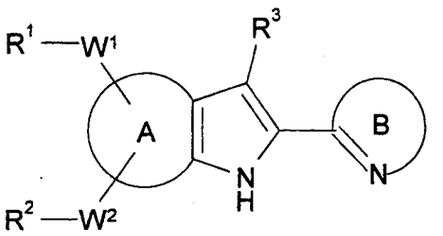
R^1 is an optionally substituted C_{3-10} cycloalkyl group, an optionally substituted C_{6-14} aryl group or an optionally substituted heterocyclic group;

R^2 is an optionally substituted C_{1-6} alkyl group or an optionally substituted C_{3-10} cycloalkyl group; and

R^3 is a hydrogen atom or a halogen atom,

or a salt thereof.

4. A compound represented by the formula (I):



(I)

wherein

ring A is an optionally further substituted 6-membered ring;

ring B is an optionally substituted 5- to 7-membered nitrogen-containing heterocycle;

W^1 and W^2 are independently O, S, SO or SO_2;

R^1 is an optionally substituted C_{3-10} cycloalkyl group, an optionally substituted C_{6-14} aryl group or an optionally substituted heterocyclic group;

R^2 is an optionally substituted C_{1-6} alkyl group or an optionally substituted C_{3-10} cycloalkyl group; and

R^3 is a hydrogen atom or a halogen atom,

a salt thereof.

5. The compound of claim 1, wherein ring A is benzene.

6. The compound of claim 1, wherein ring B is an optionally substituted 5-membered nitrogen-containing heterocycle.

7. The compound of claim 1, wherein W^1 and W^2 are both O.

8. The compound of claim 1, wherein R^1 is an optionally substituted C_{6-14} aryl group or an optionally substituted heterocyclic group.

9. The compound of claim 1, wherein R^2 is an optionally substituted C_{1-6} alkyl group.

10. The compound of claim 1, wherein R^3 is a hydrogen atom.

11. The compound of claim 1, wherein

ring A is benzene,

ring B is an optionally substituted 5-membered nitrogen-containing heterocycle,

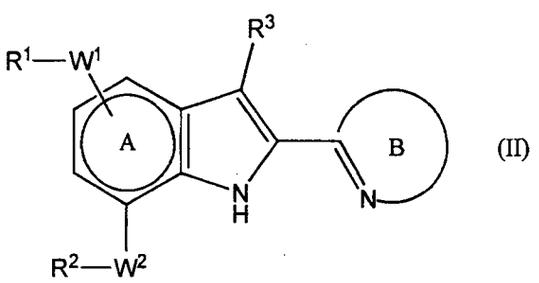
W^1 and W^2 are both O,

R^1 is an optionally substituted C_{6-14} aryl group or an optionally substituted heterocyclic group,

R^2 is an optionally substituted C_{1-6} alkyl group, and

R^3 is a hydrogen atom.

12. A compound represented by the formula (II):



(II)

wherein

ring A is an optionally further substituted 6-membered ring;

ring B is an optionally substituted 5- to 7-membered nitrogen-containing heterocycle;

W^1 and W^2 are independently O, S, SO or SO_2;

R^1 is an optionally substituted C_{3-10} cycloalkyl group, an optionally substituted C_{6-14} aryl group or an optionally substituted heterocyclic group;

R^2 is an optionally substituted C_{1-6} alkyl group or an optionally substituted C_{3-10} cycloalkyl group; and

R^3 is a hydrogen atom or a halogen atom,

or a salt thereof.

13. 2-[2-(7-Methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]-N-methylacetamide or a salt thereof.

14. 2-(2-{7-(2-Methoxy-1-methylethoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-1H-indol-2-yl}-4,5-dihydro-1,3-

thiazol-5-yl)ethanol or a salt thereof.

15. 2-Methyl-1-{2-[7-(1-methylethoxy)-5-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl}propan-2-ol or a salt thereof.

16. N-(2-Hydroxy-2-methylpropyl)-2-[2-(7-methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetamide or a salt thereof.

17. 2-[2-(7-Ethoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]-N-methylacetamide or a salt thereof.

18. N-[2-Hydroxypropyl]-2-[2-(7-methoxy-5-{[6-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-1H-indol-2-yl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]acetamide or a salt thereof.

19. A prodrug of the compound of claim 1.

20. A glucokinase activator comprising the compound of claim 1 or a prodrug thereof.

21. A pharmaceutical agent comprising the compound of claim 1 or a prodrug thereof.

22. The pharmaceutical agent of claim 21, which is an agent for the prophylaxis or treatment of diabetes or obesity.

23. A method for the prophylaxis or treatment of diabetes or obesity in a mammal, which comprises administering the compound of claim 1 or a prodrug thereof to the mammal.

24. Use of the compound of claim 1 or a prodrug thereof for the production of an agent for the prophylaxis or treatment of

diabetes or obesity.

SEQUENCE LISTING

<110> Takeda Pharmaceutical Company Limited

<120> FUSED RING COMPOUNDS AND USE THEREOF

<130> 091368

<150> JP2008-102691
<151> 2008-04-10

<160> 4

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> primer for cloning glucokinase

<400> 1
cagctctcca tccaagcagc cgttgct 27

<210> 2
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> primer for cloning glucokinase

<400> 2

ggcggcctgg gtcctgacaa g 21

<210> 3
<211> 69
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> primer for cloning glucokinase

<400> 3
ggatccatgc ccagaccaag atcccaactc ccacaaccca actcccaggt
agagcagatc 60

ctggcagag 69

<210> 4
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> primer for cloning glucokinase

<400> 4
gaattcctgg cccagcatac aggc 24

~~306~~
305

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 Km 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 postpandrial (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 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 anormalidad 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 anormalidad 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.

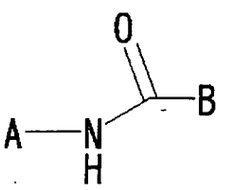
En años recientes, se ha aclarado que la glucocinasa tipo célula β pancreática se expresa localmente en el centro de alimentación (Hipotálamo Ventromedial: VHM) de cerebro de rata. Un subconjunto de células nerviosas presentes en VHM es denominado neuronas de respuesta a glucosa, y desempeña un papel 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

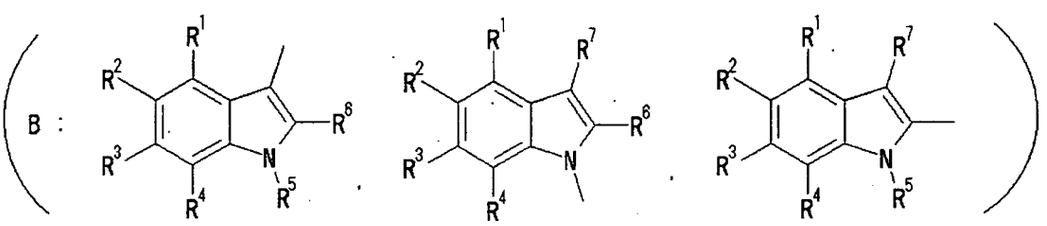
secreción de insulina en la célula β pancreática, a diferencia de la célula B pancreática y el hígado, un agente farmacéutico con la capacidad de activar la glucocinasa de VHM tiene la posibilidad de proporcionar, no únicamente un efecto correctivo de glucosa sanguínea, sino también la mejoría de obesidad.

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:





en donde

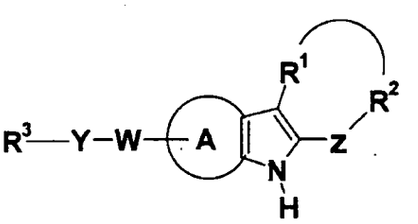
R^1, R^2, R^3, R^4, R^6 y R^7 son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, nitro, -CN, -OH, -COOH, -CF_3, -$NR^{10}R^{11}$ en donde R^{10} y R^{11} son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo C_{1-6} alquilo, -CO-C_{1-6} alquilo,

carboxi-C_{1-6} alquilo, -C-C_{1-6} alquil-COOH, -SO_2CH_3, un grupo arilo y similares, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{3-8} cicloalquilo, un grupo heteroarilo y similares;

R^5 es un grupo C_{1-6} 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:



(I)

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, CR^5R^6 en donde R^5 y R^6 son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo, o NR^7 en donde R^7 es un átomo de hidrógeno o $R^{3'}$ -Y'- en donde $R^{3'}$ es un grupo de hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo hidroxi 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 C_{1-6}

alquilo, Y es un enlace, CO, $S(O)_p$ en donde p es 0, 1 ó 2, o CR^8R^9 en donde R^8 y R^9 son independientemente un átomo de hidrógeno o a C_{1-6} alquilo,

R^3 es un grupo de hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo hidroxi 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 NR^{10} en donde R^{10} es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo,

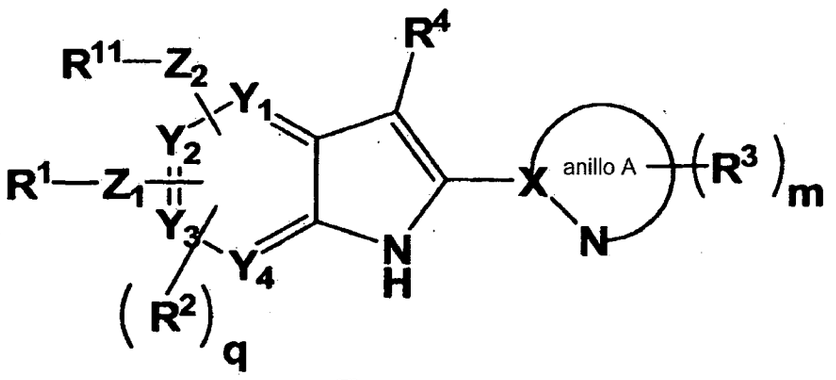
R^1 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo hidroxi opcionalmente sustituido o un grupo mercapto opcionalmente sustituido,

R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo hidroxi 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:



(I)

en donde

R^1 es un grupo arilo 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;

al menos dos de Y_1, Y_2, Y_3 y Y_4 son independientemente átomos de 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

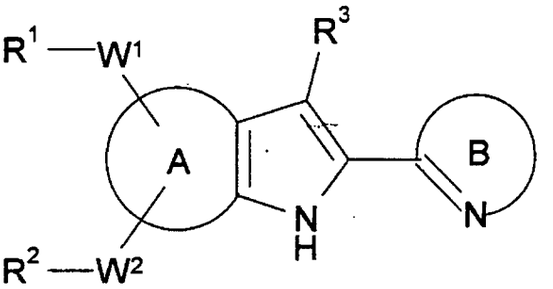
PTL 2: WO 2006/112549

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):



(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;

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

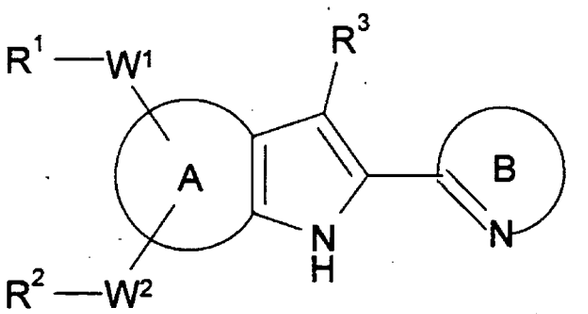
R^3 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, siempre que se excluya N-metil-4-[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio]-2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indol-7-amina,

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):



(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;

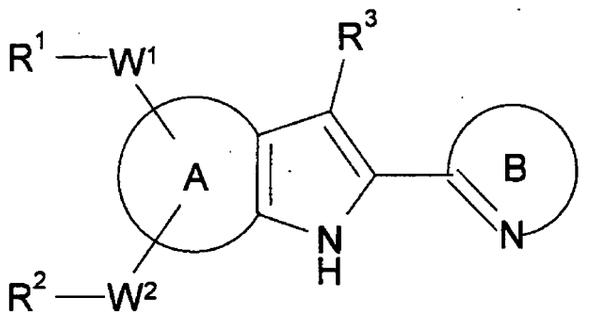
R^2 es un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido o un grupo C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido; y

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)



(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;

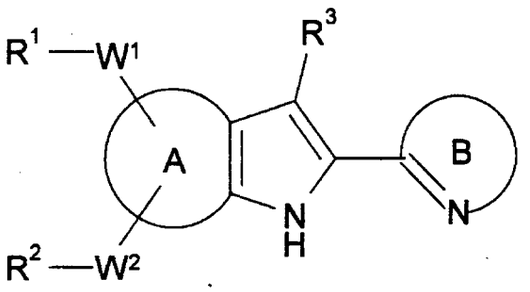
W^1 y W^2 son independientemente O, S, SO, SO_2 o NR^4 en donde R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo;

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 representado por la fórmula (I):



(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;

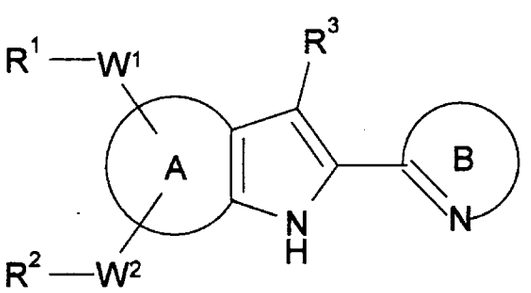
W^1 y W^2 son independientemente O, S, SO, SO_2 o NR^4 en donde R^4 es un grupo C_{1-6} alquilo;

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):



(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 0;

[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,

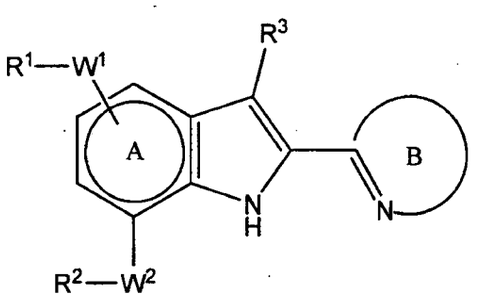
W^1 y W^2 ambos son O,

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):



(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;

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 grupo 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 [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 "C_{1-3} alquilenodioxi" en la presente especificación significa metilenodioxi, etilenodioxi o similares.

A menos que se especifique lo contrario, el "grupo C_{1-6} 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.

A menos que se especifique lo contrario, el "grupo C_{2-6} 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 C_{1-6} 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 C_{1-6} alcoxi-carbonilo" en la presente especificación significa metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo o similares.

A menos que se especifique lo contrario, el "grupo C_{1-6} 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.

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.

El "grupo C_{2-6} alquilo" del "grupo C_{2-6} alquilo opcionalmente sustituido" y "metilo" del "grupo metilo sustituido" para R^1, tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes en posiciones sustituibles.

Los ejemplos del sustituyente incluyen

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

(2) un grupo C_{6-14} arilo (por ejemplo, fenilo, naftilo) 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 hidroxi,

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

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

(d) un átomo de halógeno;

(4) un grupo heterocíclico no aromático (por ejemplo, tetrahidrofurilo, 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 hidroxi,

(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 hidroxi 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 hidroxi y un grupo C_{1-6} alquilo,

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

(l) un grupo heterocíclico no aromático (por ejemplo, tetrahidrotiopiranilo, 1-oxidotetrahidrotiopiranilo, 1,1-

dioxidotetrahidrotiopiranilo);

(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, azetidinilcarbonilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo hidroxi,

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

(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 hidroxi, 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, tetrahidropiranilo);

(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 hidroxi;

(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} alqueniloxi (por ejemplo, eteniloxi) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno;

(19) un grupo C_{3-10} cicloalcoxi (por ejemplo, ciclohexiloxi);

(20) un grupo C_{7-13} aralquiloxi (por ejemplo, benciloxi) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno;

(21) un grupo C_{6-14} ariloxi (por ejemplo, feniloxi, naftiloxi);

(22) un grupo C_{1-6} alquil-carboniloxi (por ejemplo, acetiloxi, ter-butilcarboniloxi);

(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) a 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 heterociclil-carboniltio aromático (por ejemplo, indolilcarboniltio) 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)];

(37) un grupo formilo;

(38) un grupo heterociclil-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 heterociclil-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 C_{2-6} alquilo" del "grupo C_{2-6} alquilo opcionalmente sustituido" para R^1 tiene opcionalmente;

(2) un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo carboxi,

(c) un grupo hidroxi,

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

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

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

(g) un grupo C_{1-6} 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 C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo carboxi, un grupo hidroxi, un grupo C_{1-6} alcoxi, una grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo, un grupo amino y un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo,

(ii) 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 hidroxi, un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo, un grupo amino y un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo,

(iii) 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 grupo hidroxi, un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo y un grupo amino, y

(iv) un grupo amino opcionalmente mono o di-sustituido por un sustituyente(s) seleccionado de un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo carboxi, un grupo hidroxi, un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo y un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo,

(i) un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, tienilo, tetrazolilo, imidazolilo, furilo, piridilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos C_{1-6} 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 C_{1-6} 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 hidroxi 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 hidroxi,

(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 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 del "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" para R^1, 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.

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), hexametileniminilo (por ejemplo, hexametilenimin-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), tioxooxazolidinilo (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-tetrahidroquinol-in-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;

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 tetrahidropiranilo),

(4) un grupo hidroxi,

(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 tetrahidropiranilo),

(4) un grupo hidroxi,

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

(6) un grupo di-ter-butilfenilsililoxi.

R^3 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

R^3 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 R^1, 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 R^1, 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 $-W^1-R^1$ y $-W^2-R^2$, 1 ó 2 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 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, hexametilenimina, 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 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 hidroxi,

(b) un grupo carbamoilo,

(c) un grupo carboxi,

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

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

(2) un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo (preferentemente etoxicarbonilo) y similares.

En otra modalidad, los ejemplos preferidos del sustituyente incluyen

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

(a) un grupo hidroxi,

(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 hidroxi 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 heterociclil-carbonilo no aromático (preferentemente morfolinilcarbonilo),

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

(a) un grupo hidroxi,

(b) un grupo carbamoilo,

(c) un grupo carboxi,

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

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

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

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 hidroxi,

(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 hidroxi 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

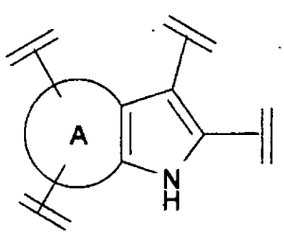
etoxicarbonilo]

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

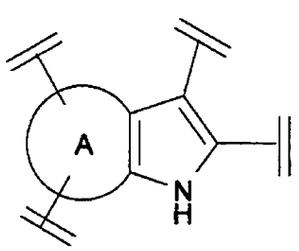
(g) un grupo heterociclil-carbonilo no aromático (preferentemente morfolinilcarbonilo), y

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

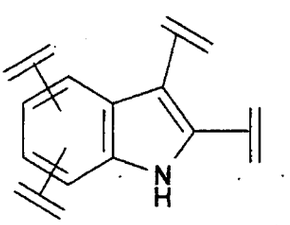
En la fórmula (I), la estructura representada por



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 hidroxi,

(b) un grupo carbamoilo,

(c) un grupo carboxi,

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

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

(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 hidroxi,

(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 hidroxi 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 heterociclil-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 C_{1-6} alquilo (preferentemente metilo),

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

(4) un grupo hidroxi,

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

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

R^3 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;

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 (B-II)]

El compuesto II) 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 hidroxi,

(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 hidroxi 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 heterociclil-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 hidroxi,

(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 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 álcali 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, diciclohexilamina, N,N-dibenciletilendiamina y similares.

Los ejemplos preferidos de la sal con ácido inorgánico incluyen sal con ácido hidroclórico, ácido hidrobrómico, 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.

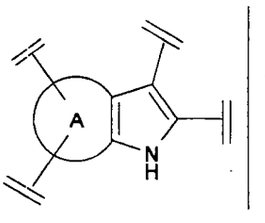
Los ejemplos preferidos de la sal con aminoácido básico incluyen sales con arginina, lisina, ornitina y similares. Los ejemplos preferidos de la sal con aminoácido, ácido incluye sales con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

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) metoxicarbonilación, tetrahidrofuranilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación o ter-butilación); un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxi en el compuesto (I) a acilación, alquilación, fosforilación, o boración (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxi en el compuesto (I) a un proceso de acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación, o dimetilaminometilcarbonilación); un compuesto obtenido

sometiendo un grupo carboxi en el compuesto (I) a un proceso de esterificación o amidación (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo carboxi en el compuesto (I) a un proceso se esterificación con etilo, esterificación con fenilo, esterificación con carboximetilo, esterificación con dimetilaminometilo, esterificación con pivaloiloximetilo, esterificación con etoxicarboniloxietilo, esterificación con ftalidilo, esterificación con (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo, esterificación conciclohexiloxicarboniletilo 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, ^{3}H, ^{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 ^{1}H ha sido convertido a $^{2}H(D)$ 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, sucarosa, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, almidón de carboximetilo de sodio, ácido silícico anhídrido ligero, hidroxipropilcelulosa sustituida de bajo nivel y similares.

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 estearíltrietanolamina, 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 fenetílico, 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 tipo1, 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 arterioesclerosis; un agente para profilaxis o tratamiento de tolerancia 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 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 cardiaca, 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, emiglitato), biguanidas (por ejemplo, metformin, buformin o una sal del mismo (por ejemplo, clorhidrato, fumarato, succinato)), secretagogos de insulina [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 β3 (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)NH_2, 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 (contransportador de sodio-glucosa) (por ejemplo, T-1095), inhibidores de deshidrogenasa 11β-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 insulinotrópico dependiente de Glucosa) y similares.

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, cilexetilo 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.

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 pancréatica (por ejemplo, orlistat, ATL-962), agonistas β3 (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, hidroclorotiazida, hidroflometiazida, bencilhidroclorotiazida, 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), cisplatin, carboplatin, 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 sildenafilo 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.

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

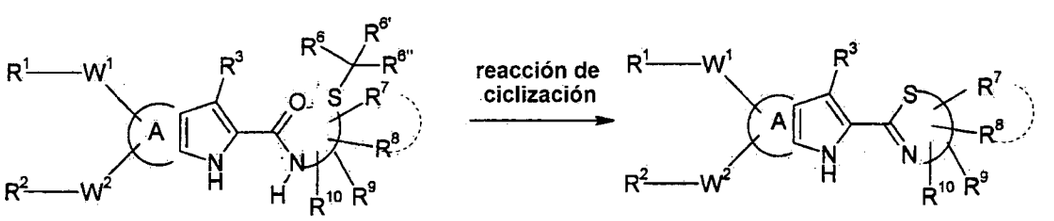
Se pueden utilizar dos o más tipos de fármacos de

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



(2) (I-B)

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.

Los ejemplos del "grupo C_{6-14} arilo opcionalmente sustituido" para R^6, $R^{6'}$ o $R^{6''}$ incluyen los similares al "grupo C_{6-14} arilo opcionalmente sustituido" para R^1, 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 pentacluroro 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.

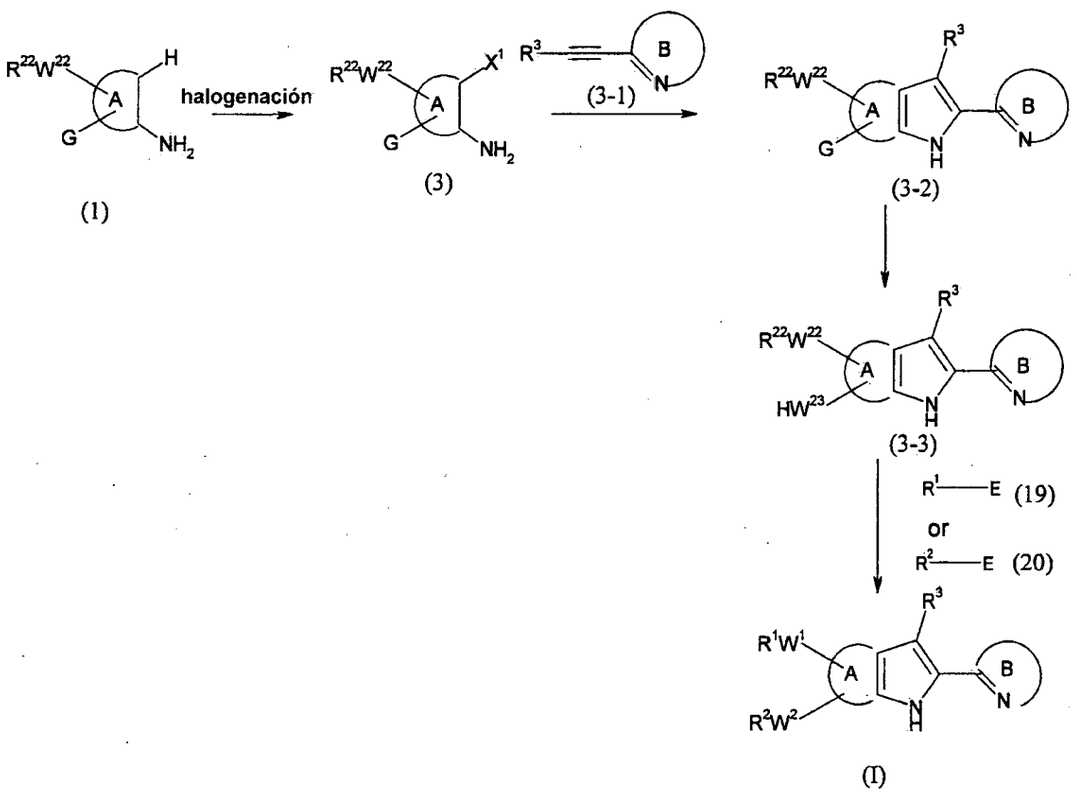
La cantidad de óxido de trifenilfosfina que será utilizada generalmente es de 1 a 10 mol, preferentemente 1 a 6 mol, por 1 mol del compuesto (2).

La cantidad del anhídrido trifluorometanosulfónico o pentacluroro 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



en donde G es un grupo nitro, un grupo amino opcionalmente protegido o un grupo hidroxi opcionalmente protegido; X^1 es un átomo de halógeno; R^{22} es cualesquiera de los R^1 y R^2 antes mencionado; W^{22} es W^1 cuando R^{22} es R^1, o W^2 cuando R^{22} es R^2; W^{23} es W^2 cuando R^{22} es R^1, o W^1 cuando R^{22} es R^2; E es un grupo hidroxi o un grupo de partida; y los otros símbolos son 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 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 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; 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-diazabiciclo[4.3.0]-5-noneno, 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octane, 1,8-diazabiciclo [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 hidroxi 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 catalizadora 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.

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 hidroxi, 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-diazabiciclo[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 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-diazabiciclo[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).

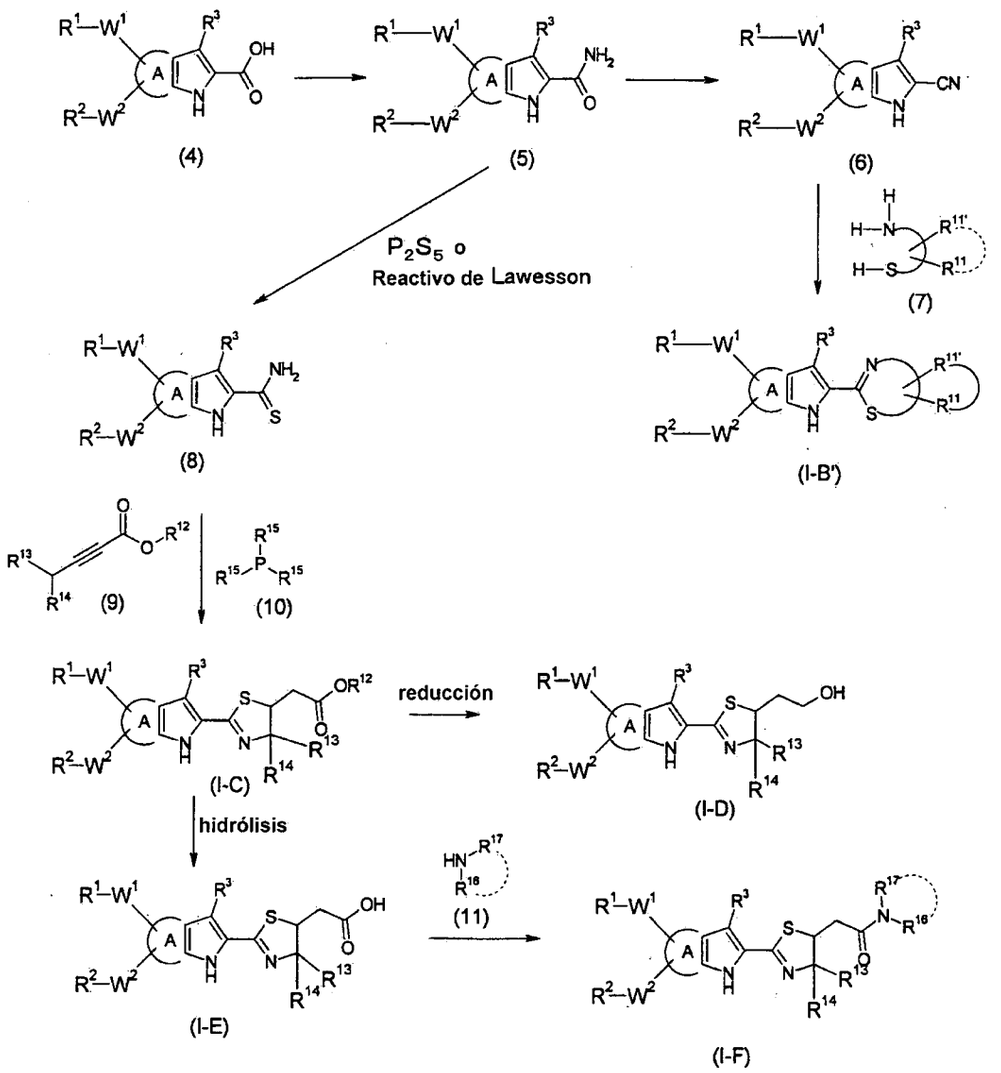
La temperatura de reacción generalmente es de -50°C a 150°C, preferentemente de -10°C a 120°C.

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 "substituyente" antes mencionado para el anillo B; R^{12} es un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente substituido o un grupo C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente substituido; R^{15} es un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente substituido o un grupo arilo opcionalmente substituido; R^{16} y R^{17} son independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente

substituido por 1 a 3 substituyentes seleccionados de un grupo carboxi, un grupo hidroxi, 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 substituido por 1 a 3 substituyentes seleccionados de un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo carboxi, un grupo hidroxi, 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 substituido por 1 a 3 substituyentes seleccionados de un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo carboxi, un grupo hidroxi, un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo y un grupo amino; o un grupo amino opcionalmente mono- o di-substituido por un substituyente(s) seleccionado de un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo carboxi, un grupo hidroxi, un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo y un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo, o R^{16} y R^{17} en combinación, forman opcionalmente un heterociclo que contiene nitrógeno (por ejemplo, morfolina) opcionalmente substituido por 1 a 3 substituyentes seleccionados de un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo carboxi, un grupo hidroxi, un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo, un grupo amino y un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo; y los otros símbolos son tal como se definieron anteriormente.

Los ejemplos del "grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente substituido" para R^{12} o R^{15} incluyen los similares al "grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente substituido" para R^2.

Los ejemplos del "grupo C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente substituido" para R^{12} incluyen los similares al "grupo C_{3-10}

cicloalquilo opcionalmente substituido" para R^1.

Los ejemplos del "grupo C_{6-14} arilo opcionalmente substituido" para R^{15} incluyen los similares al "grupo C_{6-14} arilo opcionalmente substituido" para R^1.

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 amonia, o una sal del mismo a condensación directa con un agente de condensación (por ejemplo, diciclohexilcarbodiimida), 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 amonia 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 dialquilfosfato, fenilfosfato, difenilfosfato, dibencilfosfato, fosfato halogenado y similares; ácido dialquilfosforoso; 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 piválico, 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 piridilíco, 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-hidroxiftalimida, 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 diciclohexilamina, 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-hidroxibenztriazo 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.

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-diazabiciclo[4.3.0]-5-noneno, 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano, 1,8-

diazabiciclo[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 influencian 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 amonia 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 influencía 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 influencian 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), oxicloruro 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-clorobencensulfoniloxi)-6-cloro-1H-benzotriazol, reactivo-Vilsmeier (preparado a través de la reacción de N,N'-dimetilformamida y cloruro de tionilo, fosgeno, cloroformato de triclorometilo, oxicloruro 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 influencian 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, oxicloruro 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 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 hidroclórico, 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, 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

412

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.

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 hidroclórico, 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 álcali tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario y similares; carbonatos de metal álcali tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares; C_{1-6} alcóxidos de metal álcali 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.

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

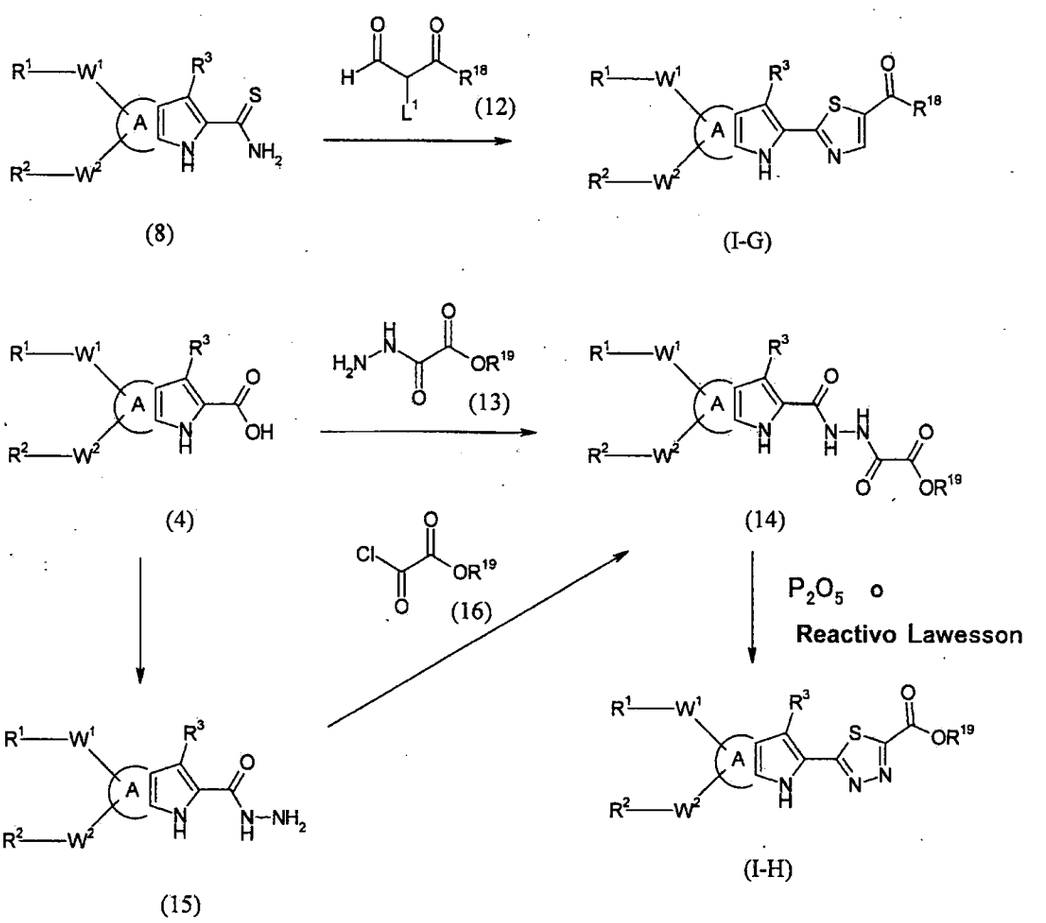
reacción para producir el compuesto (5) a partir del compuesto (4) en el Esquema de Reacción 3.

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



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 hidroclórico, 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.

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 influencian 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.

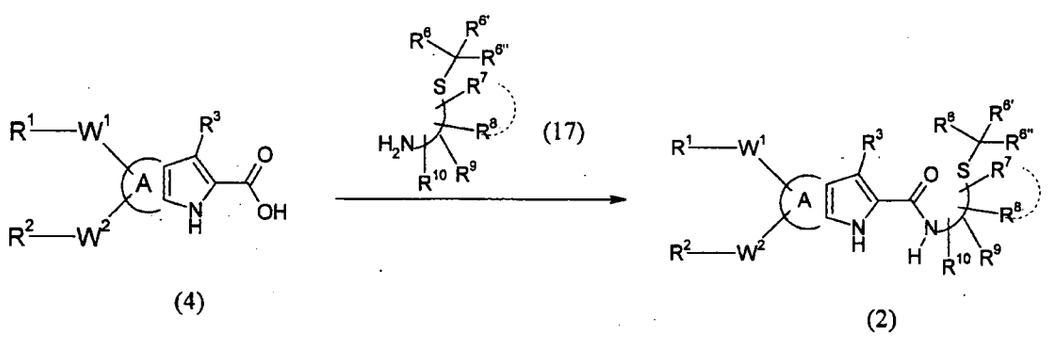
La cantidad del pentasulfuro difosforoso o reactivo de Lawesson que será utilizada generalmente es de 0.5 a 10 moles, preferentemente 0.5 a 3 moles, por 1 mol del compuesto (14).

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



(4) (2)

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).

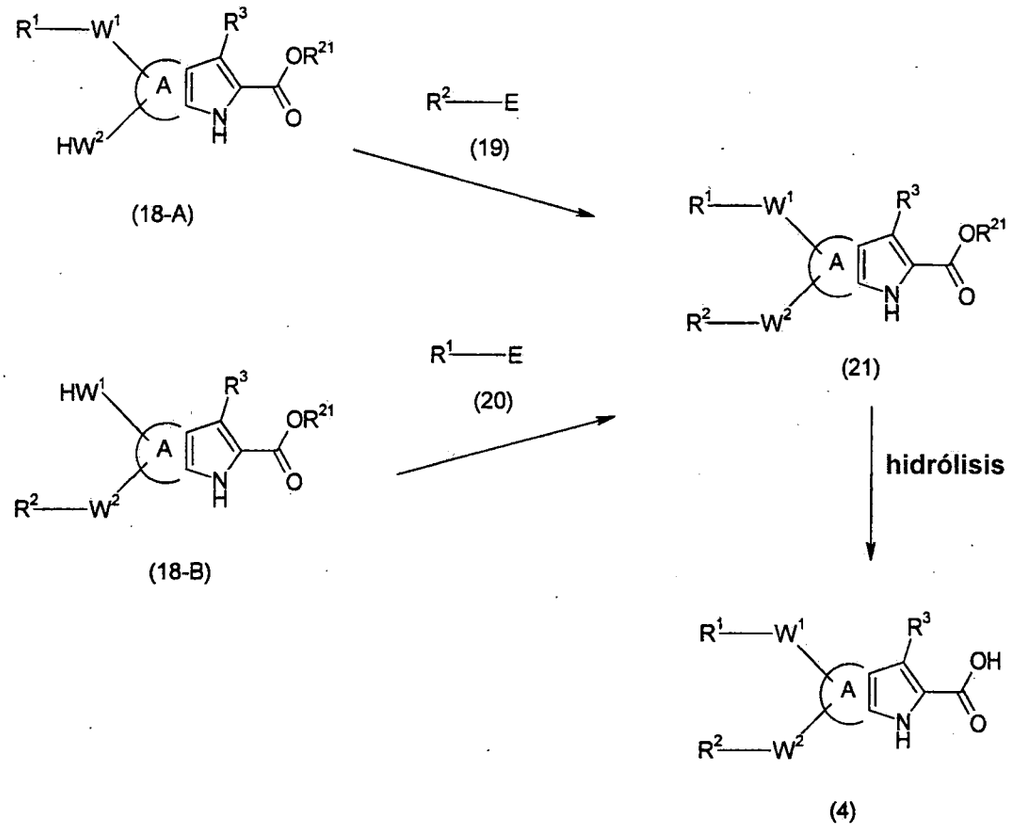
La cantidad de la base que será utilizada generalmente es de 1 a 10 moles, preferentemente 1 a 3 moles, por 1 mol del compuesto (4).

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 R^{21} es un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido; y los otros símbolos son tal como se definió anteriormente.

Los ejemplos del "grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido" para R^{21} incluyen los similares al "grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido" para R^2.

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.

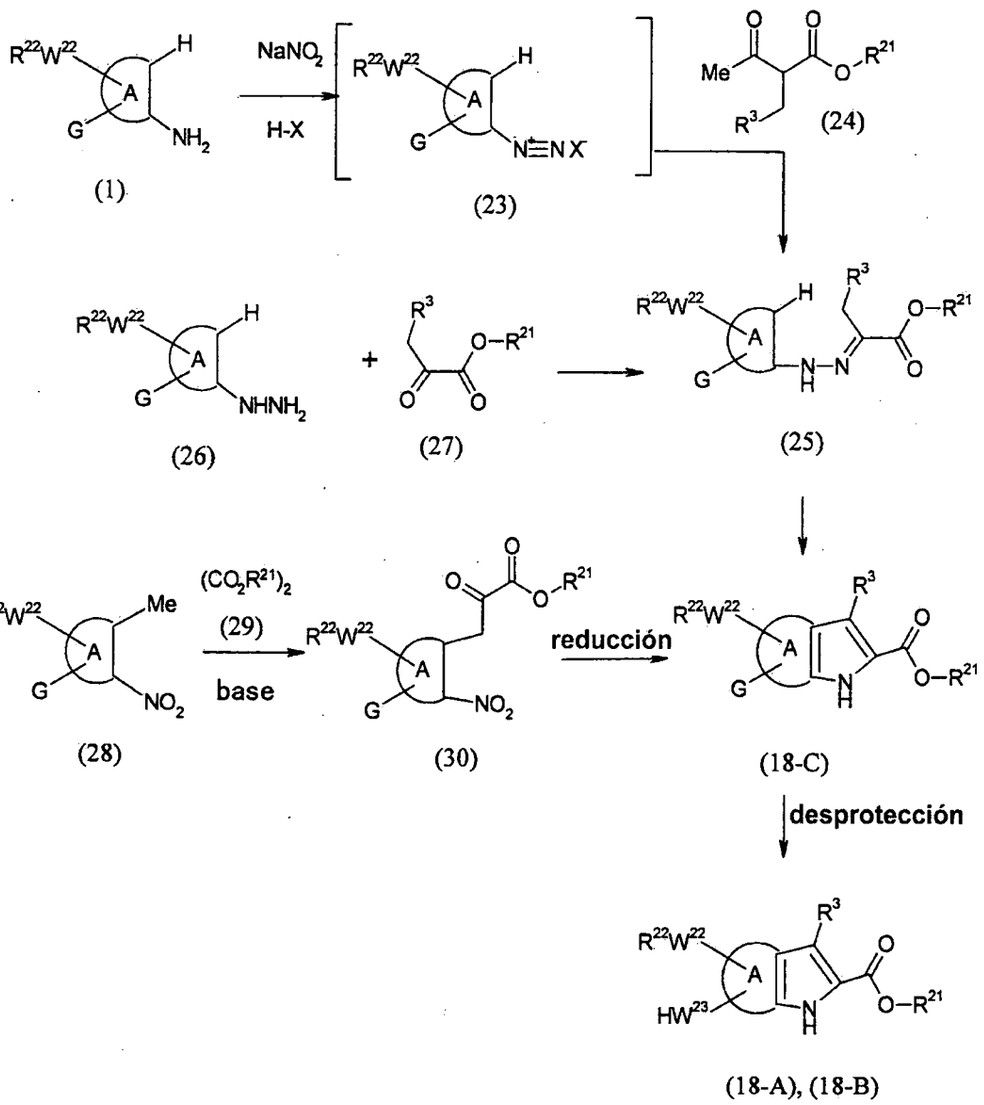
En el segundo paso, el compuesto (4) se puede producir sometiendo el compuesto (21) a hidrólisis.

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 minera tal como ácido hidroclórico, 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 hidroclórico, 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 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 álcali 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 álcali tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares; carbonatos de hidrógeno de metal álcali 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-diazabiciclo [4.3.0]-5-noneno, 1,4-

diazabiciclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabiciclo[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 álcali 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

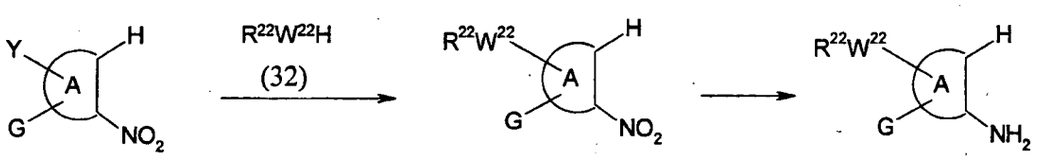
cantidad del agente de reducción y catalizador que será utilizado, generalmente es de 0.5 a 100 horas, preferentemente 1 a 50 horas. La temperatura de reacción generalmente es de -20°C a 120°C, preferentemente 0°C a 80°C.

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 hidroxi protegido contra desprotección generalmente utilizada en la química de péptidos y similares, tal como un tratamiento de ácido, un tratamiento álcali 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



(31) (33) (1)

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.

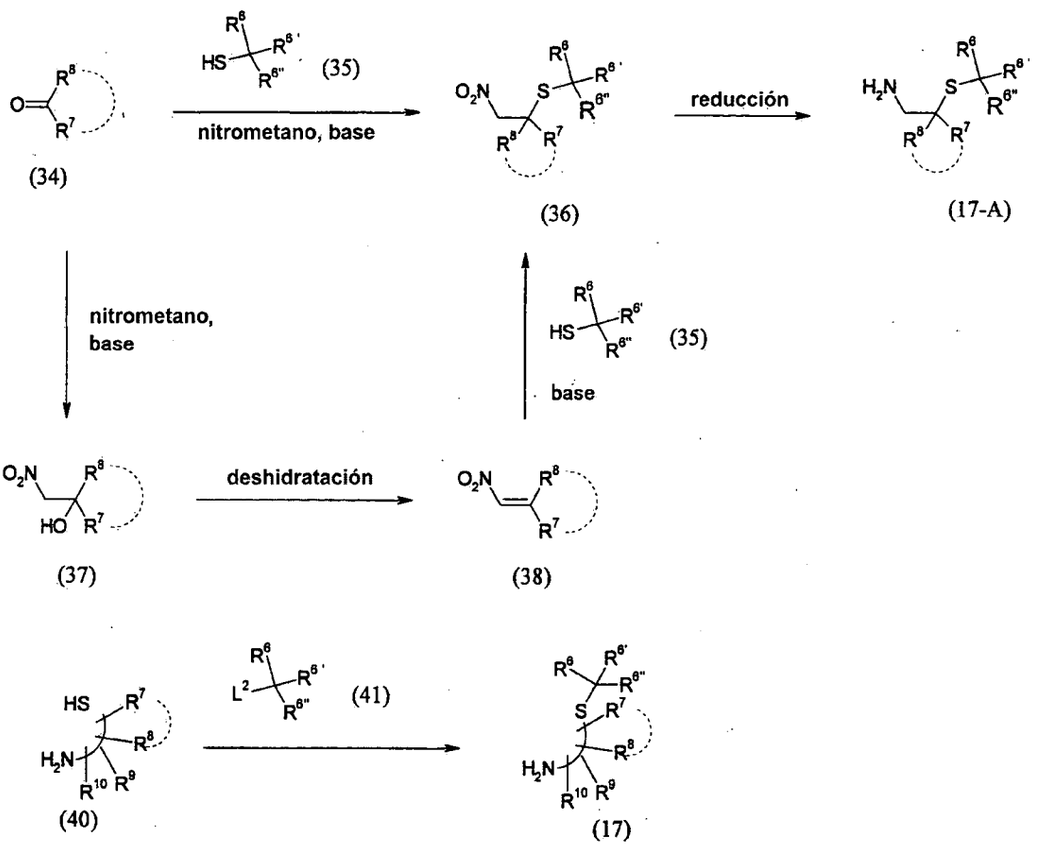
En el segundo paso, el compuesto (1) se puede producir sometiendo el compuesto (33) a una reacción de reducción.

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 C_{1-6} alcóxidos de metal álcali 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 álcali 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 álcali tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares; carbonatos de hidrógeno de metal álcali tales como carbonato de hidrógeno de sodio, carbonato de hidrógeno de potasio y similares; C_{1-6} alcóxidos de metal álcali 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-diazabiciclo [4.3.0]-5-noneno, 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabiciclo[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 diisobutilaluminio, hidruro de tributilestaño 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 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. 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.

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 hidroclórico, ácido sulfúrico 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.

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.

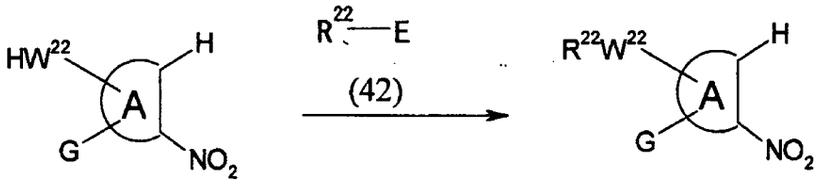
Cuando se utiliza una base, la cantidad del compuesto (41) y la base que será utilizada generalmente es de 1 a 10 moles, preferentemente 1 a 3 moles, por 1 mol del compuesto (40), respectivamente.

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



(41) (33)

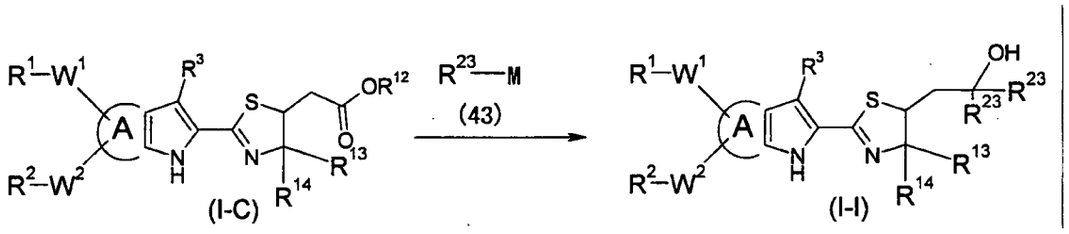
en donde cada símbolo es tal como se definió anteriormente.

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



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-butilitio, 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 hidroxi, 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, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo), un grupo benzoilo, un grupo C_{7-13} aralquil-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo), un grupo C_{7-13} aralquiloxi-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonil), 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 hidroxi 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. 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 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: singleto

d: dobleto

t: tripleto

q: cuarteto

spt: septeto

m: multipleto

br: amplio

brs: singleto amplio

J: constante de acoplamiento

Hz: Hertz

$CDCl_3$: cloroformo deuterado

DMSO-d_6: sulfóxido-d_6 de dimetilo

^{1}H-RMN: resonancia magnética nuclear de protones

mp: punto de fusión

TFA: ácido trifluoroacético

$MgSO_4$: sulfato de magnesio

CO_2: 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%

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 µM, 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.

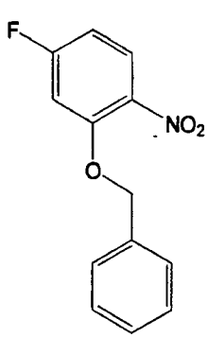
Ciclo de gradiente: 0.00 minutos (SOLUCION A/SOLUCION B = 95/5), 1.00 minutos (SOLUCION A/SOLUCION B = 95/5), 2.00 minutos (SOLUCION A/SOLUCION B = 80/20), 5.00 minutos (SOLUCION A/SOLUCION B = 5/95), 5.10 minutos (SOLUCION A/SOLUCION B = 0/100), 7.00 minutos (SOLUCION A/SOLUCION = B 100/0)

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 quirálica, 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

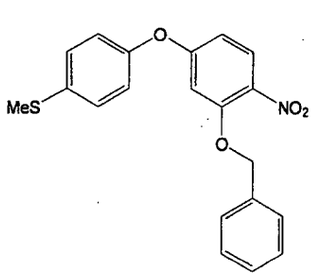


A una mezcla de 5-fluoro-2-nitrofenol (50.0 g), carbonato de potasio (44.0 g) y N,N-dimetilformamida (150 mL) se le agregó bromuro de bencilo (59.9 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se agregó agua, y la mezcla 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,

^{1}H 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

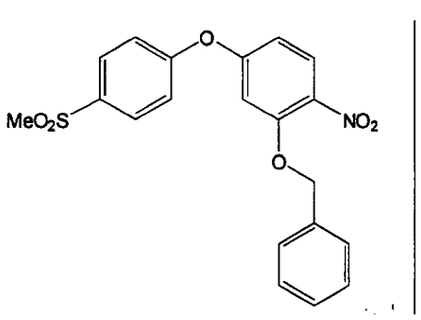


Una mezcla de 2-(benciloxi)-4-fluoro-1-nitrobenceno (16.8 g), 4-metiltiofenol (10.0 g), carbonato de potasio (14.1 g) y N,N-dimetilformamida (150 mL) se agitó a una temperatura de 80°C durante 2 horas La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se agregó agua, y la mezcla se sometió a extracción 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 de 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 recristalizó 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

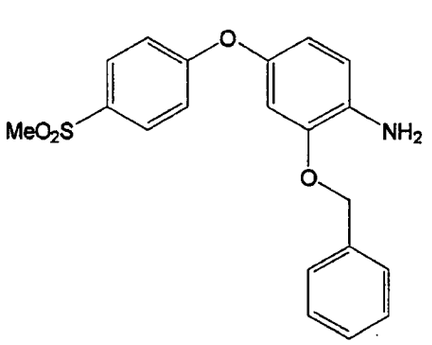


Se disolvió 2-(benciloxi)-4-[4-(metiltio)fenoxi]-1-

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

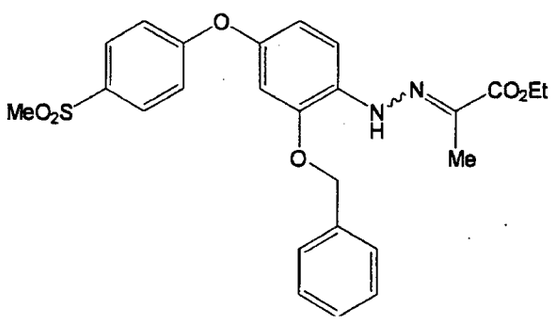


Una mezcla de 2-(benciloxi)-4-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1-nitrobenceno (11.0 g), polvo de hierro (7.6 g), cloruro de calcio (0.3 g), agua (30 mL) y etanol (120 mL) se agitó a una temperatura de 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se

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 de lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (9.3 g, rendimiento 92%) en la forma de crisdtales color amarillo pálido. MS 370 (MH^+).

Ejemplo de Referencia 5

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



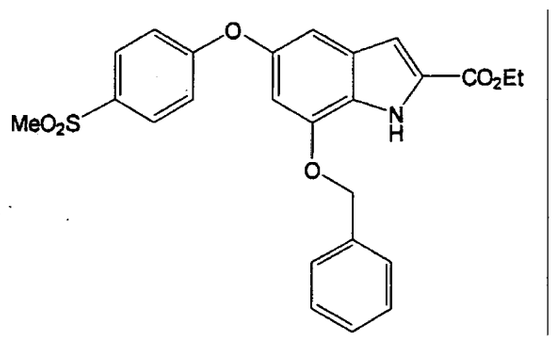
Se suspendió 2-(benciloxi)-4-[4-(metilsulfonil)fenoxi]anilina (43.8 g) en un solvente mezclado de acetonitrilo (50 mL)-etanol (400 mL), y se agregó ácido hidroclórico concentrado (25 mL) a una temperatura de 10°C. Posteriormente, se agregó etanol (100 mL). Se agregó en forma de gotas nitrito de sodio (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.

^{1}H 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

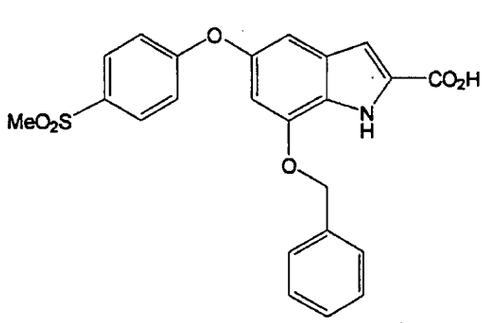


Se sometió a reflujo monohidrato de ácido p-toluensulfónico (16.1 g) en tolueno durante 1.5 horas para eliminar el agua mediante deshidratación azeotrópica. Esta

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 de 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 recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar cristales color amarillo pálido, punto de fusión 148-149°C.

Ejemplo de Referencia 7

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

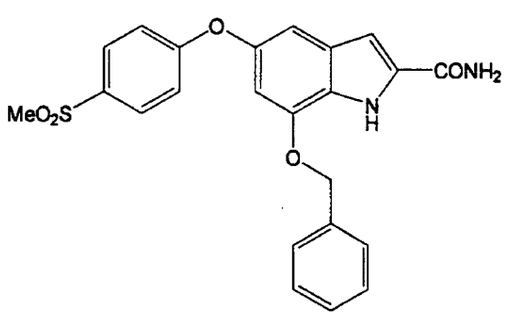


Se disolvió 7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-

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 dejo enfriar a temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, y la mezcla se neutralizó con ácido hidroclórico 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 recristalizó 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

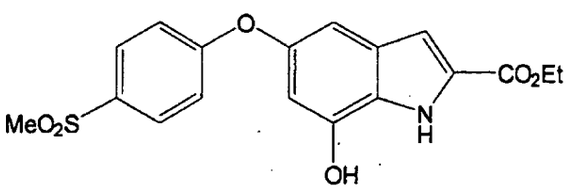


Una mezcla de ácido 7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxílico (1.59 g), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil-3-etilcarbodiimida (1.4 g), sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (1.1 g) y N,N-dimetilformamida (40 mL) se agitó a temperatura de temperatura ambiente

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 recristalizó 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

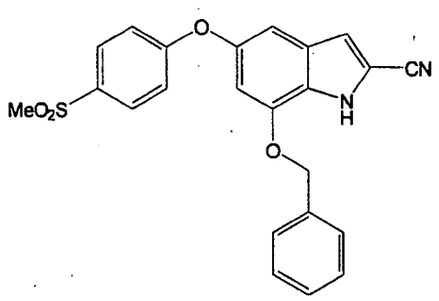


Se disolvió 7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (0.40 g) en un solvente mezclado de tetrahidrofurano (5 mL)-etanol (5 mL), se agregó paladio-carbono al 10% (50% que contiene agua, 0.80 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas bajo una atmósfera 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 de 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 recristalizó 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

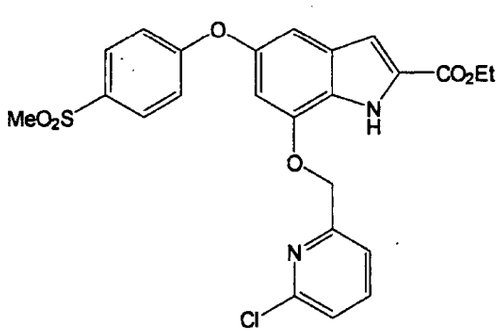


A una mezcla de 7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida (840 mg), piridina (0.23 mL) y N,N-dimetilformamida (20 mL) se le agregó en forma de gotas cloruro de oxalilo (0.25 mL) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se agregó en forma sucesiva piridina (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 recristalizaron 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

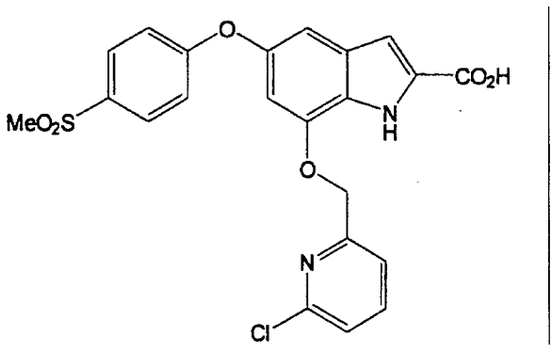


Una mezcla de 7-hidroxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (1.39 g), 2-(bromometil)-6-cloropiridina (840 mg), carbonato de potasio (1.02 g) y N,N-dimetilformamida (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se 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 de 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

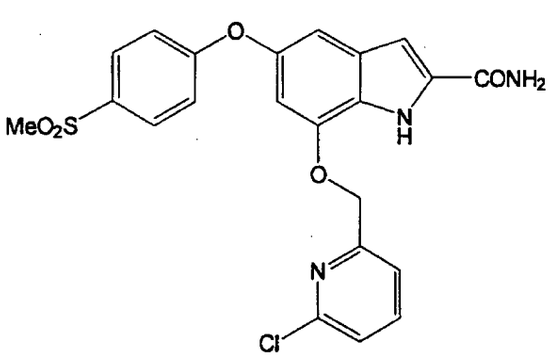


Se disolvió 7-[(6-cloropiridin-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (1.0 g) en un solvente mezclado de tetrahidrofurano (10 mL)-etanol (10 mL), se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (5 mL), y la mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 50 minutos. La solución de reacción se dejo enfriar a temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, y la mezcla se neutralizó con ácido hidroclórico 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 recristalizaron a partir de N,N-dimetilformamida-agua para proporcionar cristales incoloros,

punto de fusión 249°C a 250°C (descomposición).

Ejemplo de Referencia 13

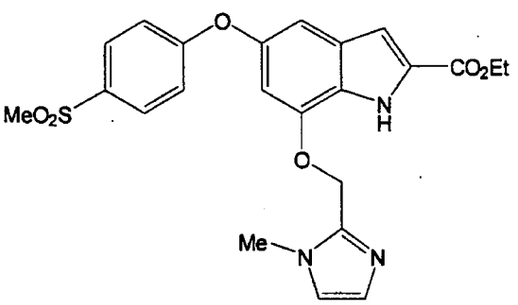
7-[(6-Cloropiridin-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida



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 recristalizaron a partir de N,N-dimetilformamida-agua para proporcionar cristales incoloros, punto de fusión 259-260°C.

Ejemplo de Referencia 14

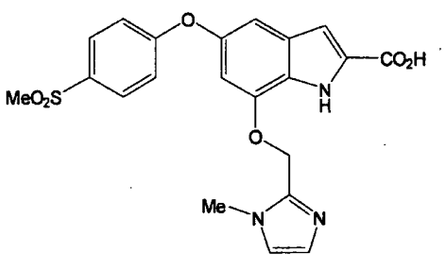
7-[(1-Metil-1H-imidazol-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo



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 recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar cristales incoloros, punto de fusión 91°C a 92°C.

Ejemplo de Referencia 15

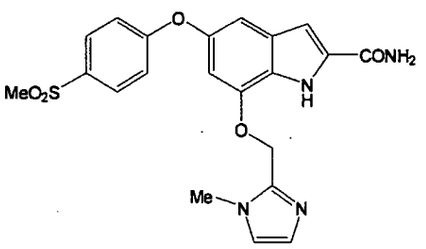
Ácido 7-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxílico



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 dejo enfriar a temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, y la mezcla se neutralizó con ácido hidroclórico 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 recristalizó a partir de N,N-dimetilformamida-agua para proporcionar cristales incoloros, punto de fusión 209-210°C. (descomposición).

Ejemplo de Referencia 16

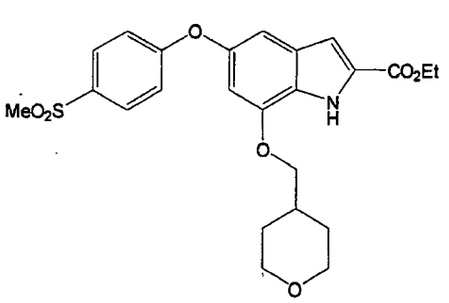
7-[(1-Metil-1H-imidazol-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida



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

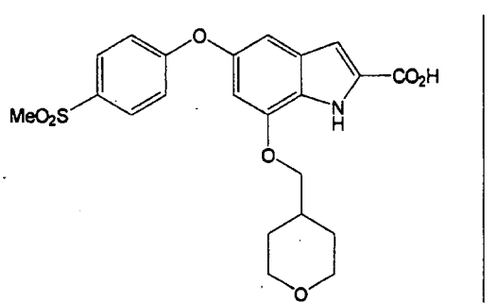
5-[4-(Metilsulfonil)fenoxi]-7-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo



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 dejo 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-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-carboxílico

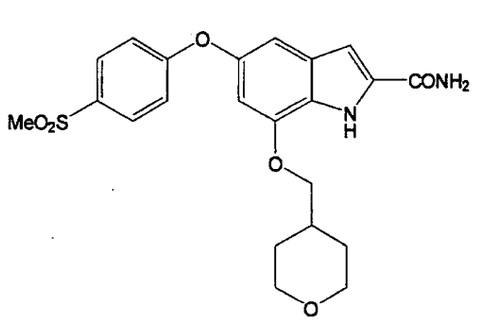


Se disolvió 5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-7-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (3.5 g) en un solvente mezclado de tetrahidrofurano (30 mL)-etanol (30 mL), se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (15 mL), y la mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 1 hora. La solución de reacción se dejo enfriar a temperatura

ambiente, y se concentró bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, y la mezcla se neutralizó con ácido hidroclórico 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 recristalizaron se recristalizaron 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-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-carboxamida

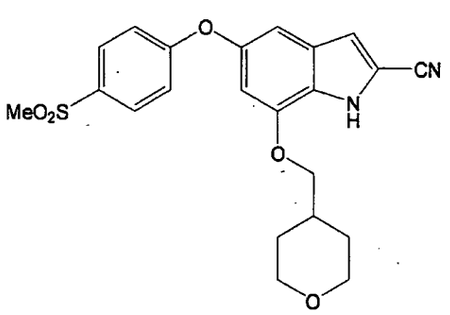


Una mezcla de ácido 5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-7-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-carboxílico (1.0 g), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil-3-etilcarbodiimida (0.9 g), 1-hidroxibenzotriazol (0.6 g) y N,N-dimetilformamida (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó una solución de amonia 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

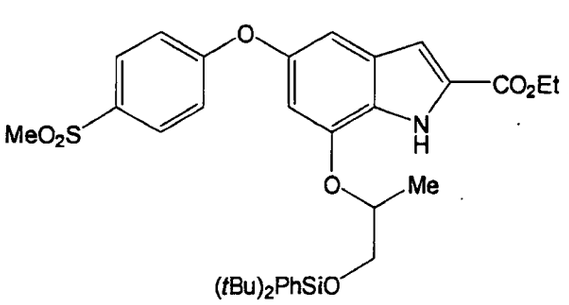


Se disolvió 5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-7-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-carboxamida (250 mg) en N,N-dimetilformamida (5 mL), cloruro cianúrico (311 mg) fue agregado bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se agregó agua a la solución de reacción, y la mezcla se 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(fenilo)silil]oxi}-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo

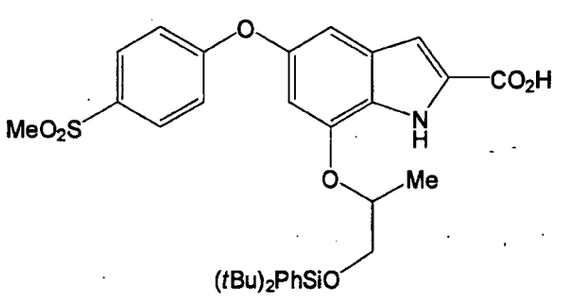


Una mezcla de 7-hidroxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (2.3 g), 1-{[di-ter-butil(fenil)silil]oxi}propan-2-ol (3.9 g), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (3.1 g), tributilfosfina (3.1 mL) y tetrahidrofurano (20 mL) se agitó a una temperatura de 50°C durante 18 horas. La solución de reacción se dejo 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

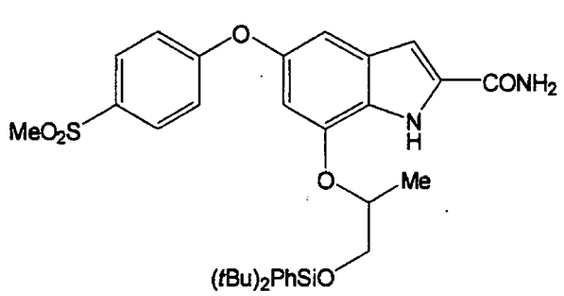


Se disolvió 7-(2-{[di-ter-butil(fenil)silil]oxi}-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (2.4 g) en un solvente mezclado de tetrahidrofurano (10 mL)-etanol (10 mL), se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (5 mL) y la mezcla se agitó a una temperatura de 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 dejo enfriar a temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, y la mezcla se neutralizó con ácido hidroclórico 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

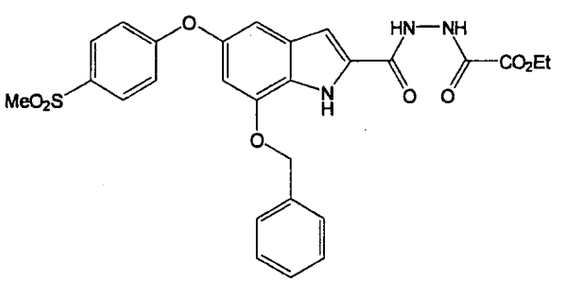


Una mezcla de ácido 7-(2-{[di-ter-butil(fenil)silil]oxi}-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxílico (2.0 g), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil-3-etilcarbodiimida (1.19 g), sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (943 mg) y N,N-dimetilformamida (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 9 horas. La solución de reacción se dejo 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

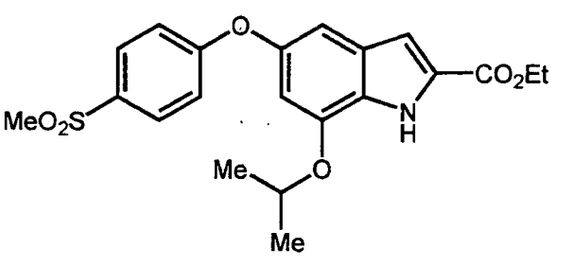


Una solución de monohidrato de hidrazina (0.1 mL) en etanol (2 mL) se agregó en forma de gotas a una solución de oxalato de dietilo (0.3 mL) en etanol (2 mL) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar un sólido color blanco. Una mezcla de ácido 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

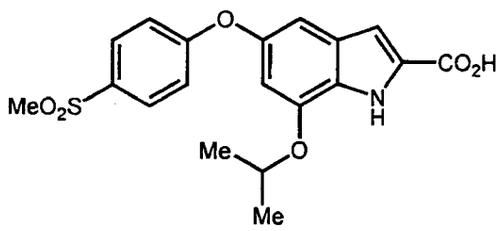


Una mezcla de 7-hidroxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo(2.0 g), tributilfosfina (2.6 mL), 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (2.69 g), 2-propanol (0.81 mL) y tetrahidrofurano (50 mL) se agitó a una temperatura de 70°C durante 5.5 horas. Además, se agregaron a la mezcla tributilfosfina (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

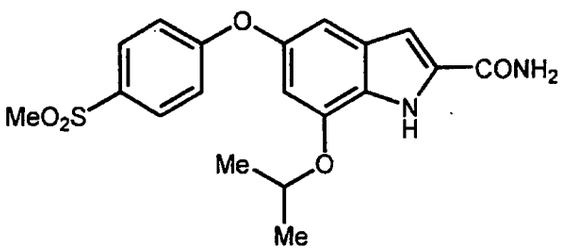


Se disolvió 7-(1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (1.87 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (20 mL) y etanol (20 mL), y se agregó a la mezcla una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (9 mL). Después de agitar a una temperatura de 60°C durante 1 hora, la mezcla 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 hidroclórico 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-

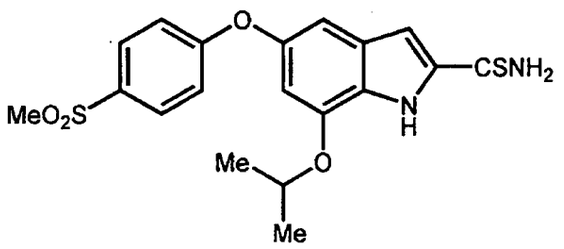
carboxamida



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 extractó 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

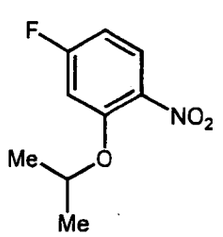
7-(1-Metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carbotioamida



A una solución de 7-(1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida (700 mg) en tetrahidrofurano (40 ml) se le agregó reactivo de lawesson (729 mg) y 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-nitrobenceno



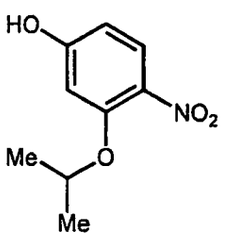
Una mezcla de 5-fluoro-2-nitrofenol (91.0 g), 2-yodopropano (103.4 g), carbonato de potasio (146 g) y N,N-dimetilformamida (600 mL) se agitó a una temperatura de 50°C durante 3.5 horas. La mezcla se concentró bajo presión

reducida y se agregó agua al residuo. La mezcla se extractó 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.

^{1}H 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



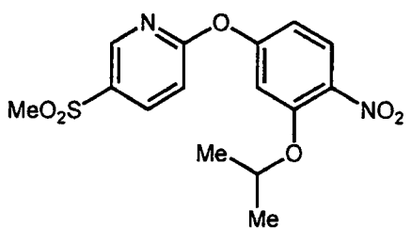
A una solución de 4-fluoro-2-(1-metiletoxi)-1-nitrobenceno (20.34 g) en dimetilsulfóxido (150 mL) se le agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso al 20% (68 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a una temperatura de 60°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregó a la mezcla ácido hidroclórico 6M (50 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 aceite residual se solidificó con hexano para proporcionar el compuesto del título (14.94 g, 74%) en la forma de un sólido color amarillo.

^{1}H 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

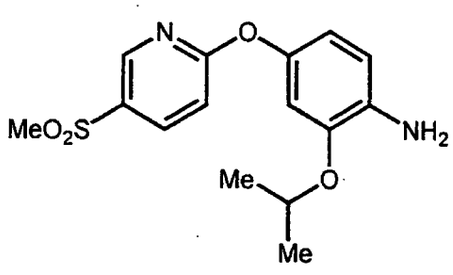
2-[3-(1-Metiletoxi)-4-nitrofenoxi]-5-(metilsulfonil)piridina



Una mezcla de 3-(1-metiletoxi)-4-nitrofenol (27.3 g), carbonato de cesio (90.4 g), 2-bromo-5-(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

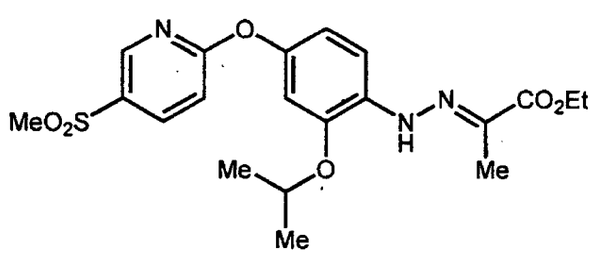
2-(1-Metiletoxi)-4-{[5-(metilsulfonilo)piridin-2-il]oxi}anilina



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 extractó 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-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxilfenil]hidrazono}propanoato de etilo

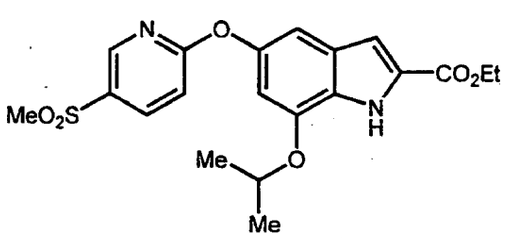


A una suspensión en agitación de 2-(1-metiletoxi)-4-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}anilina (32 g) en una mezcla de acetonitrilo (50 mL) y etanol (100 mL) se le agregó ácido

hidroclórico 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

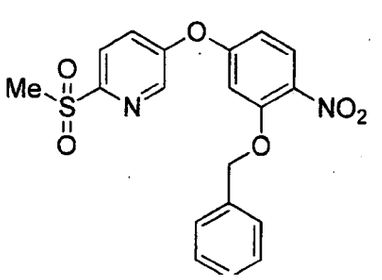


El sólido naranja obtenido en el Ejemplo de Referencia 33 se disolvió en tolueno (180 mL) y la solución se sometió a reflujo durante 2 horas con eliminación azeotrópica de agua. Se sometió a reflujo monohidrato de ácido p-toluensulfónico (37 g) en tolueno (200 mL) durante 2 horas con eliminación azeotrópica 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 extractó 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

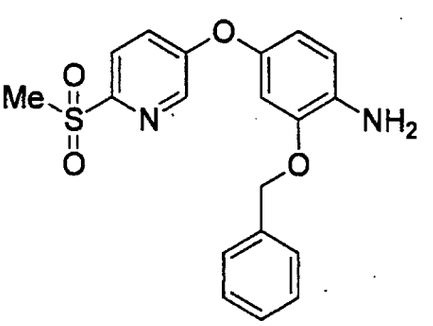


Una mezcla de 2-(benciloxi)-4-fluoro-1-nitrobenceno (21.0 g), 6-(metilsulfonil)piridin-3-ol (14.7 g) y carbonato de potasio (12.2 g) en N,N-dimetilformamida (130 mL) se agitó a una temperatura de 90°C durante 5 horas y posteriormente a una temperatura de 60°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se 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 ($MgSO_4$), 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

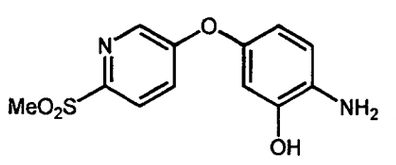
2-(Benciloxi)-4-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}anilina



Una mezcla de 5-[3-(benciloxi)-4-nitrofenoxi]-2-(metilsulfonil)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 ($MgSO_4$), 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

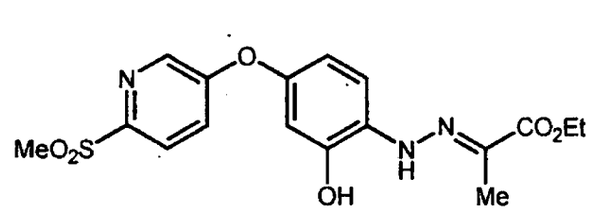
2-Amino-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenol



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

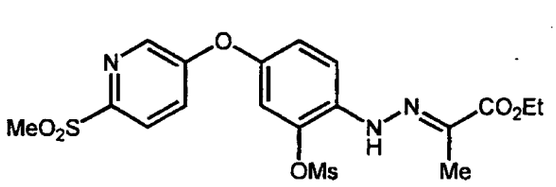


A una suspensión en agitación de 2-amino-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenol (17.28 g) en etanol (150 mL) se le agregó ácido hidroclórico concentrado (13.6 mL) a una temperatura de 0°C. Después de enfriar a temperatura de -5°C,

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 hidroclórico 1M (110 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 (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

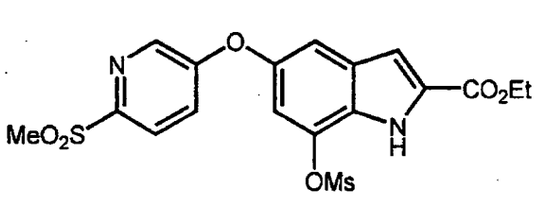


A una solución de 2-[(2-hidroxi-4-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)hidrazono]propanoato de etilo (21.1 g) en piridina (220 mL) se le agregó cloruro de metansulfonilo (5.0 mL) a una temperatura de 0°C. La mezcla se agitó a una temperatura de 0°C durante 2 horas, y posteriormente a temperatura 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 extractó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con ácido hidroclórico 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

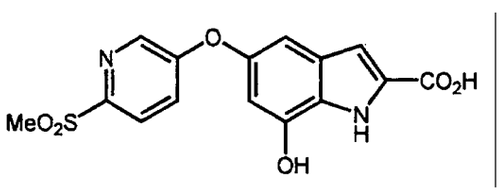


Se agregó ácido metansulfónico (13 mL) a reactivo de Eaton (19 g) a una temperatura de 80°C. Después de agitar a una temperatura de 80°C durante 20 minutos, se agregó tolueno (200 mL). Se agregó a la mezcla en tres porciones 2-[(2-[(metilsulfonil)oxi]-4-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)hidrazon]propanoato 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 extractó 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

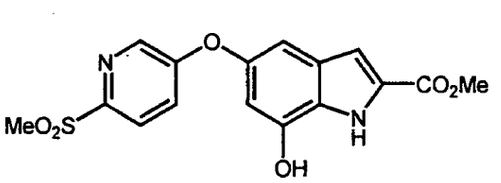


Se disolvió 7-[(metilsulfonil)oxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxilato de etilo (1.56 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (10 mL) y etanol (15 mL). Se agregó a la mezcla a una temperatura de 0°C una solución de hidróxido de potasio (85%, 0.8 g) en agua (10 mL). La mezcla se dejo 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 hidroclórico 1M (14 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 (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

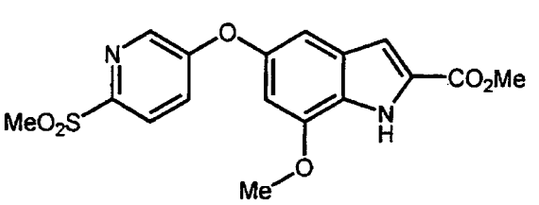


A una solución de ácido 7-hidroxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxílico (4.7 g) en una mezcla de metanol (30 mL) y tolueno (90 mL) se le agregó en forma de gotas una solución de éter dietílico de trimetilsilildiazometano 2M (7.4 mL) a una temperatura de 0°C. La mezcla se agitó 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 hidroclórico 1M (2 mL) para extinguir la reacción. Se agregó agua a la mezcla 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 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

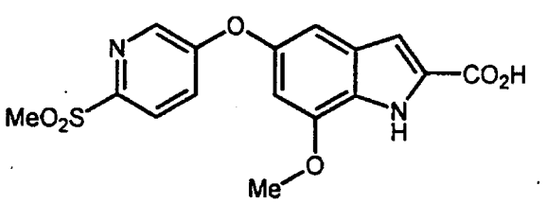


Se disolvió 7-hidroxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxilato de metilo (1.1 g) en una mezcla de acetato de etilo (20 mL) y metanol (5 mL). La mezcla se enfrió a una temperatura de 0°C, y se agregó en forma de gotas a la mezcla una solución de éter dietílico de trimetilsilildiazometano 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 hidroclórico 1M (1 mL). Se agregó agua a la mezcla y la mezcla se extractó 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 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

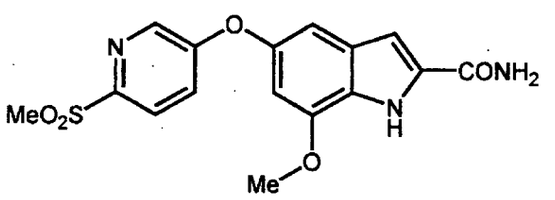
Ácido 7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxílico



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 hidroclórico 1M. 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 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

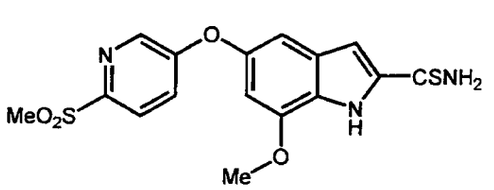
7-Metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxamida



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 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

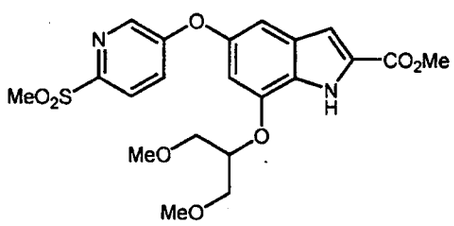


A una solución de 7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxamida (0.66 g) en tetrahidrofurano (150 mL) se le agregó reactivo de Lawesson (0.89 g), y la mezcla se

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

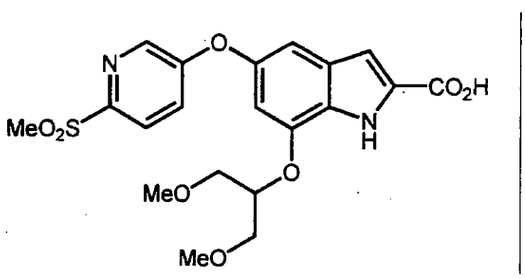


Una mezcla de 7-hidroxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (1.2 g), tributilfosfina (1.6 mL), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1.7 g), 1,3-dimetoxipropan-2-ol (0.8 g) y tetrahidrofurano (20 mL) se agitó a una temperatura de 50°C durante 13 horas. Se agregó a la mezcla nuevamente 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

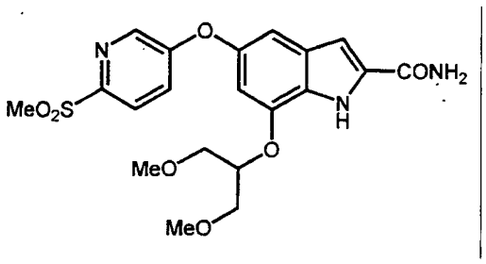


A una solución de 7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxilato de metilo (1.79 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (20 mL) y metanol (15 mL) se le agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (15 mL), y la mezcla se agitó a una temperatura de 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 hidroclórico 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

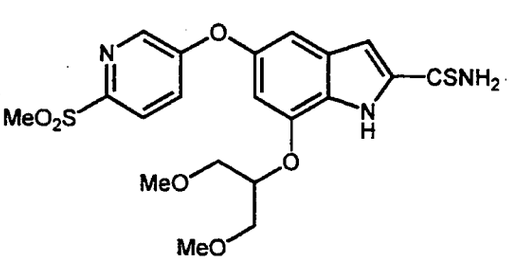
7-[2-Metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxamida



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 extractó 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

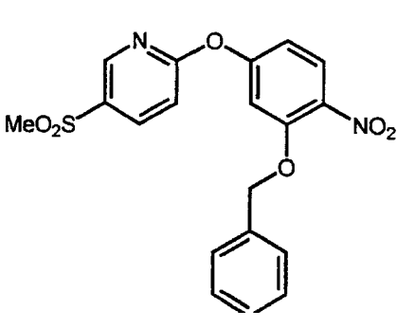
7-[2-Metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carbotioamida



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

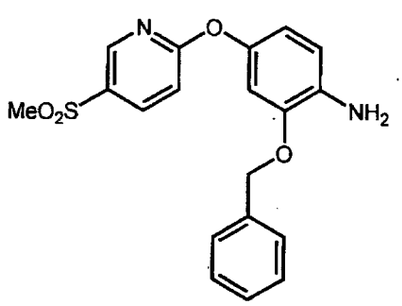


Una mezcla de 3-(benciloxi)-4-nitrofenol (31.4 g), 2-bromo-5-(metilsulfonil)piridina (30.3 g), carbonato de cesio (83.6 g) y N,N-dimetilformamida (300 mL) se agitó a una temperatura de 100°C durante 3 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo y la suspensión color café resultante se filtró para proporcionar el compuesto del título (45.6 g, 89%) en la forma de un sólido color amarillo.

^{1}H 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

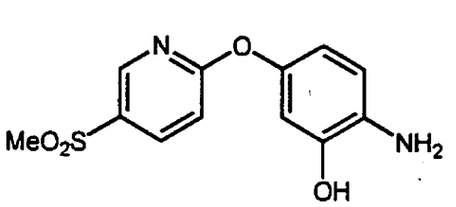


Una mezcla de 2-[3-(benciloxi)-4-nitrofenoxi]-5-(metilsulfonil)piridina (45.56 g), polvo de hierro (31.7 g), cloruro de calcio (1.26 g), etanol (400 mL) y agua (100 mL) se agitó a una temperatura de 80°C durante 3.5 horas. La mezcla se filtró a través de celita y el filtrado se concentró. El sólido residual 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

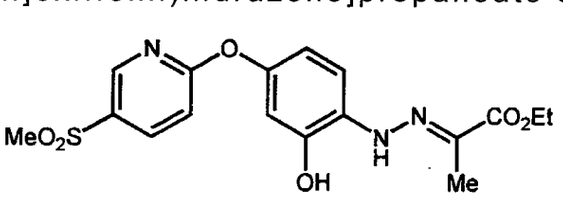
2-Amino-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}fenol



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

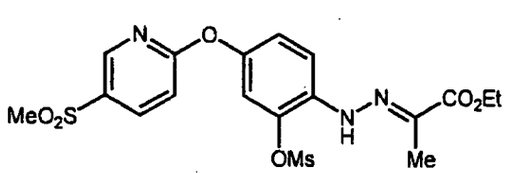


A una suspensión en agitación de 2-amino-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}fenol (27.68 g) en una mezcla de

etanol (150 mL) y acetonitrilo (20 mL) se le agregó ácido hidroclórico 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 hidroclórico 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

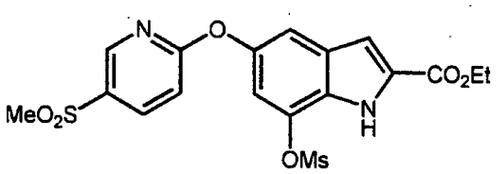
2-[(2-[(metilsulfonil)oxi]-4-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxijfenil)hidrazono]propanoato de etilo



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 extractó con acetato de etilo-tetrahidrofurano. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con ácido hidroclórico 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

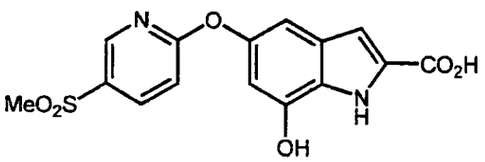
7-[(metilsulfonil)oxi]-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-carboxilato de etilo



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 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 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

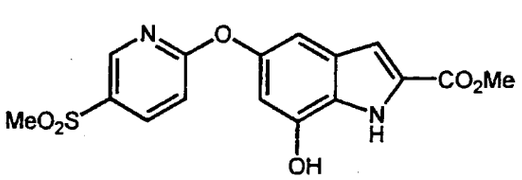
Ácido 7-hidroxi-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-carboxílico



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 dejo templar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. La mezcla se concentró y se agregó al residuo ácido hidroclórico 1M (130 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 (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

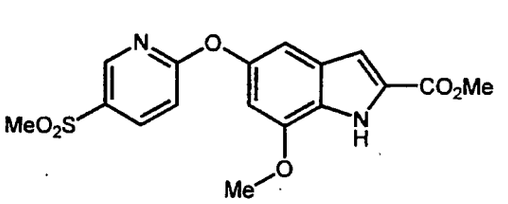


A una suspensión de ácido 7-hidroxi-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-carboxílico (8.71 g) en una mezcla de metanol (300 mL) y tolueno (300 mL) se le

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 hidroclórico 1M (80 mL). Se agregó agua a la mezcla 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 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

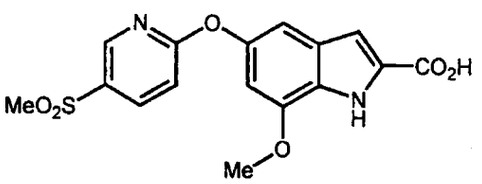


A una solución de 7-hidroxi-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-

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 hidroclórico 6M (9 mL). Se agregó agua y la mezcla se extractó 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

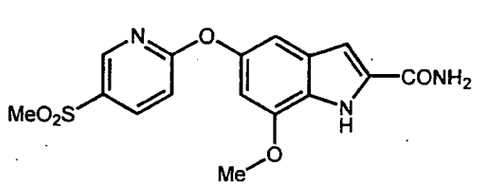
Ácido 7-metoxi-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-carboxílico



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 hidroclórico 1M (11 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 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

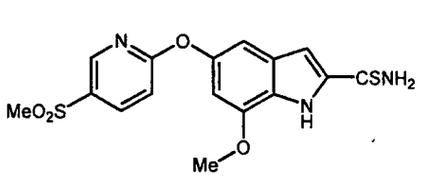


Una mezcla de ácido 7-metoxi-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-carboxílico (2.18 g), clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2.3 g), 1-hidroxibenzotriazol

(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 temperatura ambiente durante 2 días, la mezcla se concentró bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo y la mezcla se extractó 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-carbotioamida

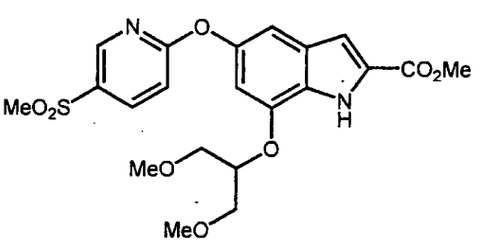


A una solución de 7-metoxi-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-carboxamida (2.1 g) en tetrahidrofurano (400 mL) se le agregó reactivo de Lawesson (2.3 g) y la mezcla se agitó a una temperatura de 60°C durante 50 minutos. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió 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

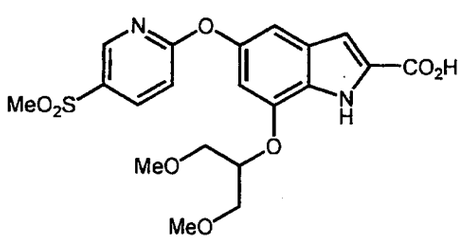


Una mezcla de 7-hidroxi-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-carboxilato de metilo (2.75 g), tributilfosfina (3.7 mL), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (3.8 g), 1,3-dimetoxipropan-2-ol (1.8 g) y tetrahidrofurano (50 mL) se agitó a una temperatura de 50°C durante 8 horas. Se agregaron tributilfosfina (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

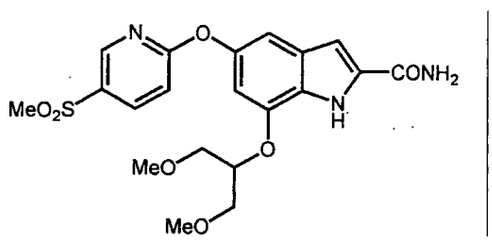


A una solución de 7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-carboxilato de metilo (3.42 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (20 mL) y etanol (15 mL) se le agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (18 mL), y la mezcla se agitó a una temperatura de 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 hidroclórico 1M (18.5 mL) 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 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

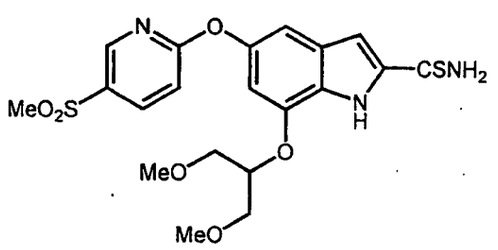
7-[2-Metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-carboxamida



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 extractó 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

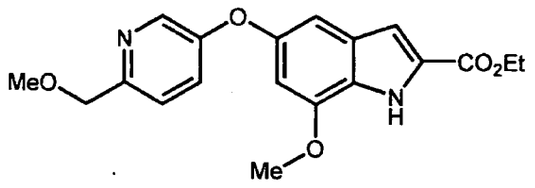
7-[2-Metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-carbotioamida



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

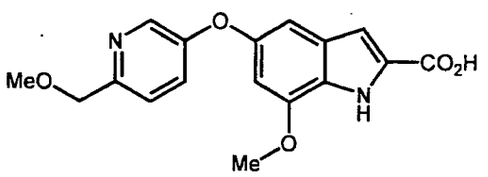


Se sometió a reflujo monohidrato de ácido p-toluensulfónico (11.8 g) en tolueno (200 mL) durante 2 horas con eliminación azeotrópica en agua. La mezcla se enfrió a una temperatura de 110°C y se agregó una solución de 2-[(2-metoxi-4-{[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi}fenil)hidrazono]propanoato de etilo (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 extractó 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-

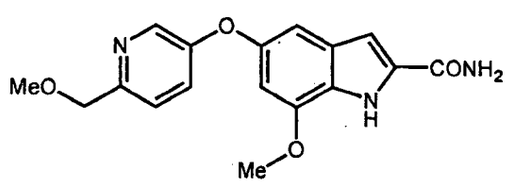
carboxílico



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 hidroclórico 1M (10 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 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

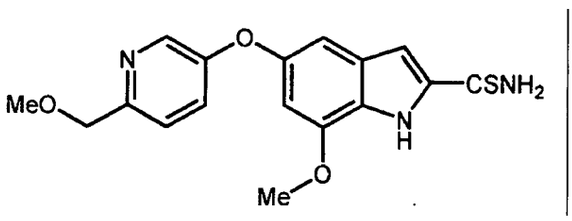


Una mezcla de ácido 7-metoxi-5-{[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxílico (2.28 g), clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2.66 g), 1-

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 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 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

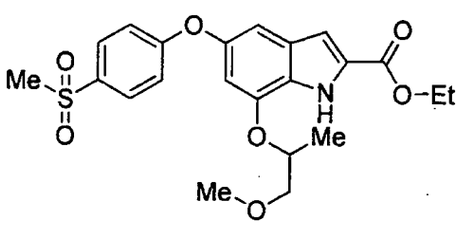


A una solución de 7-metoxi-5-{[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxamida (1.86 g) en tetrahidrofurano (40 mL) se le agregó reactivo de Lawesson (2.3 g), y la mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 2 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 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

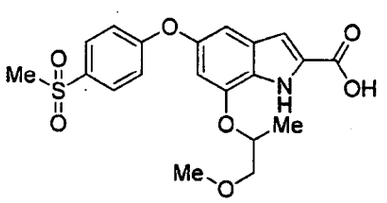


A una solución de 7-hidroxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo(2.0 g) en tetrahidrofurano (80 mL) se le agregaron1-metoxipropan-2-ol (1.04 rnL), tributilfosfina (2.46 mL) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (2.69 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 1 hora. Posteriormente, se agregaron a la mezcla 1-metoxipropan-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

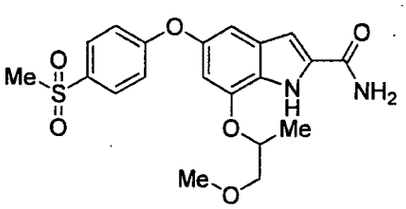


A una mezcla de 7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (2.36 g), tetrahidrofurano (20 mL) y etanol (20 mL) se le agregó una solución de hidróxido de sodio acuosa 1M (7.9 mL). La mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 2 horas y a temperatura ambiente 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 hidroclórico 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 ($MgSO_4$), 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 recristalizó 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

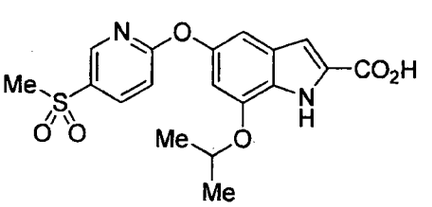


A una solución de ácido 7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxílico (1.072 g) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se le agregaron clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.98 g) y sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (0.788 g) a temperatura ambiente. 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 extractó 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: 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^+).

524

Ejemplo de Referencia 74

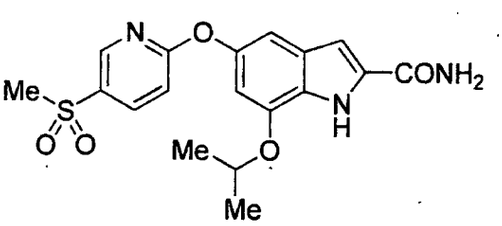
Acido 1-(1-metiletoxi)-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-carboxílico



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 hidroclórico 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 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 (6.35 g, 64%) en la forma de un sólido amorfo color café. MS 391 (MH^+).

Ejemplo de Referencia 75

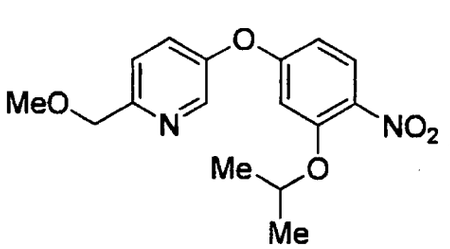
7-(1-Metiletoxi)-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-carboxamida



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 extractó 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 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

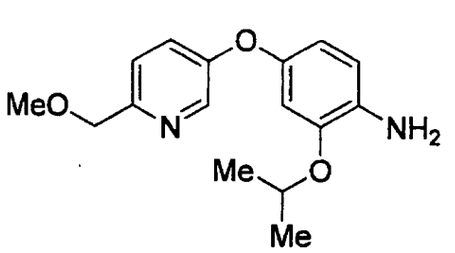


Una mezcla de bencensulfonato de 6-(bromometil)piridin-3-ilo (60.0 g), metóxido de sodio (49.4 g) y metanol (800 mL) se sometió a reflujo durante 20 horas y posteriormente se enfrió a

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 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 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

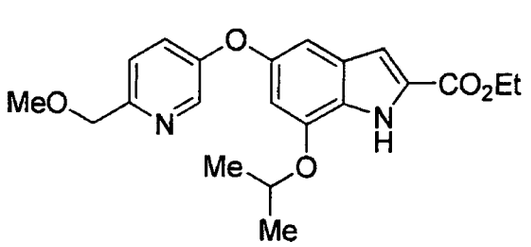


Una mezcla de 2-(metoximetil)-5-[3-(1-metiletoxi)-4-nitrofenoxi]piridina (20.5 g), hierro (polvo, 17.9 g), cloruro de calcio (710 mg), etanol (400 mL) y agua (100 mL) se sometió a

reflujo durante 5 horas. La mezcla se filtró con celita. El filtrado se concentró in vacuo para eliminar el etanol. Se agregó agua al residuo 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 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 hidroclórico 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

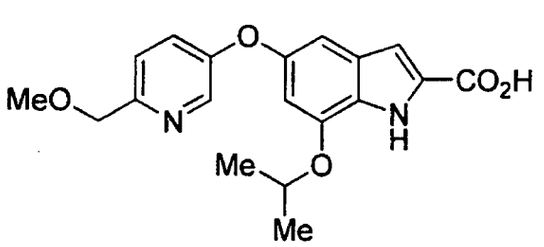
mL) se le agregó 2-metil-3-oxobutanoato de etilo (7.53 g). La mezcla de diazonio preparada anteriormente, se agregó a la solución a una temperatura de -30 o -20°C durante un período de 15 minutos. La totalidad se agitó a una temperatura de -20°C durante 30 minutos. Se agregó agua a la mezcla y la mezcla se extractó 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 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

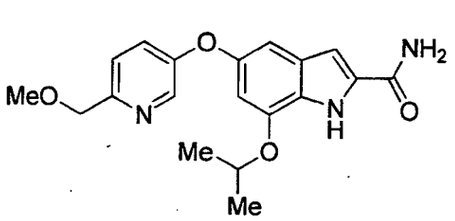


Una mezcla de 5-{[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi}-7-(1-metiletoxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (1.65 g), una solución

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 hidroclórico 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

5-{[6-(Metoximetil)piridin-3-il]oxi}-7-(1-metiletoxi)-1H-indol-2-carboxamida

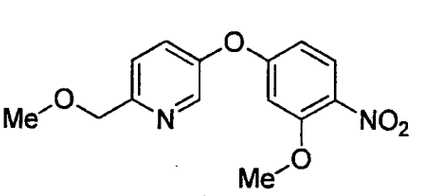


Una mezcla de ácido 5-{[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi}-7-(1-metiletoxi)-1H-indol-2-carboxílico (1.43 g), 1-hidroxibenzotriazol (810 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1.15 g) y N,N-dimetilformamida (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó a 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 extractó 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

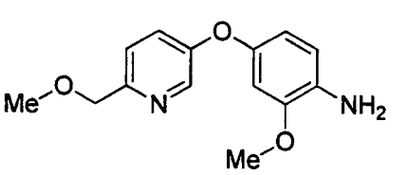


Una mezcla de bencensulfonato de 6-(bromometil)piridin-3-ilo (40.7 g), metóxido de sodio (33.5 g) y metanol (600 mL) se sometió a reflujo durante 15 horas, y posteriormente se enfrió a una temperatura de 0°C. A la mezcla se le agregó cloruro de hidrógeno en metanol (2M, 500 mL) a una temperatura de 0°C. 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 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 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 recristalizados 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

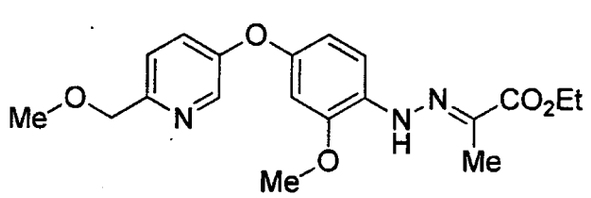


Una mezcla de 2-(metoximetil)-5-(3-metoxi-4-nitrofenoxi)piridina (27.0 g), hierro (polvo, 25.9 g), cloruro de calcio (1.03 g), etanol (400 mL) y agua (100 mL) se sometió a reflujo durante 6 horas. Posteriormente se agregaron a la mezcla hierro (polvo, 12.9 g) y cloruro de calcio (1.03 g), y la totalidad 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 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 = 1:3 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

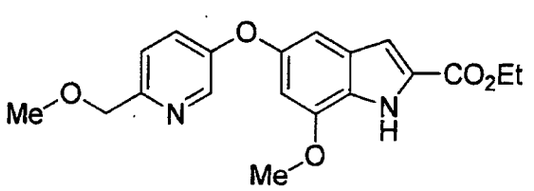


A una mezcla de 2-metoxi-4-{[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi}anilina (20.1 g), etanol (300 mL) y acetonitrilo (30 mL) se le agregó ácido hidroclórico concentrado (14.2 mL) a una temperatura de 5°C. Se agregó en forma de gotas a la mezcla a una temperatura de 5°C una solución de nitrato de sodio (6.39 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 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 = 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

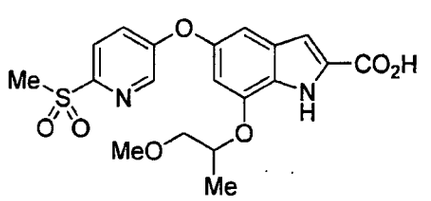


Una mezcla de hidrato de ácido p-toluensulfónico (1.03 g) y tolueno (15 mL) se sometió a reflujo durante 2 horas con eliminación azeotrópica de agua, y posteriormente se enfrió a una temperatura de 90°C. Se agregó a la mezcla a una temperatura de 90°C una solución de 2-[(2- metoxi-4-{[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi}fenil)hidrazono]propanoato 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 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 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

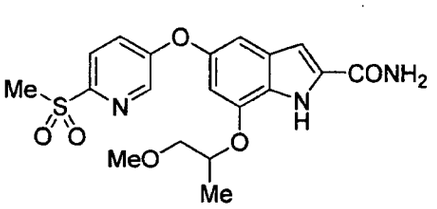


A una solución de 7-hidroxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxilato de metilo (2.5 g), tributilfosfina (2.79 g) y 1-metoxipropan-2-ol (1.24 g) en tetrahidrofurano (50 mL) se le agregó 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (3.48 g) a una temperatura de 60°C. La totalidad se agitó a una 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 hidroclórico 1M, y se extractaron con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), 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

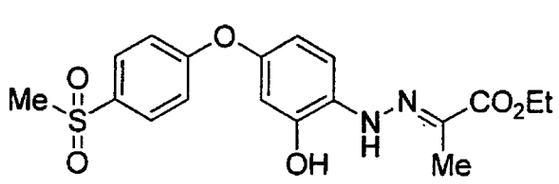


Una mezcla de ácido 7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxílico (1.40 g), 1-hidroxibenzotriazol (670 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.95 g) y N,N-dimetilformamida (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos.

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 extractó 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

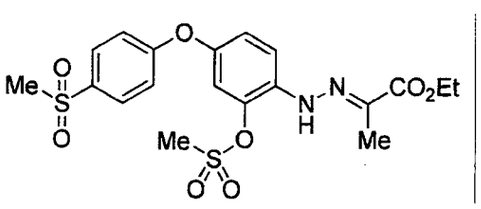


A una mezcla enfriada en hielo y agitada de 2-amino-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenol (4.3 g) y ácido hidroclórico concentrado (2.8 mL) en etanol (40 mL) y acetonitrilo (10 mL), se le agregó una solución de nitrito de sodio (1.27 g) en agua (5 mL) a una temperatura de -5 a -10°C, y la mezcla se diluyó 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

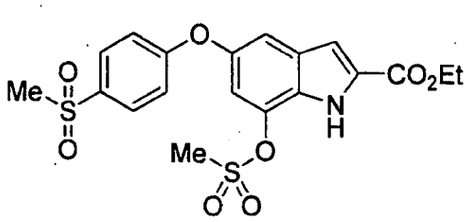


A una solución agitada y enfriada con hielo de 2-({2-hidroxi-4-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}hidrazono)propanoato de etilo (5.8 g) en piridina (60 mL) se le agregó cloruro de metansulfonilo (1.4 mL), y la mezcla se agitó a una temperatura de 4°C durante 1 hora y posteriormente a temperatura ambiente 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 ($MgSO_4$), 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

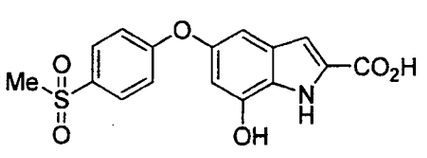


Una mezcla de hidrato de ácido p-toluensulfónico (0.63 g) y tolueno (40 mL) se sometió a reflujo durante 2 horas con eliminación azeotrópica de agua, y posteriormente se enfrió a una temperatura de 50°C. Se agregó a la mezcla a una temperatura de 50°C 2-({2-[(metilsulfonil)oxi]-4-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}hidrazono)propanoato 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



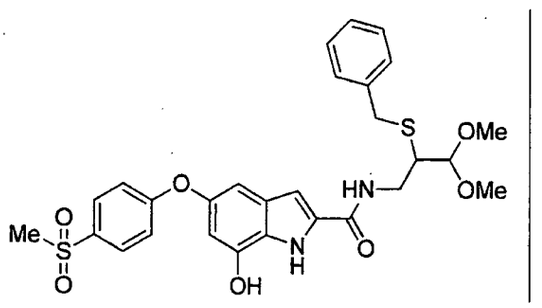
A una mezcla de 7-[(metilsulfonil)oxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (2.81 g), tetrahidrofurano (30 mL) y metanol (20 mL) se le agregó una solución de hidróxido de potasio (85%, 1.8 g) en agua (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y posteriormente 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 (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-

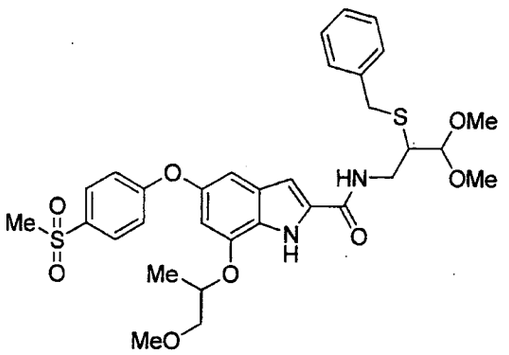
(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida



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

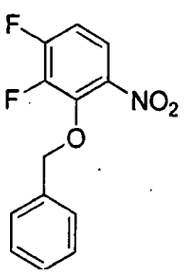


A una solución agitada de N-[2-(bencilsulfanil)-3,3-dimetoxipropil]-7-hidroxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida (1.73 g), tributilfosfina (1.4 mL) y 1-metoxipropan-2-ol (0.59 ml) en tetrahidrofurano (50 ml) se le agregó 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1.53 g) a temperatura ambiente 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

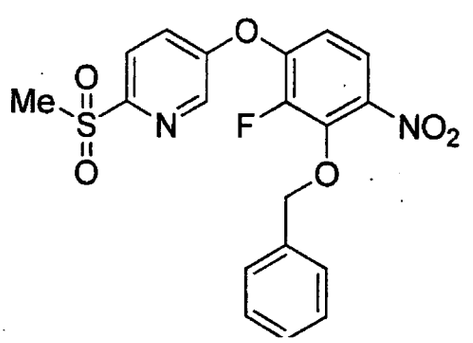
2-(Benciloxi)-3,4-difluoro-1-nitrobenceno



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

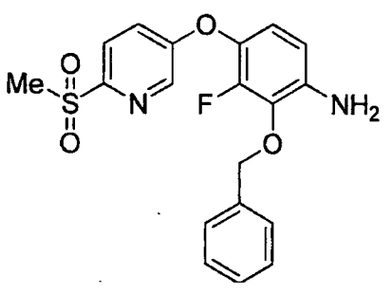


Una mezcla de 2-(benciloxi)-3,4-difluoro-1-nitrobenceno (7.65 g), 6-(metilsulfonil)piridin-3-ol (5.0 g) y carbonato de potasio (4.4 g) en N, N-dimetilformamida (40 mL) se agitó a una temperatura de 90°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el residuo se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), 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.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) 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

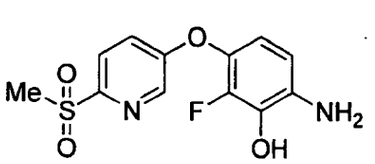
2-(Benciloxi)-3-fluoro-4-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}anilina



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 ($MgSO_4$), 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

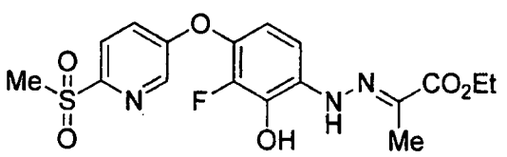


Una mezcla de 2-(benciloxi)-3-fluoro-4-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}anilina (5.5 g), paladio sobre carbono al 10% (que contiene agua al 50%, 1.6 g),

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

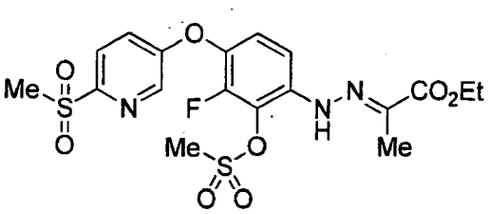


A una mezcla enfriada con hielo y agitada de 6-amino-2-fluoro-3-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenol (4.2 g) y ácido hidroclórico concentrado (2.6 mL) en etanol (40 mL) y agua (10 mL) se le agregó en porciones una solución de nitrito de sodio (1.16 g) en agua (20 mL) a una temperatura de -10°C. 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 ($MgSO_4$), 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

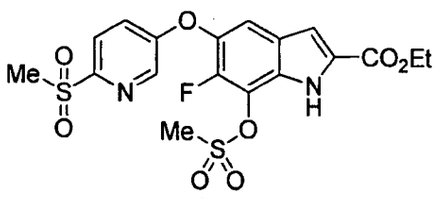


A una solución enfriada con hielo y agitada de 2-[(3-fluoro-2-hidroxi-4-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)hidrazono]propanoato de etilo (4.95 g) en piridina (50 mL) se le agregó cloruro de metansulfonilo (1.1 mL), y la mezcla se agitó a una temperatura de 4°C a temperatura ambiente durante 15 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 ($MgSO_4$), 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 (5.4 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



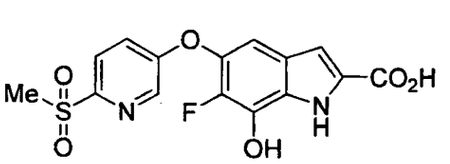
Una mezcla de monohidrato de ácido p-toluensulfónico (6.2 g) y tolueno (180 mL) se sometió a reflujo durante 1 hora con eliminación azeotrópica de agua, y posteriormente se enfrió a una temperatura de 60°C. Se agregó a la mezcla a una temperatura de 60°C 2-[(3-fluoro-2-[(metilsulfonil)oxi]-4-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)hidrazono]propanoato 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, se secó ($MgSO_4$), 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 ($MgSO_4$), 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

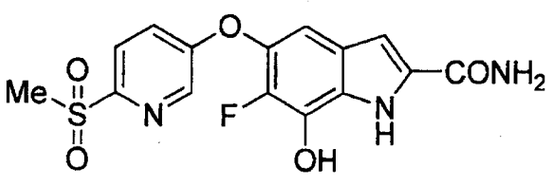


A una mezcla de 6-fluoro-7-[(metilsulfonil)oxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxilato de etilo (3.1 g), tetrahidrofurano (25 mL) y metanol (25 mL) se agregó una solución de hidróxido de potasio (85%, 1.9 g) en agua (15 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 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 ($MgSO_4$), 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^+).

Ejemplo de Referencia 101

6-Fluoro-7-hidroxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxamida

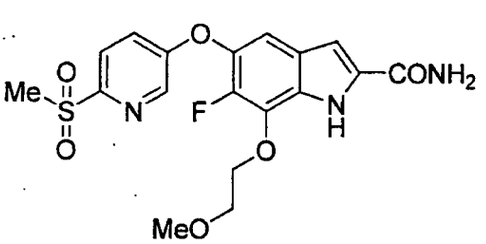


A una mezcla agitada y enfriada con hielo de ácido 6-fluoro-7-hidroxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxílico (2.5 g) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se le agregaron sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (1.25 g) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1.57 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 ($MgSO_4$), 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

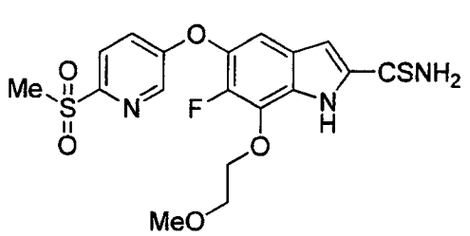


Una mezcla de 6-fluoro-7-hidroxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxamida (0.98 g), 2-metoxietanol (0.43 mL), tributilfosfina (1.24 mL) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1.35 g) en tetrahidrofurano (130 mL) se agitó a una temperatura de 50°C durante 6 horas bajo una atmósfera de 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

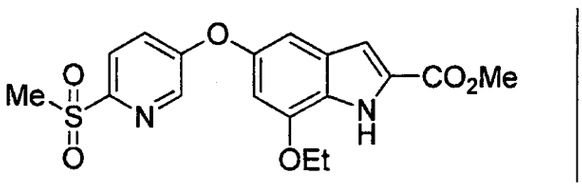
6-Fluoro-7-(2-metoxietoxi)-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carbotioamida



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

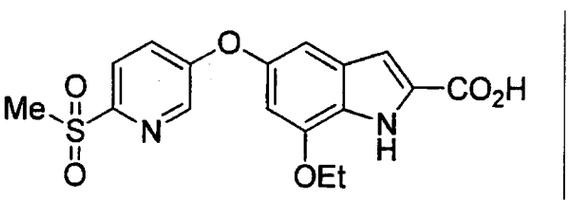
7-Etoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxilato de metilo



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 (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 ($MgSO_4$), 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

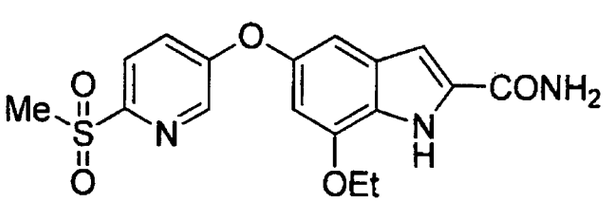
Acido 7-etoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxílico



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 ($MgSO_4$), 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 (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

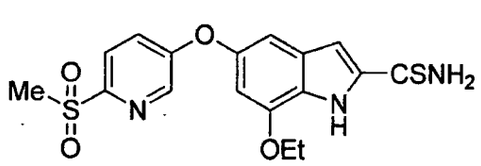


A una mezcla enfriada con hielo y agitada de ácido 7-etoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxílico (0.54 g) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le agregaron sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (0.33 g) y clorhidrato de 1-etil-3-(3- dimetilaminopropil)carbodiimida (0.42 g). Después 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 ($MgSO_4$), 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 (441 mg, 82%) en la forma de cristales color amarillo pálido. MS 376 (MH^+).

Ejemplo de Referencia 107

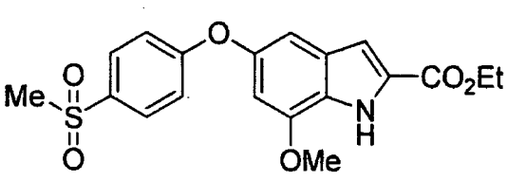
7-Etoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carbotioamida



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

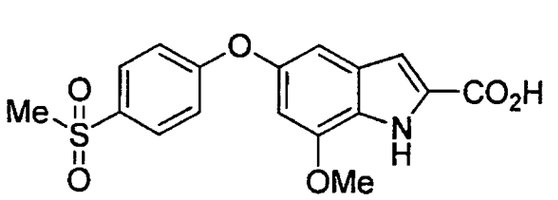
7-Metoxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2- carboxilato de etilo



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 hidroclórico 1M y se extractó con acetato de etilo. 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 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

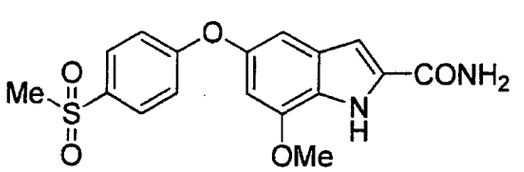


A una solución agitada de 7-metoxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (0.93 g) en

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 ($MgSO_4$), 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 (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

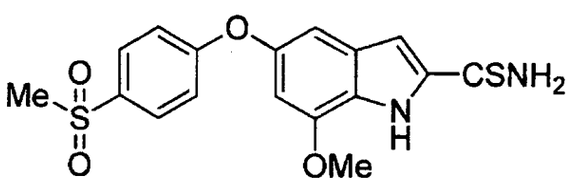


A una mezcla enfriada con hielo y agitada de ácido 7-metoxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxílico (0.78 g) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le agregaron sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (0.66 g) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.83 g). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 7 horas, la mezcla de reacción se 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

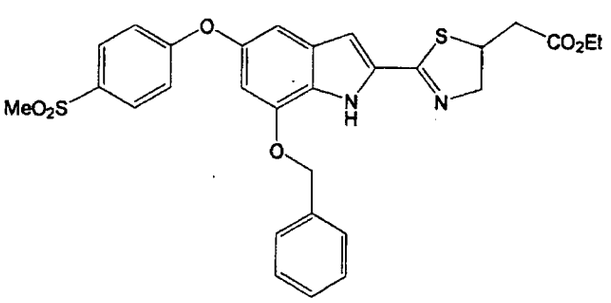
7-Metoxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carbotioamida



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

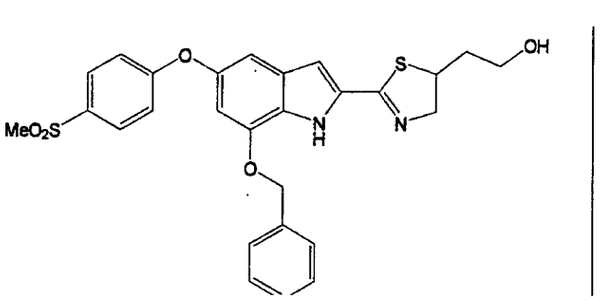


Se disolvió 7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-

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 diisopropílico, y se secaron. Los cristales color amarillo fueron disueltos en un solvente mezclado de tetrahidrofurano (12 mL)-tolueno (20 mL), se agregaron 2-butinoato 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

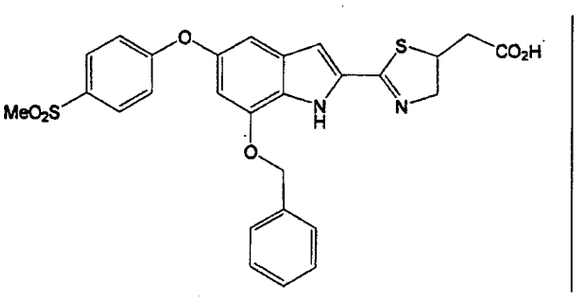


Se disolvió (2-{7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-

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 hidroclórico 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 recristalizaron 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

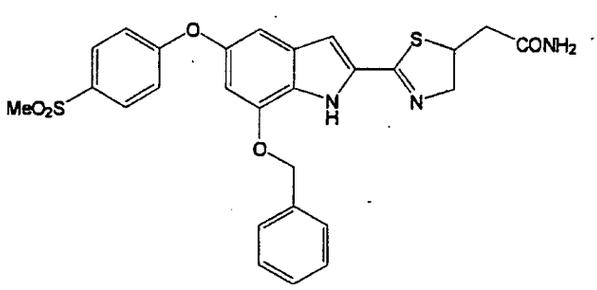


Se disolvió (2-{7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-

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 hidroclórico 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 recristalizó 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-2il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetamida

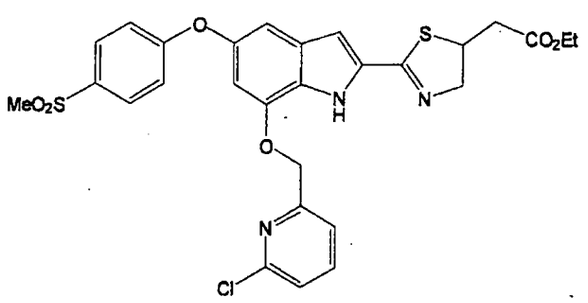


Una mezcla de ácido (2-{7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acético (500 mg), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil-3-etilcarbodiimida (356 mg), sal de amonio de 1-

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 recristalizó 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

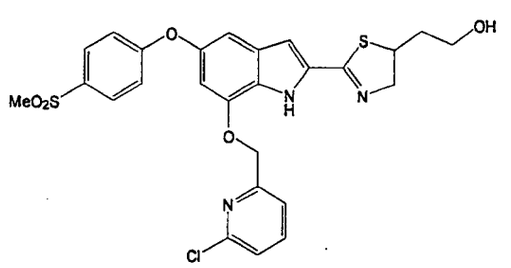


Se disolvió 7-[(6-cloropiridin-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida (630 mg) en tetrahidrofurano (30 mL), reactivo de Lawesson (537 mg), y la mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 50 minutos. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo 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

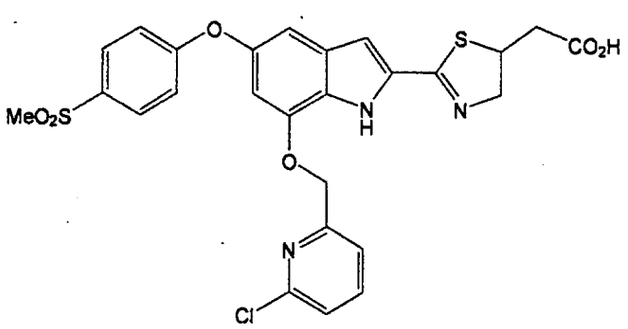


Se disolvió (2-{7-[(6-cloropiridin-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo (400 mg) en tetrahidrofurano (8 mL), se agregó borohidruro de litio (43 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se agregó ácido hidroclórico 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=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

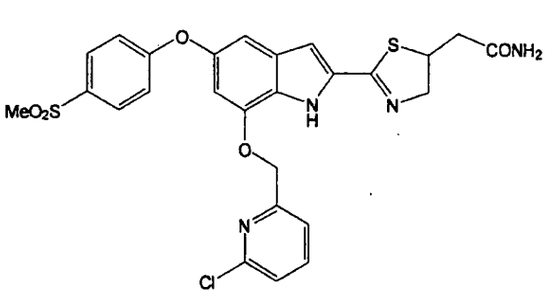


Se disolvió (2-{7-[(6-cloropiridin-2-il) metoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo (250 mg) en un solvente mezclado de tetrahidrofurano (6 mL)-etanol (8 mL), se agregó bajo enfriamiento con hielo una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (2 mL), 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

hidroclórico 1M. La mezcla de reacción se filtró, y el sólido obtenido de 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 recristalizó 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

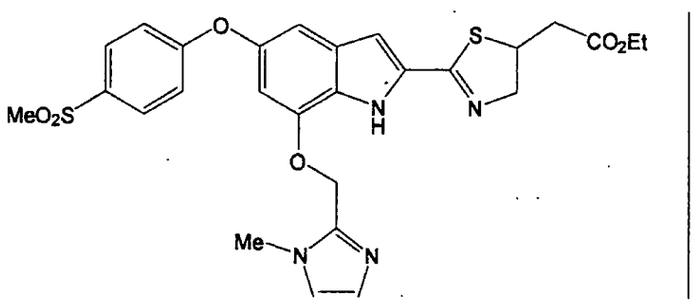


Una mezcla de ácido (2-{7-[(6-cloropiridin-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il) acético (180 mg), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil-3-etilcarbodiimida (161 mg), sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (128 mg) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó 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 recristalizó 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

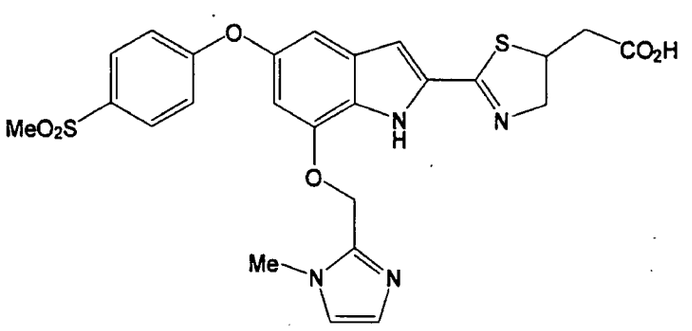


Se disolvió 7-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida (940 mg) en tetrahidrofurano (30 mL), se agregó reactivo de Lawesson (1.36 g), y la mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 13 horas. El sólido color blanco en la mezcla se recolectó mediante filtración, y se suspendió en tetrahidrofurano (30 mL). Se agregaron 2-butinoato 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, 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

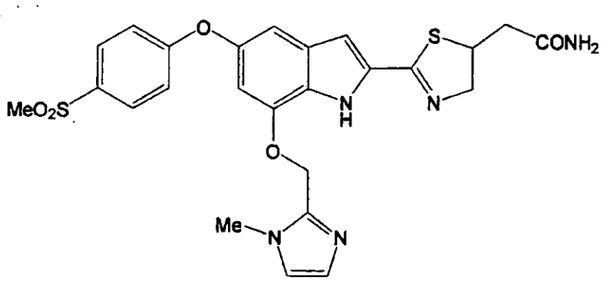
Ácido (2-{7-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acético



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 hidroclórico 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 filtró. El filtrado se concentró, y el sólido color amarillo obtenido se recristalizó 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

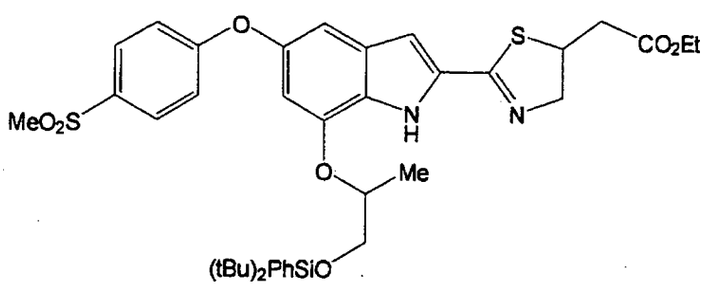


Una mezcla de ácido (2-{7-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il) acético (210 mg), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil-3-etilcarbodiimida (150 mg), sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (118 mg) y N,N-dimetilformamida se agitó 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-

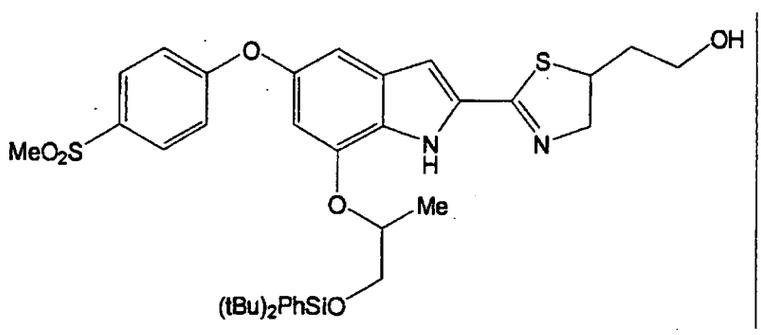
(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo



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

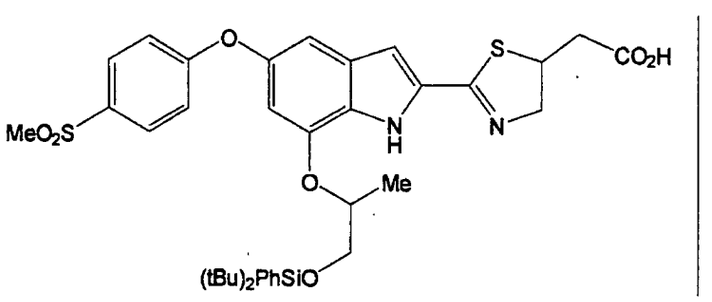


Se disolvió (2-{7-(2-{[di-ter-butil(fenil)silil]oxi}-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato (500 mg) en tetrahidrofurano (20 mL), se agregó borohidruro de litio (21 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se agregó nuevamente 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 hidroclórico 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

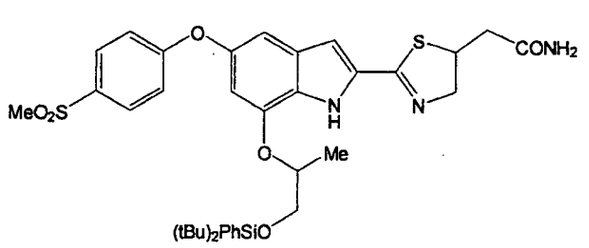


Se disolvió(2-{7-(2-{[di-ter-butil(fenil)silil]oxi}-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo (480 mg) en un solvente mezclado de tetrahidrofurano (10 mL)-etanol (10 mL), se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (7 mL), y la mezcla 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 hidroclórico 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

2-(2-{7-(2-{[Di-ter-butil(fenil)silil]oxi}-1-metiletoxi)-5-[4-

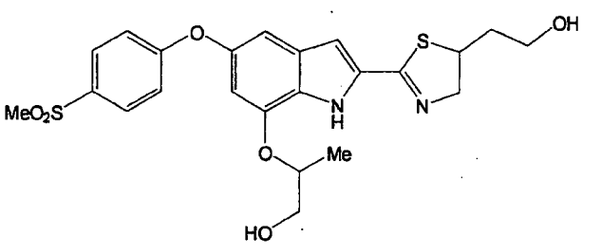
(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetamida



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

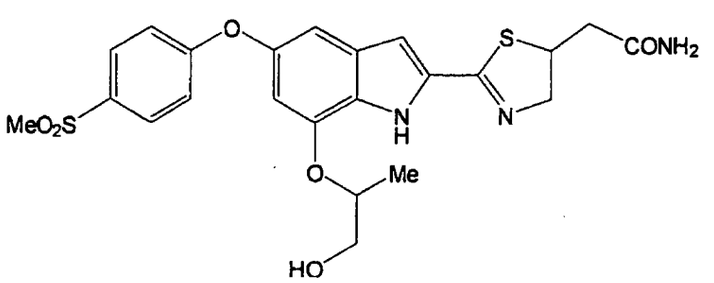
2-({2-[5-(2-Hidroxietil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-7-il}oxi)propan-1-ol



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 recristalizó a partir de acetato de etilo-éter dietílico para proporcionar cristales incoloros, punto de fusión 165-169°C. MS 491 (MH^+).

Ejemplo 17

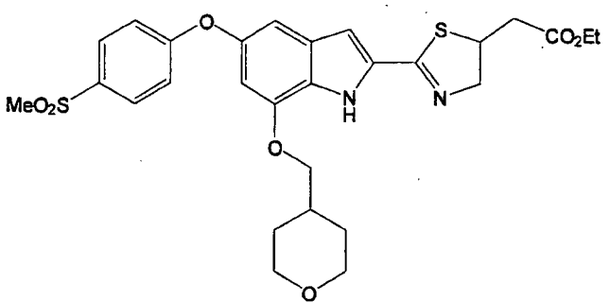
2-(2-{7-(2-Hidroxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetamida



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 recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano para proporcionar cristales incoloros, punto de fusión 137-142°C. MS 504 (MH^+).

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

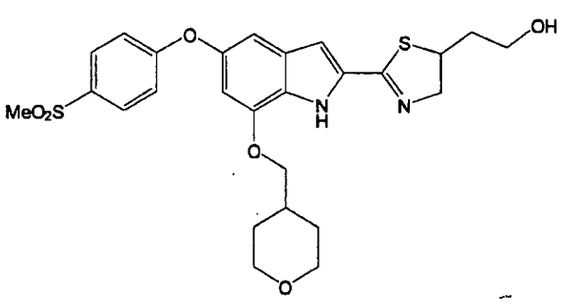


Se disolvió 5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-7-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-carboxamida (500 mg) en tetrahidrofurano (20 mL), se agregó se agregó reactivo de Lawesson (455 mg), y la mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 1 hora. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, 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

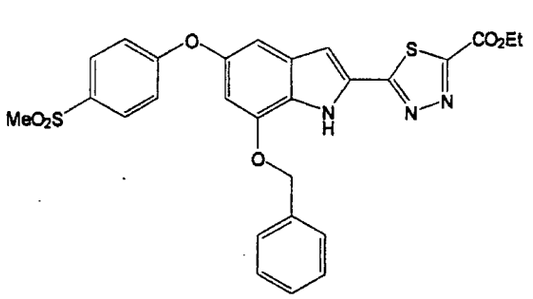


Se disolvió (2-{5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-7-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo (310 mg) en tetrahidrofurano (15 mL), se agregó borohidruro de litio (24 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 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

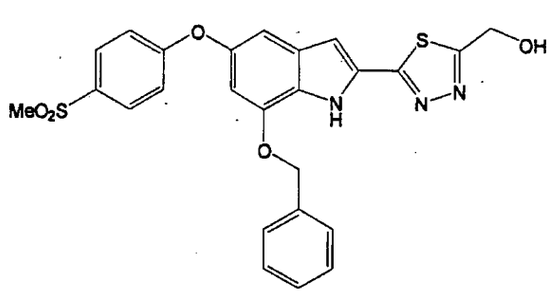


Se disolvió [2-({7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}carbonil)hidrazino](oxo)acetato de etilo (420 mg) en tetrahidrofurano (15 mL), se agregó reactivo de Lawesson (308 mg), y la mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 5 horas. Se agregó nuevamente a la reacción reactivo 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 recristalizaron 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^+).

Ejemplo 21

(5-{7-(Benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-1,3, 4-tiadiazol-2-il) metanol

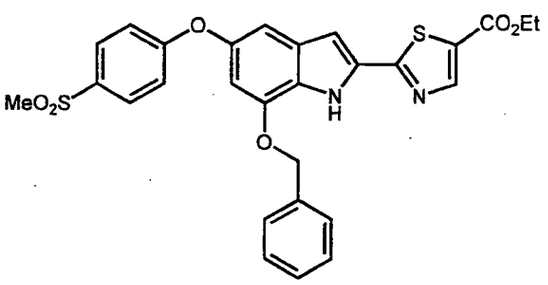


Se disolvió 5-{7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo (230 mg) en un solvente mezclado de tetrahidrofurano (8 mL)-metanol (2 mL), se agregó borohidruro de sodio (32 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 40 minutos. Se agrego agua y ácido hidroclórico 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 recristalizó 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

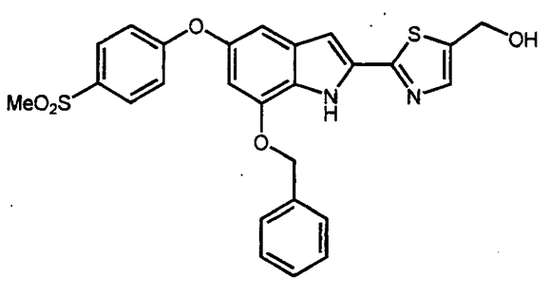


Una mezcla de 7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carbotioamida (280 mg), sal de potasio de 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (234 mg), ácido acético (0.5 mL) y N,N-dimetilacetamida (5 mL) se agitó a una temperatura de 100°C durante 4 horas. Se agregó nuevamente sal de potasio 2-cloro-3-oxopropanoato 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 extractó 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

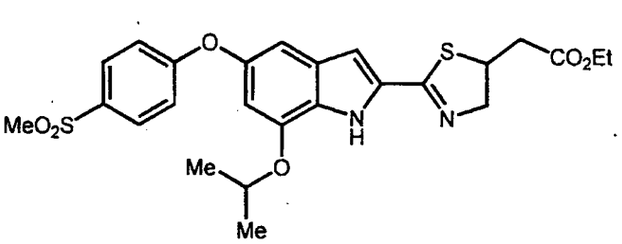


A una solución de 2-{7-(benciloxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-1,3-tiazole-5-carboxilato de etilo (242 mg) en tetrahidrofurano (25 mL) se le agregó hidruro de aluminio de litio (50 mg) a una temperatura de 0°C. Después de que la mezcla se agitó a una temperatura de 0°C durante 30 minutos, 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 recristalizaron 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 recristalizaron 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



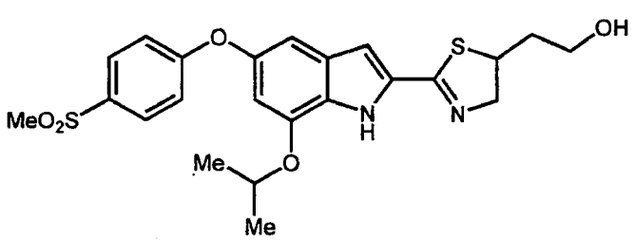
Una mezcla de 7-(1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carbotioamida (857 mg), 2-butinoato de etilo (0.6 mL), tributilfosfina (0.6 mL), tetrahidrofurano (10 mL) y tolueno (15 mL) se agitó a una temperatura de 60°C durante 1.5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró 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



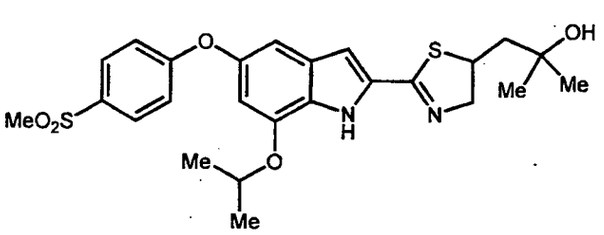
Se disolvió (2-{7-(1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il }-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo (330 mg) en una mezcla de tetrahidrofurano (15 mL) y metanol (3 mL). Se agregó borohidruro de litio (30 mg) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó agua a la mezcla y la mezcla se extractó 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 ($CDCl_3$) 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



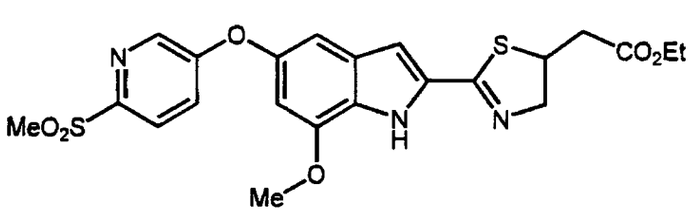
A una solución de (2-{7-(1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo (490 mg) en tetrahidrofurano (10 mL) se le agregó a una solución de tetrahidrofurano de bromuro de metilmagnesio 1M (7.6 mL) a una temperatura de 0°C. Después de que la mezcla 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 hidroclórico 1M, 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 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 recristalizaron 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^+).

^{1}H RMN ($CDCl_3$) 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

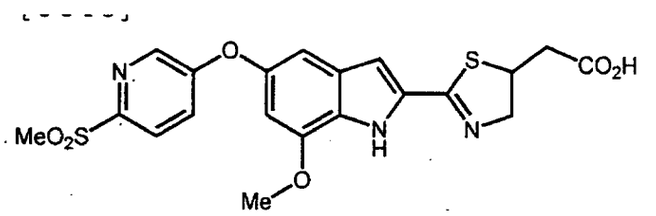


Se agitó a una temperatura de 60°C durante 1 hora una mezcla de 7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carbotioamida (10.7 g), 2-butinoato de etilo (8.2 mL), tributilfosfina (7.0 mL) y tetrahidrofurano (400 mL). La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó 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^+).

^{1}H RMN ($CDCl_3$) 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



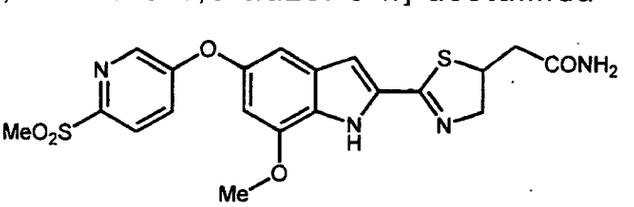
Se disolvió [2-(7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo (11.06 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (100 mL) y etanol

(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 hidroclórico 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^+).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) 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

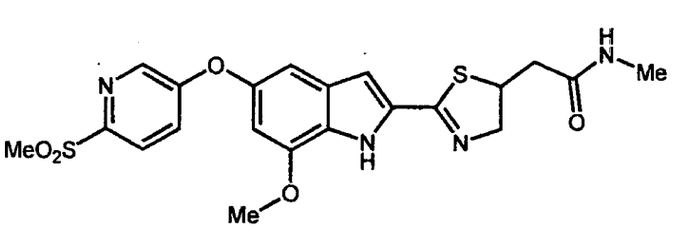


Se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas una mezcla de ácido [2-(7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (90 mg),

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 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 aceite residual se cristalizó a partir de acetonitrilo y los cristales se lavaron con acetonitrilo-éter dietílico. Los cristales se recristalizaron 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

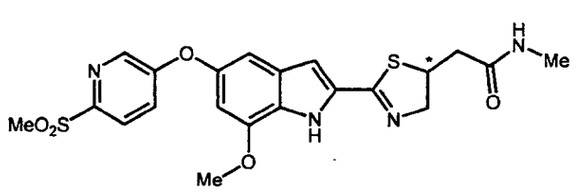


Se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos una mezcla de ácido [2-(7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (800 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (500 mg), 1-hidroxibenzotriazol (350 mg) y N,N-dimetilformamida (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 extractó 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 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 recristalizaron 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

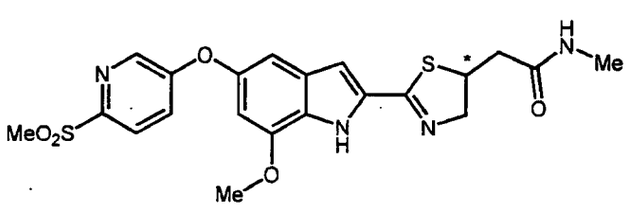


Una solución de 2-[2-(7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N-metilacetamida (425 mg) en metanol (425 mL) se resolvió mediante cromatografía de fluido supercrítico de preparación (SFC), utilizando CHIRALPAK AS (2 cm i.d. x 25 cm, Daicel Chemical Industries, 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 recristalización 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

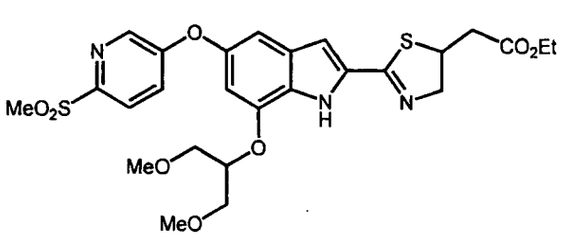


Se resolvió una solución de 2-[2-(7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N-metilacetamida (425 mg) en metanol (425 mL) mediante cromatografía de fluido supercrítico de preparación (SFC), utilizando CHIRALPAK AS (2 cm i.d. x 25 cm, Daicel Chemical Industries, 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 recristalización 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



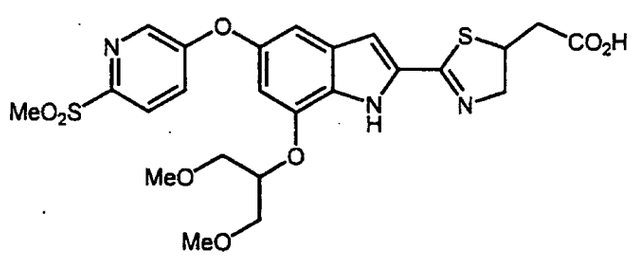
Se agitó a una temperatura de 60°C durante 50 minutos una mezcla de 7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carbotioamida (940 mg), 2-butinoato de etilo (0.6 mL), tributilfosfina (0.5 mL), tetrahidrofurano (15 mL) y tolueno (20 mL). La mezcla se concentró bajo 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^+).

^{1}H RMN ($CDCl_3$) 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), 3.6$_{1-3}$.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



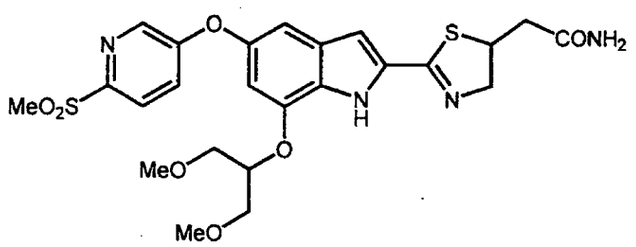
Se disolvió [2-(7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo (390 mg) en una mezcla de tetrahidrofurano (5 mL) y metanol (5 mL). A la mezcla se le agregó se le agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (2 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 hidroclórico 1M (2 mL) a la mezcla. 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 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 ($CDCl_3$) 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

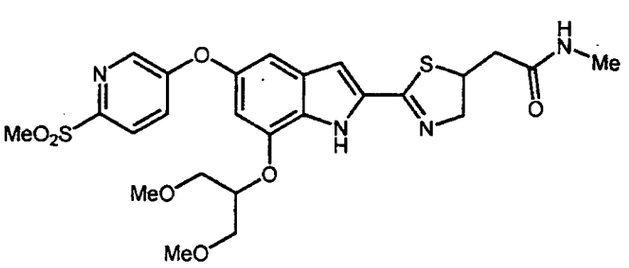


Una mezcla de ácido [2-(7-[2-metoxi-1-(metoximetil) etoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (190 mg), clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (133 mg), 1-hidroxibenzotriazol (93 mg) y N,N-dimetilformamida (5 mL) se agitó a una 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 recristalizaron 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

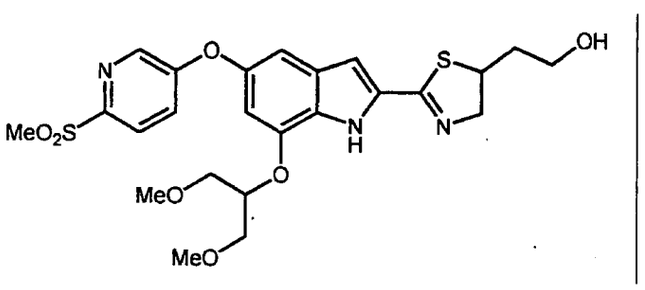


Una mezcla de ácido [2-(7-[2-metoxi-1-(metoximetil) etoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (180 mg), clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (126 mg), 1-hidroxibenzotriazol (88 mg), cloruro de metilamonio (44 mg), trietilamina (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 extractó 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 recristalizó 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

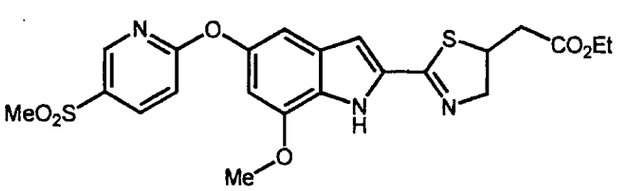


Se disolvió [2-(7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo (220 mg) en una mezcla de tetrahidrofurano (2 mL) y metanol (1 mL). Se agregó borohidruro de litio (41 mg) a la mezcla a una temperatura de 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6.5 horas. Se agregó agua a la mezcla y la mezcla se extractó 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 recristalizaron 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]acetato de etilo



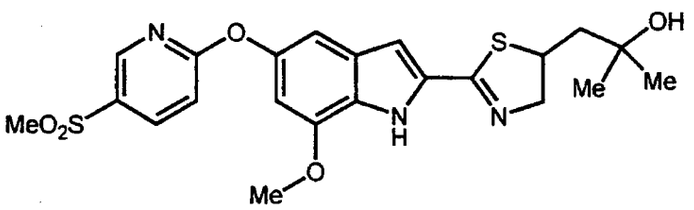
Una mezcla de 7-metoxi-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-carbotioamida (2.06 g), 2-butinoato de etilo (0.9-5 mL), tributilfosfina (1.35 mL), tetrahidrofurano (50 mL) y tolueno (100 mL) se agitó a una temperatura de 50°C durante 2 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El 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 ($CDCl_3$) 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

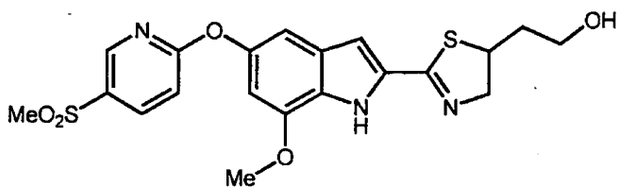


A una solución de [2-(7-metoxi-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo (600 mg) en tetrahidrofurano (20 mL) se le agregó una solución de tetrahidrofurano de bromuro de metilmagnesio 1M (5 mL) a una temperatura de 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura 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 hidroclórico 1M, 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 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 recristalizaron 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



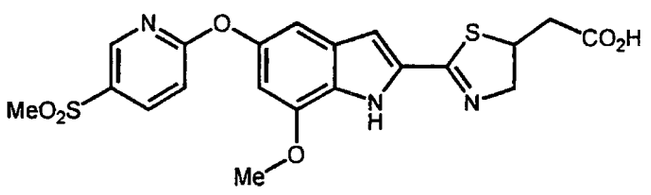
Se disolvió [2-(7-metoxi-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo (270 mg) en una mezcla de tetrahidrofurano (3 mL) y metanol (1.5 mL). Se agregó borohidruro de litio (62 mg) a la mezcla a una temperatura de 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó agua a la mezcla y la mezcla se extractó 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^+).

^{1}H 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



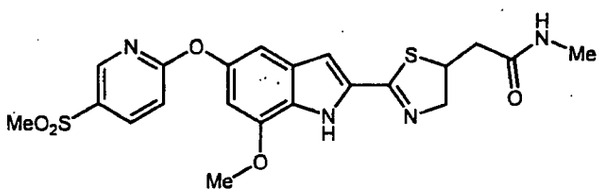
Se disolvió [2-(7-metoxi-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo (500 mg) en una mezcla de tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL). A la mezcla se le agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura 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 hidroclórico 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^+).

^{1}H RMN (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

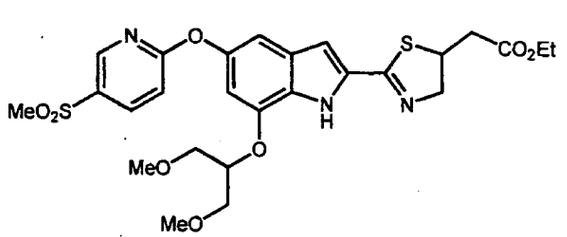


Una mezcla de ácido [2-(7-metoxi-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (280 mg), clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (233 mg), 1-hidroxibenzotriazol (164 mg), metilamonio cloruro (82 mg), trietilamina (0.2 mL) y N,N-dimetilformamida (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 extractó con acetato de etilo-tetrahidrofurano. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con ácido hidroclórico 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



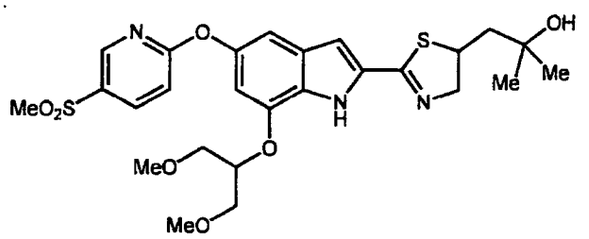
Una mezcla de 7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-carbotioamida (1.69 g), 2-butinoato de etilo (0.84 mL), tributilfosfina (0.9 mL), tetrahidrofurano (20 mL) y tolueno (30 mL) se agitó a una temperatura de 50°C durante 13 horas. La mezcla se concentró bajo 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^+).

^{1}H RMN ($CDCl_3$) 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 = 1.9Hz), 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



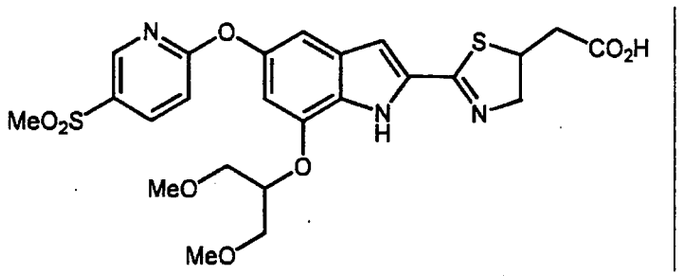
A una solución de [2-(7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo (600 mg) en tetrahidrofurano (15 mL) se le agregó una solución de tetrahidrofurano de bromuro de metilmagnesio 1M (4 mL) a una temperatura de 0°C, 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 hidroclórico 1M, 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 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^+).

^{1}H RMN ($CDCl_3$) 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



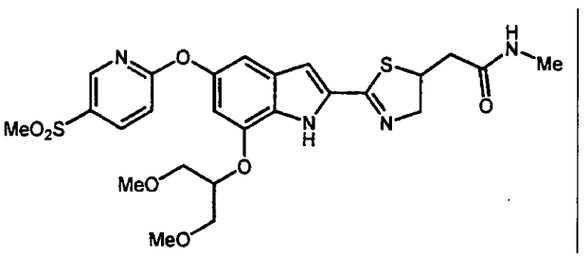
Se disolvió [2-(7-[2-metoxi-1-(metoximetil) etoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo (540 mg) en una mezcla de tetrahidrofurano (10 mL) y etanol (10 mL). A la mezcla se le agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (3 mL) y la 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 hidroclórico 1M. 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 se concentró para proporcionar el compuesto del título (500 mg, 98%) en la forma de un sólido amorfo color café. MS 550 (MH^+).

^{1}H RMN ($CDCl_3$) 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

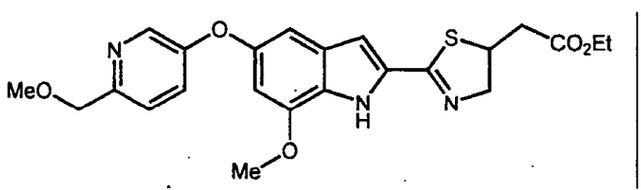


Una mezcla de ácido [2-(7-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (280 mg), clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (195 mg), 1-hidroxibenzotriazol (138 mg), cloruro de metilamonio (69 mg), trietilamina (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 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 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 recristalizaron 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.

606

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

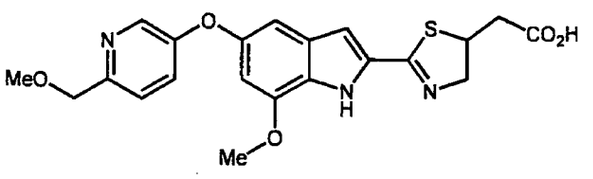


Una mezcla de 7-metoxi-5-{[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carbotioamida (2.04 g), 2-butinoato de etilo (1.8 mL), tributilfosfina (1.5 mL), tetrahidrofurano (25 mL) y tolueno (30 mL) se agitó a una temperatura de 50°C durante 1 hora. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo 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^+).

^{1}H RMN ($CDCl_3$) 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

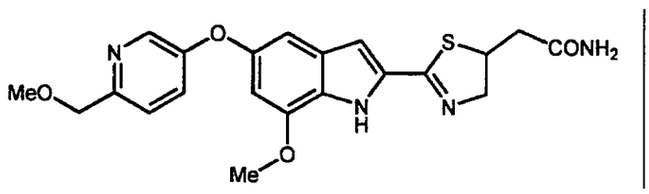


Se disolvió [2-(7-metoxi-5-{[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetato de etilo (1.36 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (15 mL) y etanol (15 mL). A la mezcla se le agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y la mezcla se neutralizó con ácido hidroclórico 1M. 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 se concentró para proporcionar el compuesto del título (1.30 g, 100%) en la forma de un sólido amorfo color amarillo. MS 428 (MH^+).

^{1}H RMN ($CDCl_3$) 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

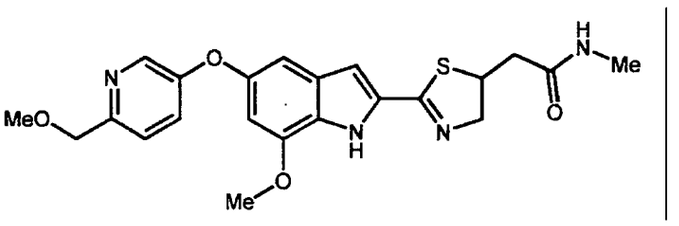
2-[2-(7-Metoxi-5-{[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetamida



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 extractó 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 recristalizaron 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

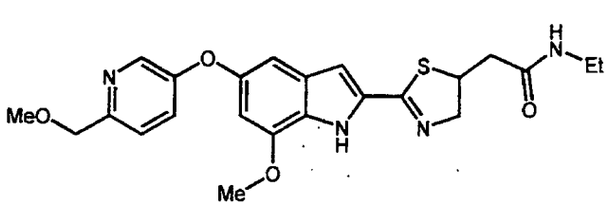
2-[2-(7-Metoxi-5-{[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N-metilacetamida



Una 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 (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 extractó 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 recristalizaron 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

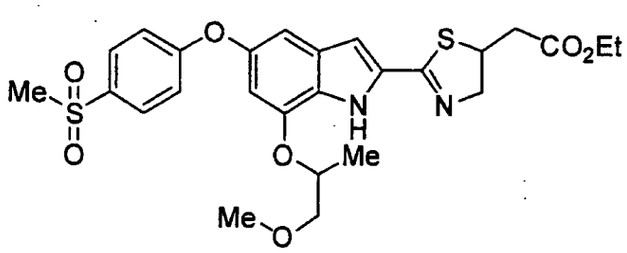


Una mezcla de ácido [2-(7-metoxi-5-{[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (300 mg), clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (268 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (214 mg), una solución de tetrahidrofurano de etilamina 2M (0.7 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 extractó 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 recristalizaron 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



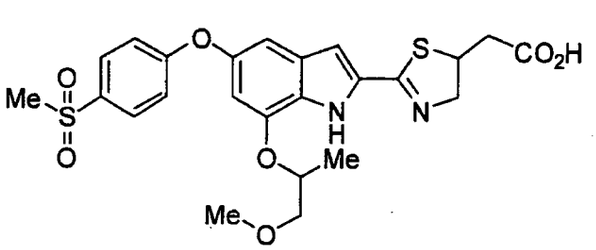
A una solución de 7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carboxamida (874 mg) en tetrahidrofurano (20 mL) se le agregó reactivo de Lawesson (845 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 45 minutos, y posteriormente se enfrió a temperatura 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 la agregaron 2-butinoato 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 (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^+).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) 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



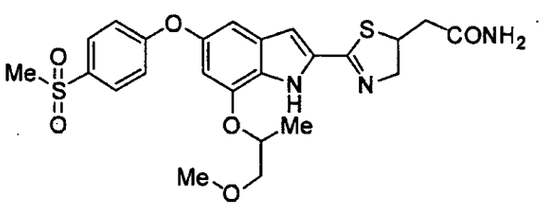
A una mezcla de (2-{7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo (134 mg), tetrahidrofurano (1 mL) y etanol (1 mL), se le agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (0.51 mL). La totalidad se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y posteriormente se concentró in vacuo. El residuo se acidificó mediante ácido hidroclórico 1M, y posteriormente se extractó con acetato de etilo-tetrahidrofurano. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), 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^+).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) 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



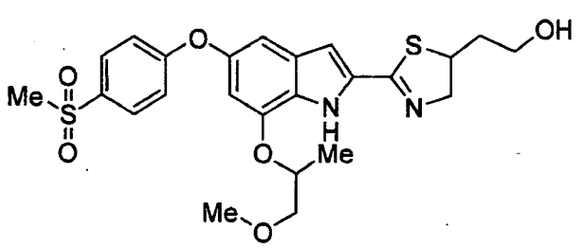
A una solución de ácido (2-{7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acético (48 mg) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se le agregaron clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (35 mg) y sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (28 mg) 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 trituró 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.

^{1}H 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



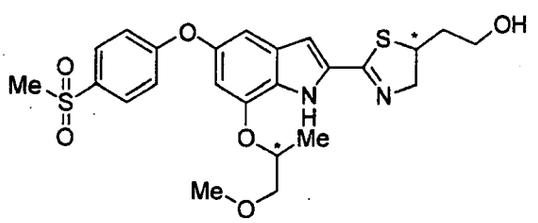
A una solución de (2-{7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo (277 mg) en tetrahidrofurano (5 mL) se le agregó borohidruro de litio (55 mg) a una temperatura de 0°C. Después de agitarse a una temperatura de 0°C durante 1.5 horas, 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^+).

^{1}H RMN (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

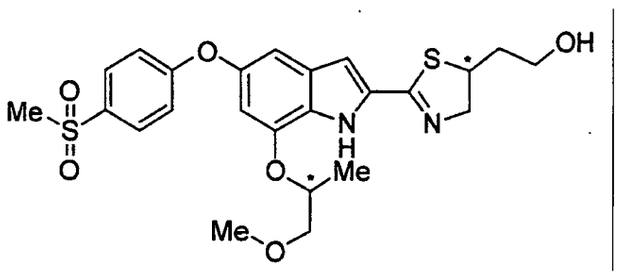


Una solución de 2-(2-{7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)etanol (40 mg) en etanol (10 mL) se resolvió mediante cromatografía líquida de alto desempeño de preparación

(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

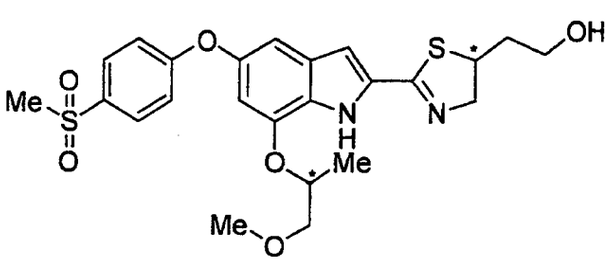


Una solución de 2-(2-{7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)etanol (40 mg) en etanol (10 mL) se resolvió mediante cromatografía líquida de alto desempeño de preparación (HPLC), utilizando CHIRALPAK AD (50 mm i.d. x 50 mm L, Daicel Chemical Industries, 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

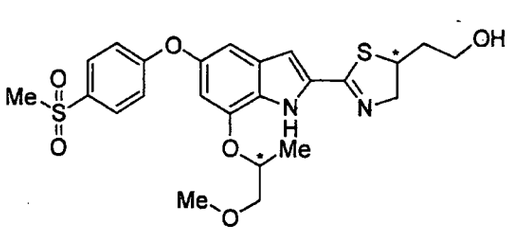


Una solución de 2-(2-{7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)etanol (40 mg) en etanol (10 mL) se resolvió mediante cromatografía líquida de alto desempeño de preparación (HPLC), utilizando CHIRALPAK AD (50 mm i.d. x 50 mm L, Daicel Chemical Industries, 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^+).

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

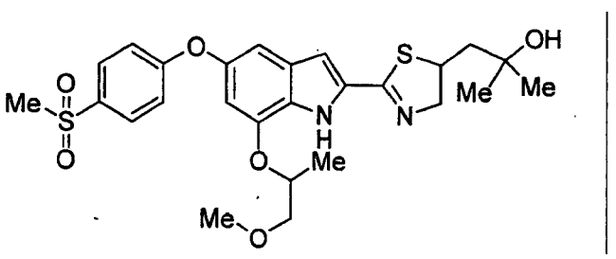


Una solución de 2-(2-{7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)etanol (40 mg) en etanol (10 mL) se resolvió mediante cromatografía líquida de alto desempeño de preparación (HPLC), utilizando CHIRALPAK AD (50 mm i.d. * 50 mm L, Daicel Chemical Industries, 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

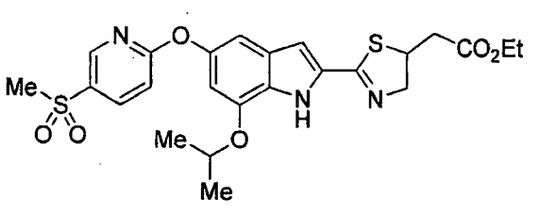


A una solución de (2-{7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-il}-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il)acetato de etilo (490 mg) en tetrahidrofurano (20 mL) se le agregó bromuro de metilmagnesio (1M en tetrahidrofurano, 5.4 mL) a una temperatura de 0°C. Después de agitar a temperatura 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 hidroclórico 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 recristalizaron 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



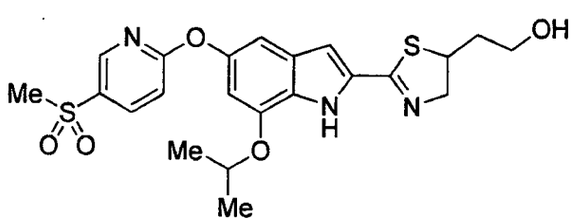
Una mezcla de 7-(1-metiletoxi)-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-carboxamida (2.0 g), reactivo de Lawesson (2.27 g) y tetrahidrofurano (70 mL) se agitó a una temperatura de 65°C durante 1 hora. La mezcla se concentró in vacuo. Se agregaron tolueno y éter diisopropílico al residuo para 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^+).

^{1}H 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), 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

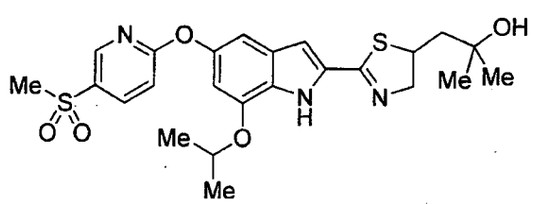


A una mezcla de {2-[7-(1-metiletoxi)-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acetato de etilo (500 mg), tetrahidrofurano (20 mL) y metanol (5 mL) se le agregó borohidruro de litio (110 mg) a una temperatura de 0°C. La totalidad se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó agua a la mezcla y la mezcla se 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 = 1:2 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 recristalizaron 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

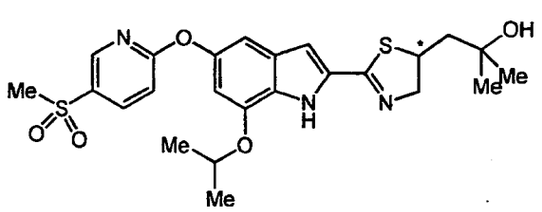


A una solución de {2-[7-(1-metiletoxi)-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acetato de etilo (680 mg) en tetrahidrofurano (30 mL) se le agregó bromuro de metilmagnesio (1M en tetrahidrofurano, 5.2 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se agregó a la mezcla una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se 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 = 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 recristalizaron 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

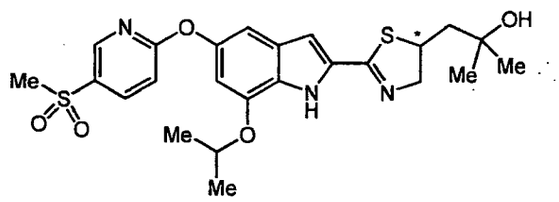


Una solución de 2-metil-1-{2-[7-(1-metiletoxi)-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}propan-2-ol (150 mg) en metanol (7.5 mL) se resolvió mediante cromatografía de fluido supercrítico de preparación (SFC), utilizando CHIRALPAK IA (2 cm i.d. x 25 cm, Daicel 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 recristalización a partir de acetonitrilo produjo cristales incoloros (45 mg). MS 504 (MH^+). pf 145 a 146°C.

Ejemplo 65

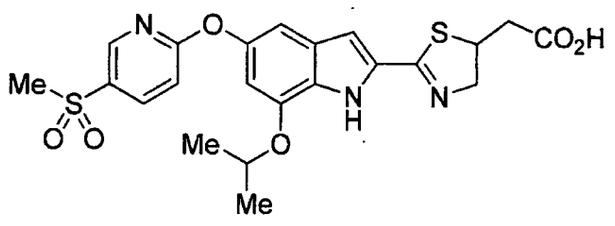
2-Metil-1-{2-[7-(1-metiletoxi)-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}propan-2-ol



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

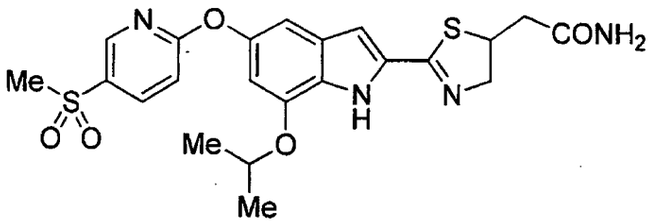


Una mezcla de {2-[7-(1-metiletoxi)-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acetato de etilo (980 mg), tetrahidrofurano (10 mL), etanol (10 mL) y una solución de hidróxido de sodio acuosa 1M (10 mL) se agitó a una temperatura de 50°C durante 3 horas. Se agregaron agua y ácido hidroclórico 1M (10 mL) a la mezcla 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. 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^+).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) 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

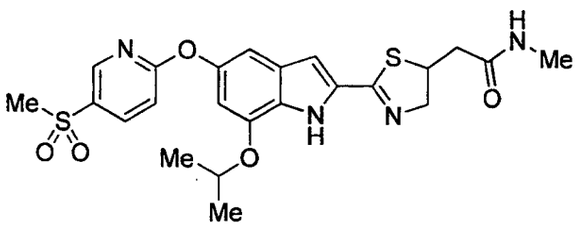


Una mezcla de ácido {2-[7-(1-metiletoxi)-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acético (230 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (140 mg), 1-hidroxibenzotriazol (100 mg) y N,N-dimetilformamida (5 mL) se agitó a una temperatura de 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 extractó 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 90:10, proporción de volumen) para proporcionar cristales color amarillo pálido. Los cristales se recristalizaron 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

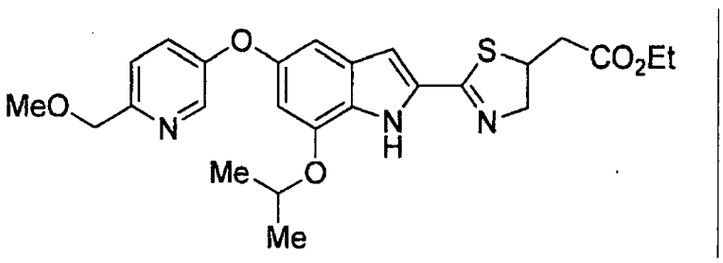


Una mezcla de ácido {2-[7-(1-metiletoxi)-5-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acético (200 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (120 mg), 1-hidroxibenzotriazol (80 mg), clorhidrato de metilamina (60 mg), trietilamina (70 mg) y N,N-dimetilformamida (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se agregó agua a la mezcla y lo resultante se extractó 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 incoloros. Los cristales se recristalizaron 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.

628

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

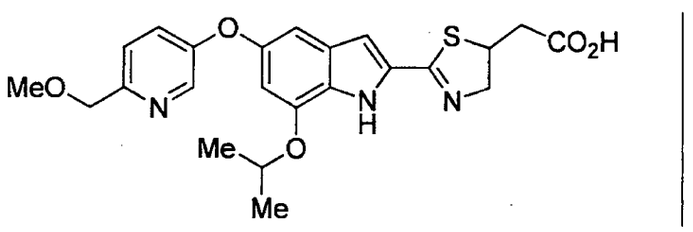


Una mezcla de 5-{[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi}-7-(1-metiletoxi)-1H-indol-2-carboxamida (1.0 g), reactivo de Lawesson (1.25 g) y tetrahidrofurano (100 mL) se agitó a una temperatura de 70°C durante 2 horas. La mezcla se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (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^+).

^{1}H RMN ($CDCl_3$) 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



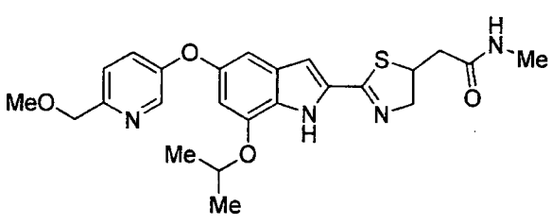
Una mezcla de {2-[5-{[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi}-7-(1-metiletoxi)-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acetato de etilo (680 mg), tetrahidrofurano (5 mL), etanol (5 mL) y una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (5 mL) se agitó a una temperatura de 50°C durante 30 minutos, y posteriormente se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó a la mezcla agua y ácido hidroclórico 1M (5 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 (600 mg, 94%) en la forma de un sólido amorfo color amarillo. MS 456 (MH^+).

^{1}H RMN ($CDCl_3$) 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



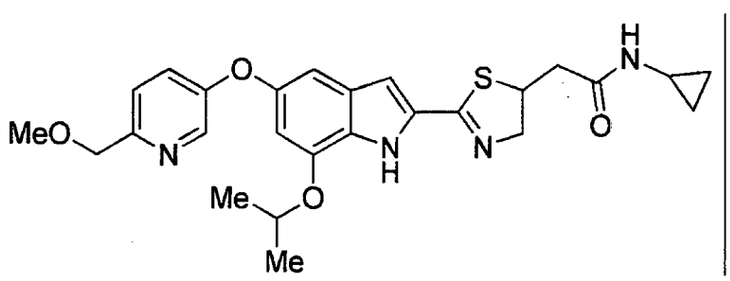
Una mezcla de ácido {2-[5-{[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi}-7-(1-metiletoxi)-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acético (300 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (190 mg), 1-hidroxibenzotriazol (130 mg), clorhidrato de metilamina (90 mg), trietilamina (150 mg) y N,N-dimetilformamida (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. Se agregó agua a la mezcla y lo resultante se extractó 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^+).

^{1}H 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

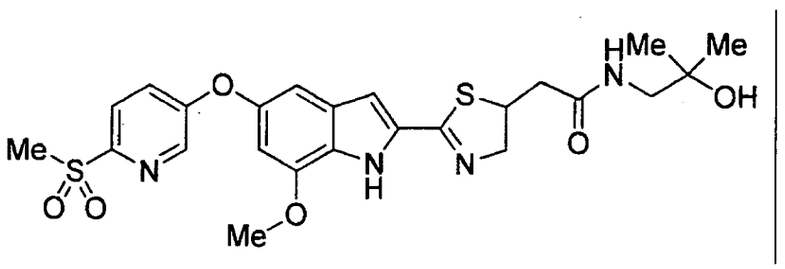


Una mezcla de ácido {2-[5-{[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi}-7-(1-metiletoxi)-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acético (300 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (190 mg), 1-hidroxibenzotriazol (130 mg), ciclopropilamina (75 mg) y N,N-dimetilformamida (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se agregó agua a la mezcla y lo resultante se extractó 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 recristalizaron a partir de acetato de 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

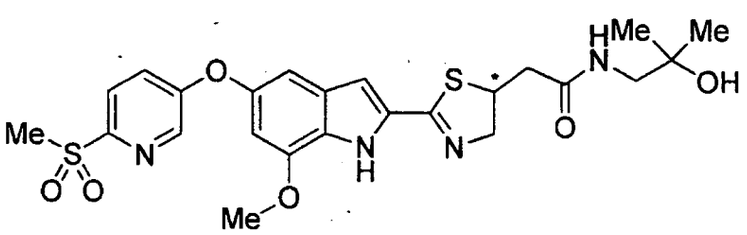


Una mezcla de ácido [2-(7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (200 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (120 mg), 1-hidroxibenzotriazol (90 mg) y N,N-dimetilformamida (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 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 extractó 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 incoloros. Los cristales se recristalizaron 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

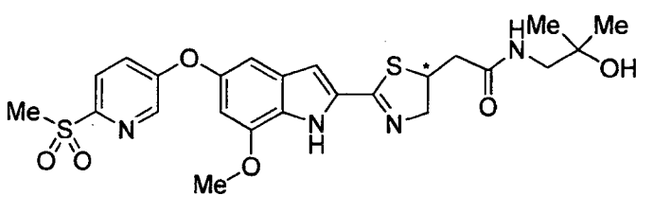


Una solución de N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-[2-(7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetamida (420 mg) en metanol (182 mL) se resolvió mediante cromatografía de fluido supercrítico de preparación (SFC), utilizando CHIRALCEL OJ-H (2 cm i.d. * 25 cm, Daicel Chemical Industries, Ltd.) y CO_2/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 recristalizaron 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

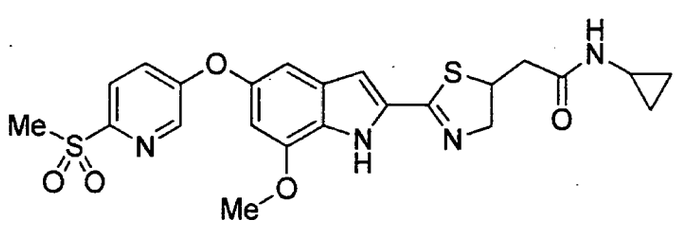


Una solución de N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-[2-(7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acetamida (420 mg) en metanol (182 mL) se resolvió mediante cromatografía de fluido supercrítico de preparación (SFC), utilizando CHIRALCEL OJ-H (LA001) (2 cm i.d. x 25 cm, Daicel Chemical Industries, Ltd.) y CO_2/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 recristalizaron

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

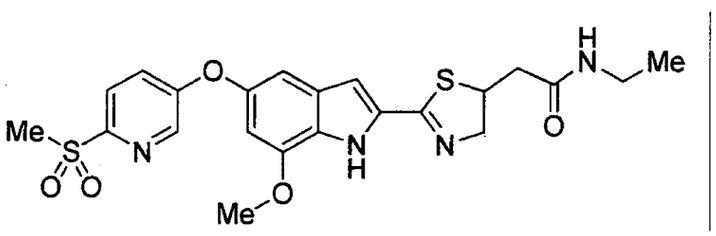


Una mezcla de ácido [2-(7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (200 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (120 mg), 1-hidroxibenzotriazol (90 mg) y N,N-dimetilformamida (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 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 extractó 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 recristalizaron 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

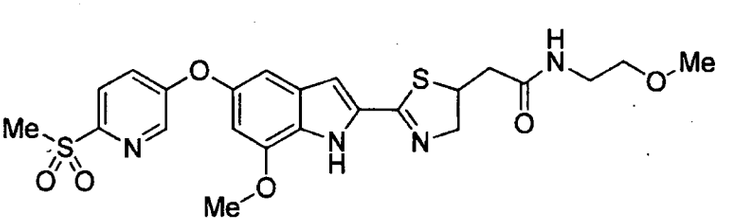


Una mezcla de ácido [2-(7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (200 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (120 mg), 1-hidroxibenzotriazol (90 mg) y N,N-dimetilformamida (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 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 extractó 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 recristalizaron 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

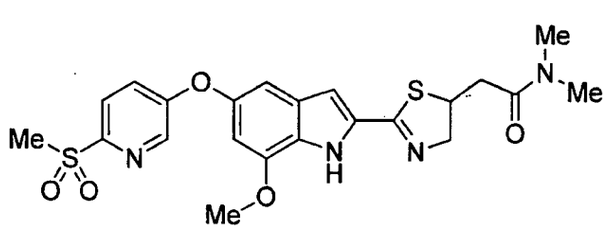


Una mezcla de ácido [2-(7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (300 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (190 mg), 1-hidroxibenzotriazol (130 mg), 2-metoxietilamina (100 mg) y N,N-dimetilformamida (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se agregó agua a la mezcla y lo resultante se extractó 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 recristalizaron 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

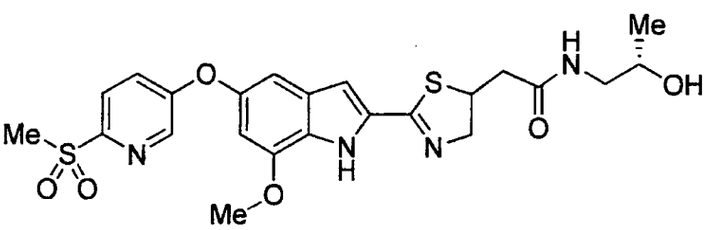


Una mezcla de ácido [2-(7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (500 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (330 mg), 1-hidroxibenzotriazol (230 mg), dimetilamina (solución 2M en tetrahidrofurano, 1.1 ml) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se agregó agua a la mezcla y lo resultante se extractó 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 recristalizaron 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

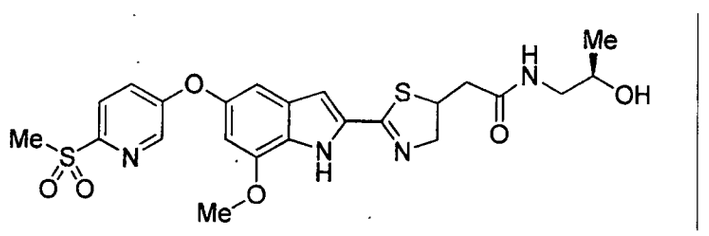


Una mezcla de ácido [2-(7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (300 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (190 mg), 1-hidroxibenzotriazol (130 mg), (2S)-1-aminopropan-2-ol (100 mg) y N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas. Se agregó agua a la mezcla y lo resultante se extractó 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 recristalizaron 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.

640

Ejemplo 81

N-[(2R)-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

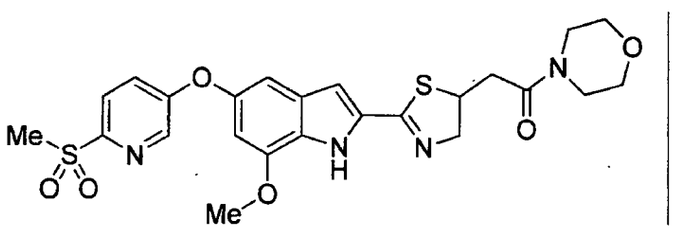


Una mezcla de ácido [2-(7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (300 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (190 mg), 1-hidroxibenzotriazol (130 mg), (2R)-1-aminopropan-2-ol (100 mg) y N,N-dimetilformamida (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se agregó agua a la mezcla y lo resultante se extractó 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 recristalizaron 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

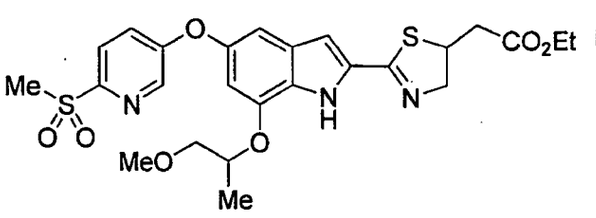


Una mezcla de ácido [2-(7-metoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (500 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (330 mg), 1-hidroxibenzotriazol (230 mg), morfolina (190 mg) y N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se agregó agua a la mezcla y lo resultante se extractó 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 recristalizaron a partir de acetona-hexano y posteriormente se recristalizaron 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

642



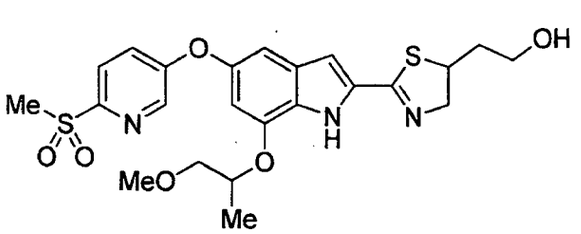
Una mezcla de 7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carboxamida (1.28 g), reactivo de Lawesson (1.38 g) y tetrahidrofurano (100 mL) se agitó a una temperatura de 70°C durante 2 horas. La mezcla se concentró in vacuo. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la 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^+).

^{1}H RMN (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), 4.19-4.48 (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

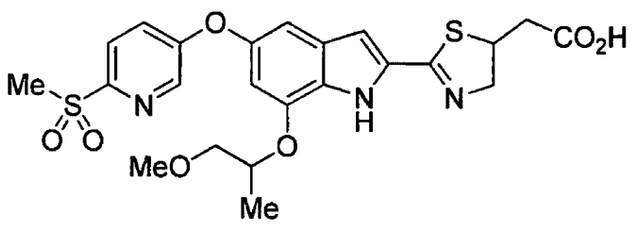


A una mezcla de {2-[7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acetato de etilo (660 mg), tetrahidrofurano (30 mL) y metanol (5 mL) se le agregó borohidruro de litio (130 mg) a una temperatura de 0°C. La totalidad se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se agregó agua a la mezcla y la mezcla se 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 = 1:1 a 1:0, proporción de volumen) para proporcionar cristales color amarillo pálido. Los cristales se recristalizaron 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

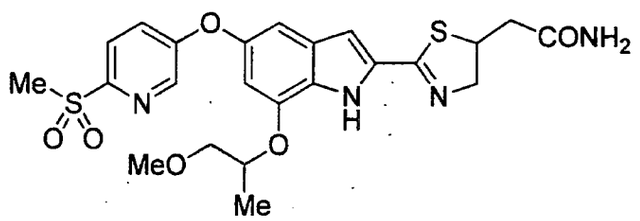


Una mezcla de {2-[7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acetato de etilo (580 mg), tetrahidrofurano (3 0 mL), etanol (3 mL) y se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregaron a la mezcla agua y ácido hidroclórico 1M (3 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 (510 mg, 93%) en la forma de un sólido amorfo color café. MS 520 (MH^+).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) 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

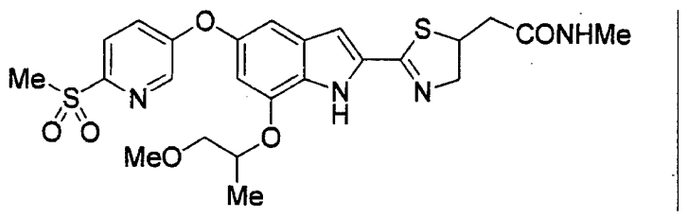
2-{2-[7-(2-Metoxi-1-metiletoxi)-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acetamida



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 extractó 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 recristalizaron 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

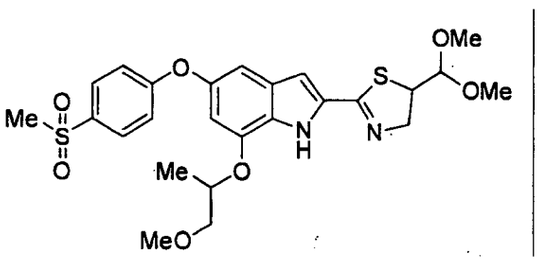
2-{2-[7-(2-Metoxi-1-metiletoxi)-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}-N-metilacetamida



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 extractó 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 recristalizaron 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

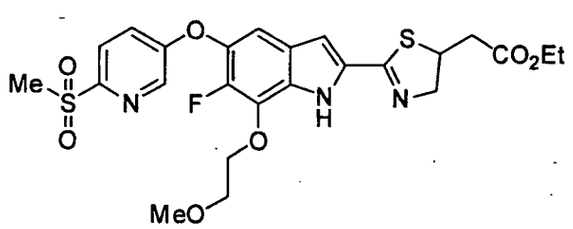


A una solución enfriada con hielo y agitada de óxido de trifenilfosfina (0.43 g) en acetonitrilo (8 mL) se le agregó anhídrido trifluorometansulfónico (0.13 mL), y la mezcla se agitó a una temperatura de 4°C durante 30 minutos, seguido de la adición de una solución de N-[2-(bencilsulfanil)-3,3-dimetoxipropil]-7-(2-metoxi-1-metiletoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-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 ($MgSO_4$), 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



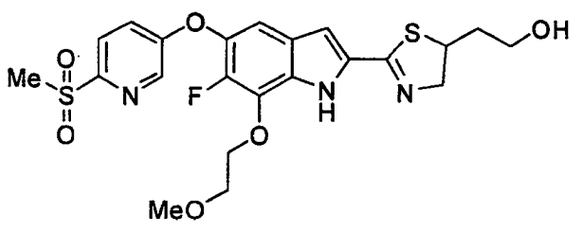
A una solución agitada de 6-fluoro-7-(2-metoxietoxi)-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carbotioamida (0.58 g), 2-butinoato de etilo (0.31 mL), tetrahidrofurano (10 mL) y tolueno (15 mL) se le agregó tributilfosfina (0.40 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. Después 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^+).

^{1}H RMN ($CDCl_3$) 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).

649

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



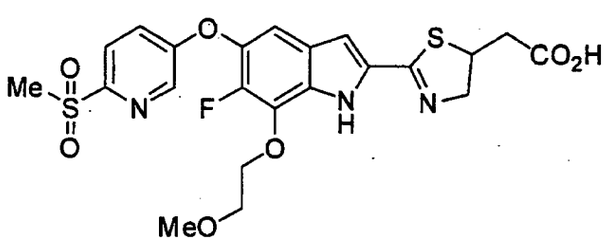
A una solución enfriada con hielo y agitada de {2-[6-fluoro-7-(2-metoxietoxi)-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acetato de etilo (200 mg) en tetrahidrofurano (8 mL)-metanol (6 mL) se le agregó borohidruro de litio (40 mg), y la mezcla se agitó a temperatura 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 recristalizaron a partir de tetrahidrofuran-acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (76 mg, 41%) en la forma de cristales

650

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

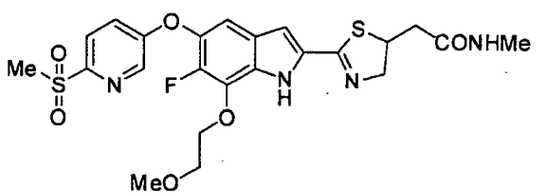


A una mezcla de {2-[6-fluoro-7-(2-metoxietoxi)-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acetato de etilo (0.30 g), tetrahidrofurano (12 mL) y metanol (12 mL) se le agregó una solución de hidróxido de potasio (85%, 0.18 g) en agua (10 mL). La mezcla se agitó a 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

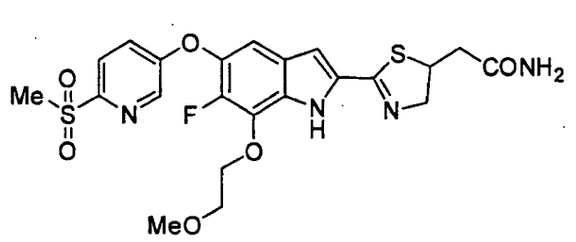


A una mezcla enfriada con hielo y agitada de clorhidrato de metilamina (35 mg) y trietilamina (0.072 mL) en N,N-dimetilformamida (7 mL) se le agregaron ácido {2-[6-fluoro-7-(2-metoxietoxi)-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acético (135 mg), 1-hidroxibenzotriazol (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 ($MgSO_4$) se filtró, y concentró para proporcionar cristales incoloros, los cuales se recristalizaron 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-

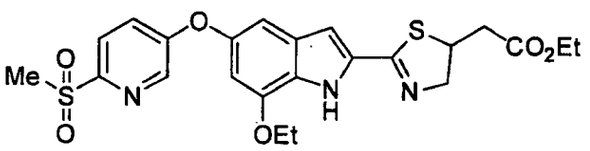
il]oxi}-1H-indol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acetamida



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 amonia 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 recristalizaron 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

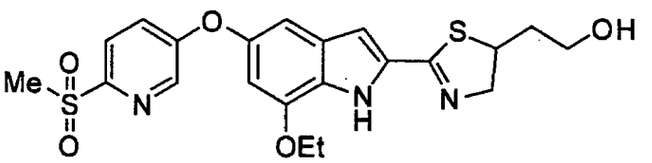


A una solución agitada de 7-etoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-carbotioamida (0.41 g), 2-butinoato de etilo (0.25 mL), tetrahidrofurano (10 mL) y tolueno (15 mL) se le agregó tributilfosfina (0.31 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. Después de agitar a una temperatura 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^+).

^{1}H 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

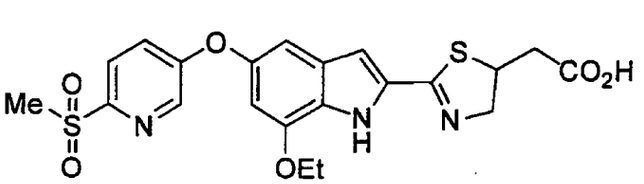
2-[2-(7-Etoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]etanol



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

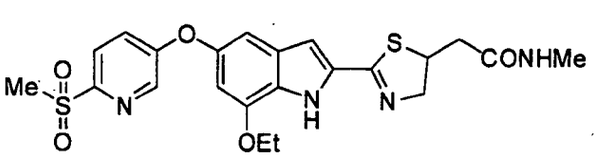
Acido [2-(7-etoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético



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

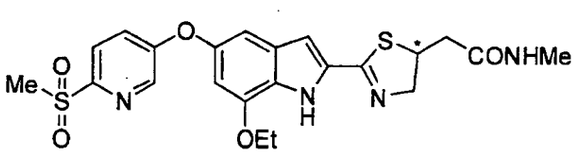


A una mezcla enfriada con hielo y agitada de clorhidrato de metilamina (26 mg) y trietilamina (0.053 mL) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se le agregaron ácido [2-(7-etoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (90 mg), 1-hidroxibenzotriazol (52 mg) y 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 ($MgSO_4$), 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

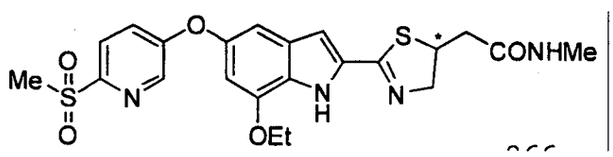


Una solución de 2-[2-(7-etoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N-metilacetamida (360 mg) en metanol-acetonitrilo (500:500, 360 mL) se resolvió mediante cromatografía de fluido supercrítico de preparación (SFC), utilizando CHIRALPAK AS-H (2 cm i.d. * 25 cm, Daicel Chemical Industries, Ltd.) y CO_2/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

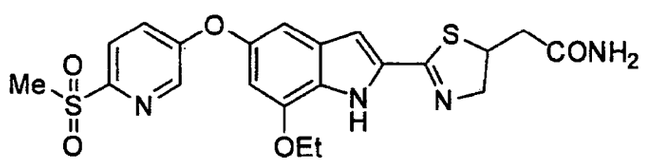
2-[2-(7-Etoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]-N-metilacetamida



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 CO_2/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 recristalización 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

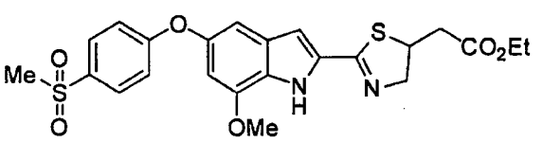


A una mezcla enfriada con hielo y agitada de ácido [2-(7-etoxi-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il]acético (95 mg) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se le agregaron sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol (61 mg) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (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 ($MgSO_4$), 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 recristalización 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



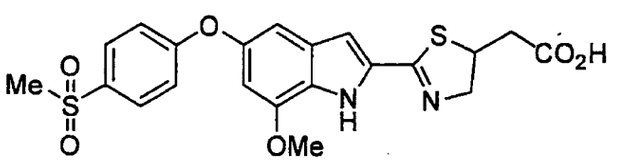
A una solución agitada de 7-metoxi-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1H-indol-2-carbotioamida (0.69 g), 2-butinoato de etilo (0.43 mL), tetrahidrofurano (15 mL) y tolueno (25 mL) se le agregó tributilfosfina (0.54 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. Después de que la mezcla se agitó a una 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^+).

^{1}H 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-

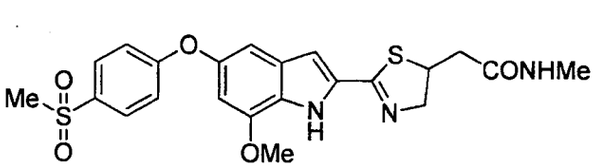
dihidro-1,3-tiazol-5-il)acético



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), tetrahidrofurano (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

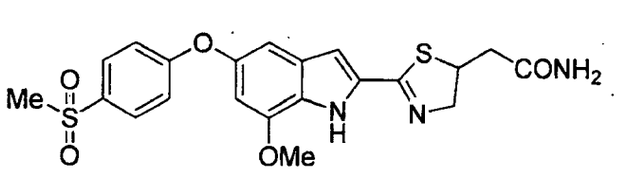


A una mezcla enfriada con hielo y agitada de clorhidrato de metilamina (48 mg) y trietilamina (0.10 mL) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se le agregaron ácido (2-{7-metoxi-5-

[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 ($MgSO_4$), 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 glutationa) 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'-GGATCCATGCCCAGACCAAGATCCCAACTCCCACAACCCAACTCCCAGGTAGAGCAGATCCTGGCAGAG-3' (SEQ ID NO: 3)) con un sitio BamHI agregado inmediatamente antes del codón de inicio y un ADN sintético (5'-GAATTCCTGGCCCAGCATACAGGC-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 ultrasonicación. La proteína objetivo (GST-hLGK1) se purificó a partir del sobrenadante utilizando Sefarosa de Glutationa 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 $MgCl_2$, 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 $MgCl_2$, 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.

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

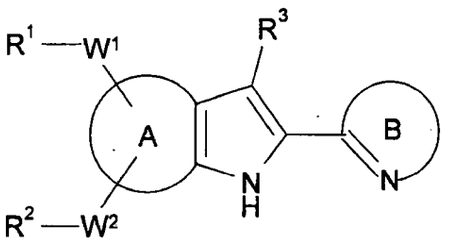
El compuesto de la presente invención tiene una acción de activación de glucocinasa superior, y es útil como un agente farmacéutico tal como un agente para la profilaxis o tratamiento de diabetes, obesidad y similares.

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.

668

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):



(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;

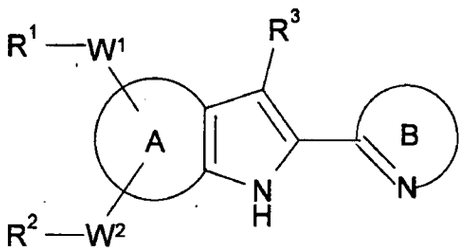
R^1 es un grupo metilo sustituido, un grupo C_{2-6} alquilo opcionalmente sustituido, un grupo C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo C_{6-14} arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

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):



(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;

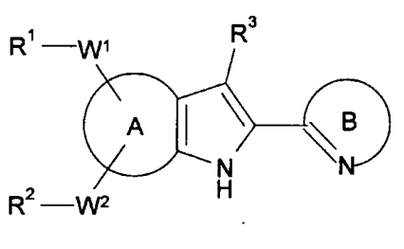
W^1 y W^2 son independientemente O, S, SO, SO_2 o NR^4, en donde R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo;

R^1 es un grupo 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 representado por la fórmula (I):



(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 grupo C_{1-6} alquilo;

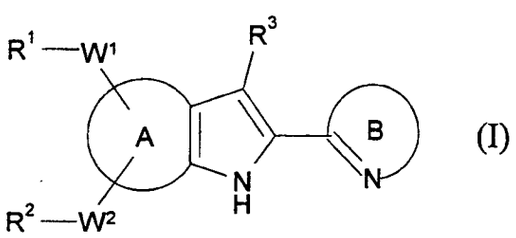
R^1 es un grupo C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo C_{6-14} arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

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 formula (I):



(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 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 0.

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

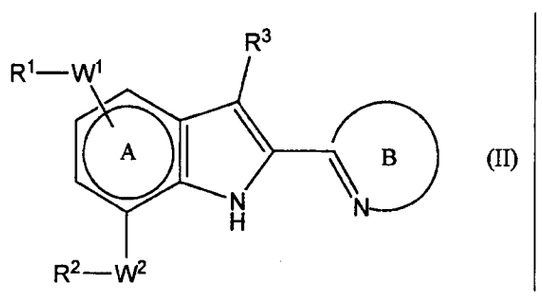
el anillo A es benceno,

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

W^1 y W^2 ambos son 0, 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):



(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.

676

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Takeda Pharmaceutical Company Limited

<120> COMPUESTOS DE ANILLO FUSIONADOS Y USO DE LOS MISMOS

<130> 091368

<150> JP2008-102691
<151> 2008-04-10

<160> 4

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
<211> 27
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> cebador para glucocinasa de clonación

<400> 1
cagctctcca tccaagcagc cgttgct 27

<210> 2
<211> 21
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> cebador para glucocinasa de clonación

<400> 2
ggcggcctgg gtcctgacaa g 21

<210> 3
<211> 69
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> cebador para glucocinasa de clonación

<400> 3
ggatccatgc ccagaccaag atcccaactc ccacaaccca actcccaggt agagcagatc 60
ctggcagag 69

<210> 4
<211> 24
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> cebador para glucocinasa de clonación

<400> 4
gaattcctgg cccagcatac aggc 24

677

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/JP2009/057625

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D417/14 A61K31/427 A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 873 144 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]) 2 January 2008 (2008-01-02) cited in the application Reference Example 67 Page 83 claims 1-12,14-16	1-24
X	WO 2007/037534 A (BANYU PHARMA CO LTD [JP]; TAKAHASHI KEIJI [JP]; OGINO YOSHIO [JP]; NIS) 5 April 2007 (2007-04-05) cited in the application In Japanese, see document below	1-24
P,X	& EP 1 935 890 A (BANYU PHARMA CO LTD [JP]) 25 June 2008 (2008-06-25) cited in the application page 49, paragraph 493; claims 1-7,9,10	1-24

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
30 June 2009	06/07/2009

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Sotoca Usina, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/JP2009/057625

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2009/025477 A (LG LIFE SCIENCES LTD [KR]; KIM SOON HA [KR]; KIM HYOUNG JIN [KR]; KOO) 26 February 2009 (2009-02-26) Examples 15, 16, 46, 47, 48, 50, 80, 82-85, 94, 107, 113-117, 175, 180, 219, 227-236, 238-239, 242, 243, 246-249, 256, 257 claims 1-23,36-38	1-3,5,6, 8-10, 21-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/JP2009/057625

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 1873144	A	02-01-2008	CA	2605778 A1	26-10-2006
			WO	2006112549 A1	26-10-2006
WO 2007037534	A	05-04-2007	AU	2006295645 A1	05-04-2007
			CA	2623958 A1	05-04-2007
			EP	1935890 A1	25-06-2008
			US	2009118304 A1	07-05-2009
EP 1935890	A	25-06-2008	AU	2006295645 A1	05-04-2007
			CA	2623958 A1	05-04-2007
			WO	2007037534 A1	05-04-2007
			US	2009118304 A1	07-05-2009
WO 2009025477	A	26-02-2009	WO	2009025478 A1	26-02-2009
			KR	20090018593 A	20-02-2009
			KR	20090018594 A	20-02-2009

679

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

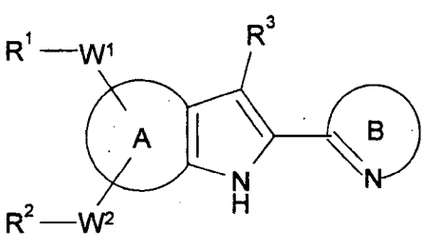
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl: **C07D 417/014**
22) Fecha de solicitud:	(71)Solicitante(s) **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**
(30) Prioridad (31) ***Prioridad*** **2008-102691** (32) ***Fecha*** **10/04/2008** (33) ***País*** **JP**	(72) Inventor(es) **TSUNEO YASUMA** **NOBUYUKI TAKAKURA**
	(74) Apoderado: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 10/11/2010 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 09/04/2009 No. de solicitud PCT/JP2009/057625	(87) Publicación internacional Fecha: 15/10/2009 N° publicación: ***WO 2009/125873 A1***

(54) Titulo: **COMPUESTOS DE ANILLO FUSIONADOS Y USO DE LOS MISMOS**

Reivindicación(es):

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):



(I) o

o

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;

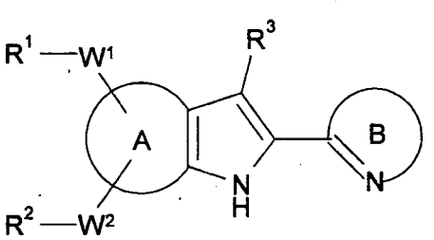
R^1 es un grupo metilo sustituido, un grupo C_{2-6} alquilo opcionalmente sustituido, un grupo C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo C_{6-14} arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

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):



(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;

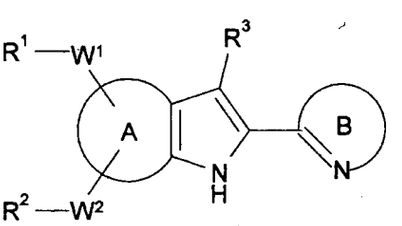
W^1 y W^2 son independientemente O, S, SO, SO_2 o NR^4, en donde R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo;

R^1 es un grupo 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 representado por la fórmula (I):



(I)

opcionalmente en forma adicional;

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

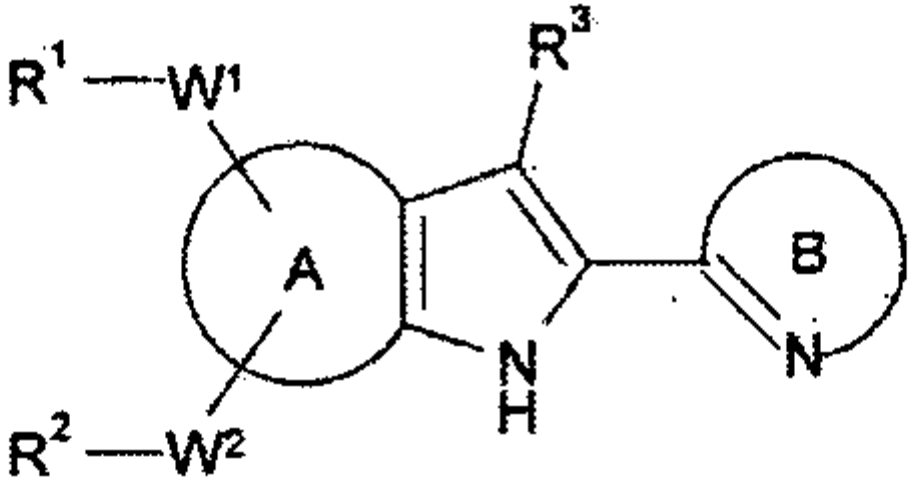
W^1 y W^2 son independientemente O, S, SO, SO_2 o NR^4, en donde R^4 es un grupo C_{1-6} alquilo;

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;

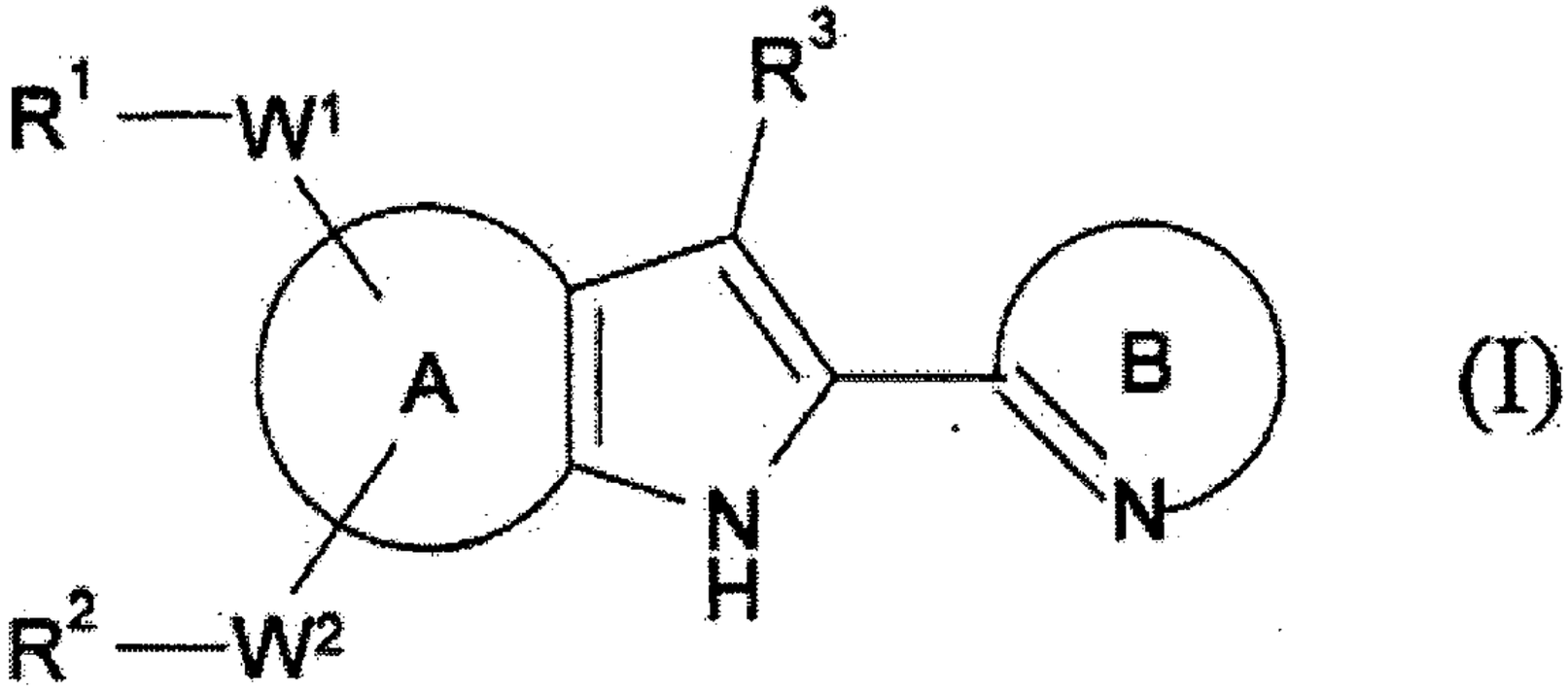
R^2 es un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido o un grupo C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido; y

R^3 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

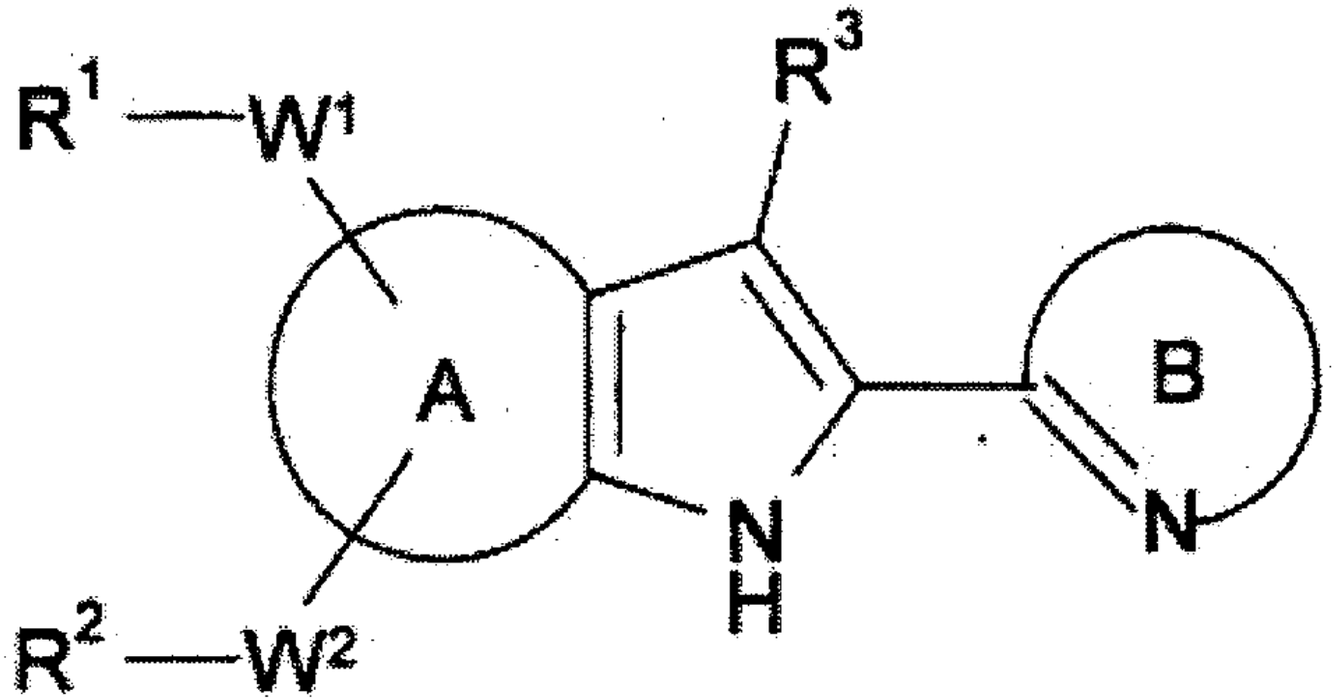
o una sal del mismo.



(I)



(I)



(I)

687

NIT : 8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-140654- -00000-0000

Fecha: 2010-11-10 11:49:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 685

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 93,050
FECHA : NOVIEMBRE 2 DE 2010

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146320694	02/11/2010	30,766,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
			TOTAL : $	554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

CODO: 14656-841-0667

682

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 93,005
FECHA : NOVIEMBRE 2 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-140654- -00000-0000

Fecha: 2010-11-10 11:49:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 685

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146320694	02/11/2010	30,766,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	26,000.00
		TOTAL : $	26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

COLO: 14656 -84+066-7

689

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 93,016
FECHA : NOVIEMBRE 2 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-140654- -00000-0000
Fecha: 2010-11-10 11:49:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 685

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146320694	02/11/2010	30,766,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	114,000.00
		TOTAL : $	114,000.00

SON: CIENTO CATORCE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

COLO: 14656 - 841 - 066 - 7

685

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 93,017
FECHA : NOVIEMBRE 2 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-140654- -00000-0000
Fecha: 2010-11-10 11:49:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 685

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146320694	02/11/2010	30,766,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES		114,000.00
		TOTAL :	$	114,000.00

SON: CIENTO CATORCE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

COLO: 14656- 84-066-7.

685 686

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 93,018
FECHA : NOVIEMBRE 2 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-140654- -00000-0000
Fecha: 2010-11-10 11:49:47 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 685

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146320694	02/11/2010	30,766,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES		114,000.00
		TOTAL :	$	114,000.00

SON: CIENTO CATORCE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

COLO: 14656-891-066-7

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-140654- -00000-0000

Fecha: 2010-11-10 11:49:47 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 685

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	10 140654
	Solicitud internacional	PCT/JP2009/057625
	Fecha inicio fase nacional	10/11/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	158971

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante deberá aportar el resumen correspondiente, para tramites posteriores de publicación.

2. El solicitante debe presentar un nuevo titulo que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el titulo relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 03 DIC. 2010.
adpa11