

PCT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-003214-00000-0000

Fecha: 2011-01-13 16:13:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTELIYII Eje. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 281

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

11-3214

54. TÍTULO COMPUESTO HETEROCICLILO AROMATICO QUE
CONTIENE NITROGENO.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 207/34

71. SOLICITANTE Daiichi Sankyo Company, Limited.

DOMICILIO Chuo-ku, Tokyo, Japón

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

08-02-2011

08-02-2011



No. 11-003214- -00000-0000

Fecha: 2011-01-13 16:13:17 Dep: 2020 DIR NUEVASCH
Tra: 11 PATENTE IYI Eve: 378 FASE NACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 281

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

**Nombre: Daiichi Sankyo Company,
Limited.**

Dirección: 3-5-1, Nihonbashi Honcho,
Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japón.

Nacionalidad o domicilio: Chuo-ku, Tokyo,
Japón.

Lugar de Constitución: Japón.

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6

Teléfono: 6 181088 **Fax:** 6350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número 41.654.882
TP 20824 CSJ

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER ANEXOS

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/JP2009/062331

Fecha 07 de julio de 2009

Publicación Internacional No. WO 2010/004972 A1

Fecha 14 de enero de 2010

6 TÍTULO (54) COMPUESTO HETEROCICLILO AROMATICO QUE CONTIENE NITROGENO.

7 Clasificación Internacional (51)

C07D 207/34

8 Prioridad

(33) País de Origen

JAPÓN

(32) Fecha

08 de julio de 2008

(31) Número de Solicitud

2008-178377

SI



NO

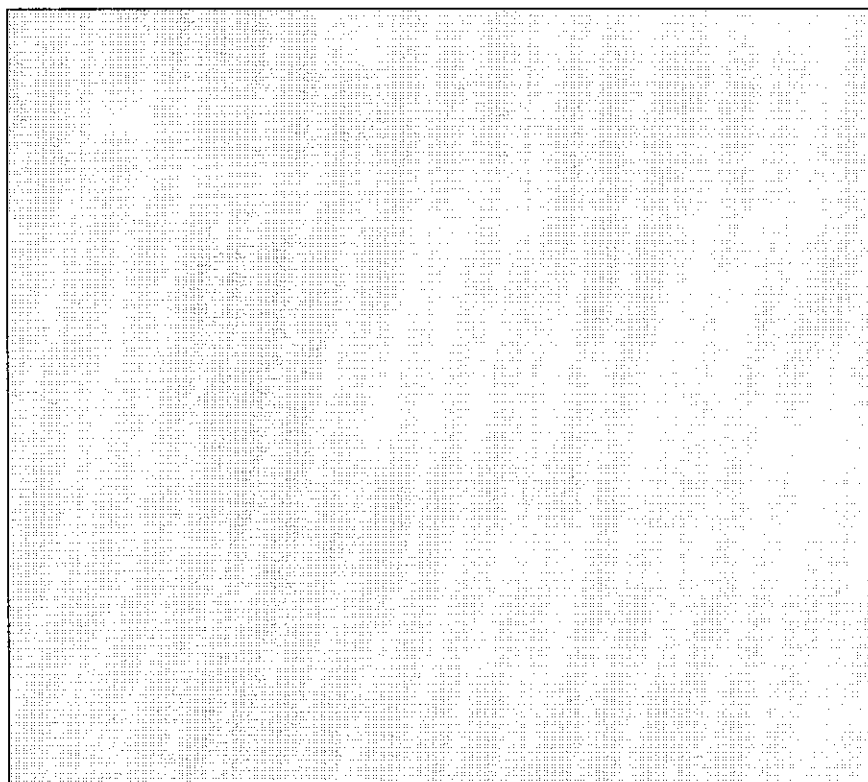


9 Comprobante de pago No. 11-002.325 // 0-104.818 // 10-101.077//11-002.505 // 10-111.354 // 11-002.595

Fecha 12 de enero de 2011 // 09 de diciembre de // 29 de noviembre // 27 de diciembre de 2010

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de 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
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ 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.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882

T.P. 20824

ANEXOS

INVENTORES

1.) **SUZUKI, Keiko**

(c/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón);

2.) **YAMAGUCHI, Takahiro**

(c/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón);

3.) **TAMURA, Akihiro**

(c/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón);

4.) **NISHIZAWA, Tomohiro**

(c/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón);

5.) **YAMAGUCHI, Mitsuhiro**

(c/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 002325

Bogotá D.C., 12 de 2011 - 16:56:24

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353168620	11/01/2011	77.745.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-003214- -00000-0000

Fecha: 2011-01-13 16:13:17 Dep. 2020 DIR NULVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 281

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 12 de 2011 - 16:56:42

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900174099-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 104,818
FECHA : DICIEMBRE 9 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-003214- -00000-0000

Fecha: 2011-01-13 16:13:17 Dep. 2020 DIR NUEVASOR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 281

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	343200094	07/12/2010	37,075,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REENTISTIDO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
12	MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	295,000.00
	TOTAL :	295,000.00

SON: DOSCIENTOS NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4
8-2512

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-003214- -00000-0000

Fecha: 2011-01-13 16:13:17 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 281

MONEDA: DOLAR - US

MONEDA: DOLAR - US
MONEDA: DOLAR - US

***** C O N T A B I L I D A D *****

DEPOSITANTE	TIPO DEPO	RANGO	CURRUTA	NO. C/C	FECHA DEP	MON. DEPO
CLASKE MITEI	CONSIGNACION	BANCO DE AMERICA	667754000	757180014	25/11/2010	95,235,000.00

***** C O N T A B I L I D A D *****

CANT. MONEDA	CONCEPTO	MON. MONEDA
50000-00-00	OTROS SERVICIOS DE PROTECCION	500,000.00

***** C O N T A B I L I D A D *****

***** C O N T A B I L I D A D *****

50000-00-00 SERVICIOS AGENCIA Y PROYECTO DEPO

ELABORADO POR

RECIBIDO DE BANCA AMERICANA AL EFECTUANTE No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 002505

Bogotá D.C., 12 de 2011 - 16:56:24

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353168620	11/01/2011	77.745.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	50.000.00	50.000.00
				\$50.000.00

SON: **CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-003214- -00000-0000

Fecha: 2011-01-13 16:13:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Ira 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 281

1. *Phragmites* (common)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-003214- -00000-0000

Fecha: 2011-01-13 16:13:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASGR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 281

[illegible]

REPORT NAME	TYPE CODE	STATUS	LOCATION	NO. PAGE	FORMS USED	OFF. CODE
1. LOSS REPORT	COMBINATION	BASED ON BOILING	RECYCLED	11/1/2005	07/10/2005	21.170.000.00

[illegible]

ANO	DESCRIÇÃO	CONCEITO	TOTAL	CONCEITO
1	50005-01-05	TODAS SERVIÇOS DE PRODUÇÃO E	DE	TODAS OS LÍNGUA ADMINISTRATIVAS
			TOTAL	

0001 0000 0000

RECEIVED: 11/1/88

SECTION OF DATA ASSISTANT & EXPERIMENTAL A.D.

1974 PARTICIPAREA DE CURENTE DE PENTRU CEA DOUA CEE DIN ITALIA
 OIMA PARTE DE LA PARTICIPAREA DE CEE TARZII CURENTE Y MO PENTRU CEE
 CURENTELA CEE MARELE CURENTE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 002595

Bogotá D.C., 12 de 2011 - 16:56:24

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353168620	11/01/2011	77.745.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				\$1.000.00

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-003214- -00000-0000

Fecha: 2011-01-13 16:13:17 Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Tra. 11 PATENTE IYI Eve. 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 281

3

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

Daiichi Sankyo Company, Limited

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

Japan

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku, Tokyo 103-8426 Japan

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.

2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.

3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.

4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).

5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.

6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.

7) Ratificar o no la agencia oficiosa.

8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

Firma / signature:

Name:

UNE, Tsutomu

Title: Member of the Board and
Senior Executive Officer

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

name:

title:

legal representative(s) of

Daiichi Sankyo Company, Limited

an organization existing under the laws of

Japan

and in present execution of its business activity, domiciled at

3-5-1, Nihonbashi Honcho

Chuo-ku, Tokyo

103-8426 Japan

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.

2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.

3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.

4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.

5) To register domain names before the competent entity.

6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.

7) To ratify or not the officious agency.

8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at Tokyo, Japan

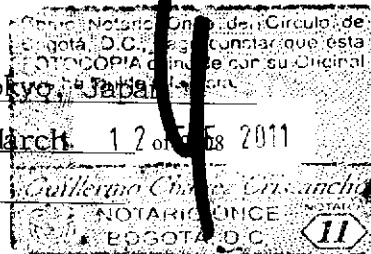
on this 31 day of March 12 of 2011

Firma / signature:

Name:

UNE, Tsutomu

Title: Member of the Board and
Senior Executive Officer

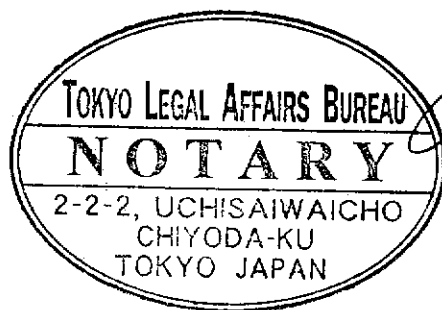


NOTARIAL CERTIFICATE

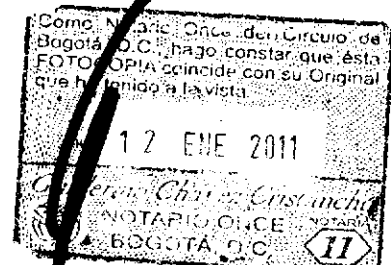
Registration No. 575

This is to certify that the signature on the foregoing document
is genuine and authentic signature of
Tsutomu UNE, Member of the Board and Senior Executive Officer
of Daiichi Sankyo Company, Limited,
a corporation existing and organized under the laws of Japan,
who has produced sufficient proof of his power to execute the
said instrument on behalf of the above-mentioned corporation.

MAR 31 2008



Tadahiko Mitsuda
TADAHIKO MITSUDA
NOTARY

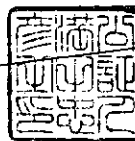


10

認

証

囑託人第一三共株式会社取締役常務執行役員采孟の代理人城野喬は、本公証人に対し、囑託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。



よって、これを認証する。

平成20年 3 月 31 日、本公証人役場において
東京都千代田区内幸町2丁目2番2号
東京法務局所属

公証人
Notary

満田忠房
TADAHIKO MITSUDA



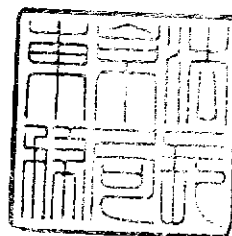
証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成20年 3 月 31 日

東京法務局長

五十嵐義治



APOSTILLE

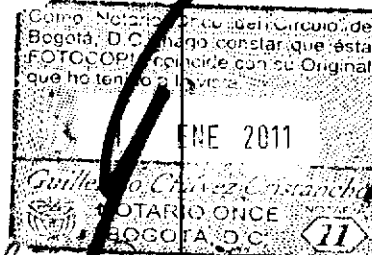
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
This public document
2. has been signed by TADAHIKO MITSUDA
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of TADAHIKO MITSUDA, NOTARY

Certified

5. at Tokyo
6. MAR 31 2008
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 08- NO 001770
9. Seal/stamp:

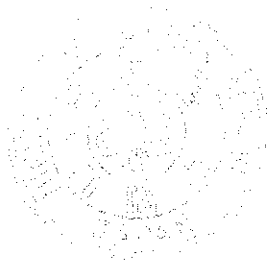
10. Signature



K. Oyabe

Kazutoyo OYABE

For the Minister for Foreign Affairs



25
2

20.
P. 1089 N-55

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 319/2008-.

TRADUCCIÓN DE LOS SELLOS QUE APARECEN EN EL PODER OTORGADO POR **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**, UNA SOCIEDAD ORGANIZADA Y EXISTENTE DE ACUERDO A LAS LEYES DE JAPON Y EN ACTUAL CUMPLIMIENTO DE SU OBJETO SOCIAL, CON DOMICILIO EN 3-5-1 NIHONBASHI, HONCHO CHUO KU, TOKIO, 103-8426 JAPON, A LAS DOCTORAS **DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN** Y **CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ**-

OTORGADO Y FIRMADO, EN TOKIO, JPAON EL 31 DE MARZO DE 2008.

FIRMADO: UNE TSUTOMU, MIEMBRO DE LA JUNTA DIRECTIVA

REGISTRO NO. 575

CERTIFICADO NOTARIAL

Por medio del presente certifico que la firma colocada en el presente documento es la firma genuina y auténtica del señor **TSUTOMU UNE**, Miembro de la Junta Directiva y Director Ejecutivo de **Daichi Sankyo Company Limited**, una sociedad constituida y organizada bajo las leyes de Japón, quien demostró su idoneidad para ejecutar el anterior poder a nombre de dicha sociedad.

Fecha: 31 de marzo de 2008.

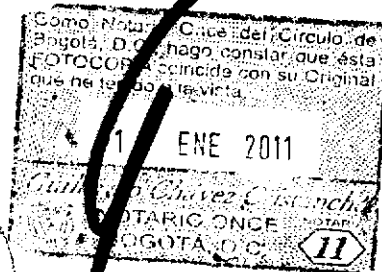
FIRMADO: TADAHIKO MITSUDA, NOTARIO

ADJUNTO DE LA OFICINA DE ASUNTOS LEGALES DE TOKIO

2-2-2, Uchisaiwaicho chiyoda-ku Tokio, Japón.

HAY SELLO DEL NOTARIO

H. UNE



12

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAIS: JAPON

EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: TADAHIKO MITSUDA
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO DE LA OFICINA DE ASUNTOS LEGALES DE TOKIO
4. LLEVA EL SELLO DE: TADAHIKO MITSUDA, NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN: TOKIO
6. EL: 31 DE MARZO DE 2008
7. POR: MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
8. BAJO EL NO.: 001770
9. SELLO: MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE JAPON
10. FIRMADO: KAZUTOYO OYABE,
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES

LA TRADUCTORA OFICIAL

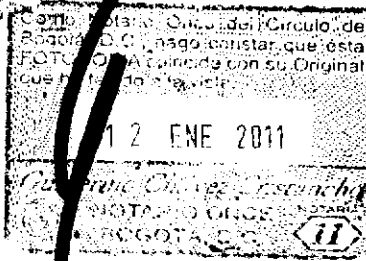
Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2008 ABR 22 A 9:28
Kazutoyo Oyabe

REQUISALIDAD
DEL TITULO
961944
Helena Uribe

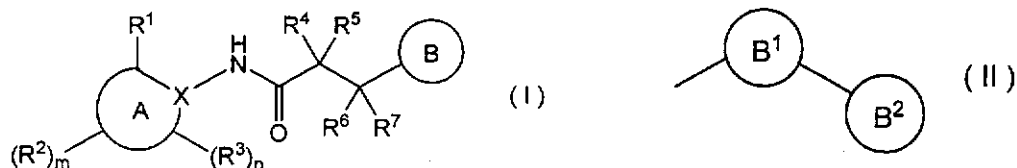


RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un compuesto que
 tiene excelente acción de regulación en el nivel de lípidos en
 5 sangre.

La presente invención proporciona un compuesto
 representado por la siguiente fórmula general (I) o una sal del
 mismo farmacológicamente aceptable, etc., en donde A representa
 un grupo heterociclilo aromático de 5 elementos que contiene
 10 nitrógeno; R^1 representa COOH o similares; cada R^2 representa un
 alquilo o similares; cada R^3 representa un fenilo opcionalmente
 sustituido, un fenilaquilo opcionalmente sustituido, o
 similares; m representa 0, 1, 2, ó 3; n representa 0 ó 1; cada
 uno de R^4 , R^5 , R^6 , y R^7 representa H, un alquilo, o similares; y
 15 B representa un naftilo opcionalmente sustituido, un
 heterociclilo aromático opcionalmente sustituido, o un grupo
 representado por la siguiente fórmula (II) en donde cada uno de
 B^1 y B^2 representa fenilo opcionalmente sustituido o un
 heterociclilo aromático opcionalmente sustituido.

20



COMPUESTO HETEROCICLILLO AROMATICO QUE CONTIENE NITROGENO**Campo de la Invención**

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto
5 heterociclilo aromático que contiene nitrógeno o una sal del
mismo farmacológicamente aceptable útil como un agente
farmacéutico, una composición farmacéutica que comprende al
mismo como un ingrediente activo; o un método para el
tratamiento o profilaxis de una enfermedad, el cual comprende
10 administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva de tal
compuesto o sal del mismo a un animal de sangre caliente; y
similares.

Antecedentes de la Invención

La lipólisis en adipocitos se ha conocido por causar
15 un incremento en el nivel de triglicéridos (TO), lipoproteína
de baja densidad (LDL), y similares (por ejemplo, véase
Literatura no de Patente 1). Tal anomalía en los niveles
lípidos de la sangre causa hiperlipidemia, arteriosclerosis,
diabetes, síndrome metabólico, y similares. Por consiguiente,
20 la supresión de lipólisis en adipocitos es útil para la
regulación de niveles lípidos en la sangre, tales como (i) un
incremento en el nivel de lipoproteína de alta densidad (HDL),
o (ii) una reducción en el nivel de colesterol total (TC),
lipoproteína de baja densidad (LDL), lipoproteína de muy baja
25 densidad (VLDL), ácido graso no esterificado (NEFA),
triglicérido (TO). Se anticipa que Ref.: 216622 e
actividad supresora de lipólisis será útil para el tratamiento
o profilaxis de dislipidemia con colesterol HDL bajo,
hipercolesterolemia, dislipidemia con colesterol LDL alto,
30 dislipidemia con colesterol VLDL alto, dislipidemia con

triglicéridos altos (hipertrigliceridemia), hiperlipidemia, dislipidemia, anormalidad del metabolismo lípido, arteriosclerosis, diabetes mellitus tipo I, diabetes mellitus tipo II, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, 5 insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, enfermedad cardiovascular, enfermedad cardíaca coronaria, choque apopléctico, adiposidad, angina, insuficiencia renal crónica, trastorno vascular periférico, esteatohepatitis no alcohólica, anorexia nerviosa, síndrome metabólico, 10 Enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, esclerosis lateral amiotrófica, y similares, o para reducción en el caso de incidente o mortalidad debido a enfermedad cardiovascular o enfermedad cardíaca coronaria (por ejemplo, véase el Ejemplo E de la Literatura de Patente 7, o Ejemplo 4 de la Literatura de 15 Patente 8).

Existe un derivado de ácido antranílico conocido que tiene una acción reguladora en niveles lípidos de la sangre (por ejemplo, véase Literaturas de Patentes 1 a 7). Sin embargo, el compuesto de la presente invención difiere del 20 derivado de ácido antranílico descrito anteriormente en términos de la estructura de un anillo heterociclilo al cual se une un grupo amida.

Literatura de la técnica anterior

Literatura de patente

- 25 Literatura de patente 1: Panfleto de publicación internacional W02006/052555
(US2007/0299101)
- Literatura de patente 2: Panfleto de publicación internacional W02006/057922
- 30 (US2007/0281969)

Literatura de patente 3: Panfleto de publicación internacional
W02007/002557

(US2006/0293364)

Literatura de patente 4: Panfleto de publicación internacional
5 W02007/092364
(US2009/0062269)

Literatura de patente 5: Panfleto de publicación internacional
W02007/120575

Literatura de patente 6: Panfleto de publicación internacional
10 W02006/085113 (US2008/0200468)

Literatura de patente 7: Panfleto de publicación internacional
W02007/015744

Literatura de patente 8: Panfleto de publicación internacional
W02006/052569

15 Literatura no de patente

Literatura no de patente 1: Havel RJ., Metabo Clin Exp, 1961,
Vol. 10, pp. 1031-1036

Breve Descripción de la Invención

Tema a ser resuelto por la invención

20 Los presentes inventores han conducido estudios con
respecto a compuestos que tienen excelente acción de
regulación en niveles lípidos de la sangre. Como un
resultado, los inventores han encontrado que un compuesto
heterociclico aromático que contiene nitrógeno que tiene una
25 estructura específica o una sal del mismo farmacológicamente
aceptable tiene excelentes propiedades tales como actividad
supresora de lipólisis, acción de regulación del nivel de
lípidos en la sangre (por ejemplo, acción de reducción en el
nivel de NEFA o TO), actividad in vivo, solubilidad,
30 propiedad de absorción oral, estabilidad metabólica,

concentración de sangre, biodisponibilidad (BA),
transitividad de tejido, estabilidad física, interacción de
fármaco, y seguridad [por ejemplo, lavado], y que tal
compuesto o sal del mismo es útil como un agente farmacéutico
5 (preferiblemente, un agente un farmacéutico para el
tratamiento o profilaxis de dislipidemia o anormalidad del
metabolismo lípido). Basados en los hallazgos descritos
anteriormente, se ha completado la presente invención.

Solución al problema

10 La presente invención proporciona: un nuevo compuesto
heterociclilo aromático que contiene nitrógeno útil como un
agente farmacéutico, o una sal del mismo farmacológicamente
aceptable;

una composición farmacéutica que comprende, como un
15 ingrediente activo, el compuesto heterociclilo aromático que
contiene nitrógeno o una sal del mismo farmacológicamente
aceptable, preferiblemente, una composición farmacéutica para
el tratamiento o profilaxis de dislipidemia con colesterol HDL
bajo, hipercolesterolemia, dislipidemia con colesterol LDL
20 alto, dislipidemia con colesterol VLDL alto, dislipidemia con
triglicéridos altos (hipertrigliceridemia), hiperlipidemia,
dislipidemia, anormalidad del metabolismo lípido,
arteriosclerosis, diabetes mellitus tipo I, diabetes mellitus
tipo II, resistencia a la insulina, insuficiencia cardiaca,
25 infarto de miocardio, enfermedad cardiovascular, choque
apopléctico, adiposidad, angina, insuficiencia renal
crónica, trastorno vascular periférico, esteatohepatitis no
alcohólica, anorexia nerviosa, síndrome metabólico, Enfermedad
de Alzheimer, esquizofrenia, o esclerosis lateral amiotrófica,
30 o para reducción en caso de incidente o mortalidad debido a

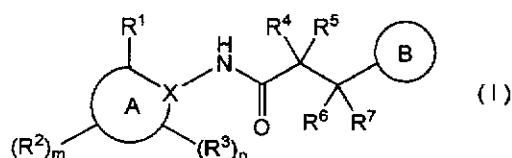
enfermedad cardiovascular o enfermedad cardiaca coronaria, más preferiblemente una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de hiperlipidemia, dislipidemia, anormalidad del metabolismo lípido, arteriosclerosis, o diabetes mellitus tipo II, y aún más preferiblemente una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis (preferiblemente, tratamiento) de dislipidemia o anormalidad del metabolismo lípido;

uso del compuesto heterociclilo aromático que contiene nitrógeno o una sal del mismo farmacológicamente aceptable en la manufactura de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis (preferiblemente, tratamiento) de enfermedades (preferiblemente, las enfermedades descritas anteriormente);

un método para el tratamiento o profilaxis (preferiblemente, tratamiento) de enfermedades (preferiblemente, las enfermedades descritas anteriormente), el cual comprende administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva del compuesto heterociclilo aromático que contiene nitrógeno o una sal del mismo farmacológicamente aceptable a un animal de sangre caliente (preferiblemente, un humano); y un método para la producción del compuesto heterociclilo aromático que contiene nitrógeno o una sal del mismo farmacológicamente aceptable.

En un aspecto, la presente invención proporciona lo siguiente.

(1) Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I) o una sal del mismo farmacológicamente aceptable



[en donde A que incluye X representa un grupo heterociclico aromático de 5 elementos que contiene nitrógeno, y X representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, excepto que A no es un grupo tiazolilo,

R^1 representa un grupo carboxi, un grupo carboximetilo, o un grupo tetrazolilo,

cada R^2 representa independientemente un grupo seleccionado a partir de un grupo sustituyente α ,

cada R^3 representa independientemente un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido (en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo sustituyente α), un grupo heterociclico aromático de 5 o 6 elementos, un grupo heterociclico aromático de 5 o 6 elementos (en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo sustituyente α), un grupo fenil(alquilo C_1-C_6), un grupo fenil(alquilo C_1-C_6) sustituido (en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo sustituyente α), un grupo heterociclico(alquilo C_1-C_6) aromático de 5 o 6 elementos, o un grupo heterociclico(alquilo C_1-C_6) aromático de 5 o 6 elementos (en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo sustituyente α),

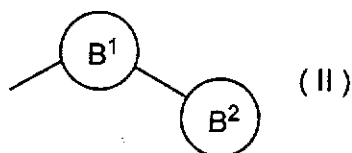
m representa 0, 1, 2, o 3,

n representa 0 o 1, siempre que cuando m es 3, n es 0,

cada uno de R^4 , R^5 , R^6 , y R^7 representa

independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo halógeno(alquilo C_1-C_6), un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_6 , o un grupo halógeno,

B representa un grupo naftilo, un grupo naftilo sustituido (en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo sustituyente α), un grupo heterociclilo aromático de 9 o 10 elementos, un grupo heterociclilo aromático de 9 o 10 elementos (en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo sustituyente α), o un grupo representado por la siguiente fórmula (II)



15

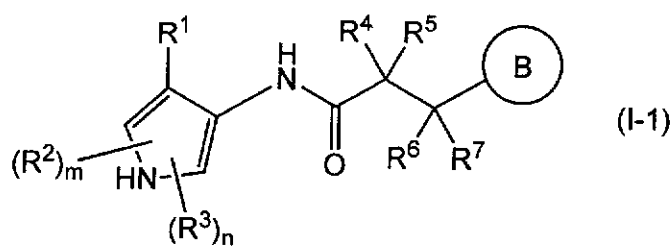
[en donde cada uno de B^1 y B^2 representa independientemente un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido (en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo sustituyente α), un grupo heterociclilo aromático de 5 o 6 elementos, o un grupo heterociclilo aromático de 5 o 6 elementos (en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo sustituyente α)], y

el grupo sustituyente α representa el grupo que consiste de un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo hidroxilo(alquilo C_1-C_6), un grupo (alcoxi C_1-C_6)-(alquilo C_1-C_6), un grupo halógeno(alquilo C_1-C_6), un grupo (cicloalquil C_3-C_8)-(alquilo C_1-C_6), un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , un grupo alqueno C_2-C_6 , un grupo alquino C_2-C_6 , un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_6 ,

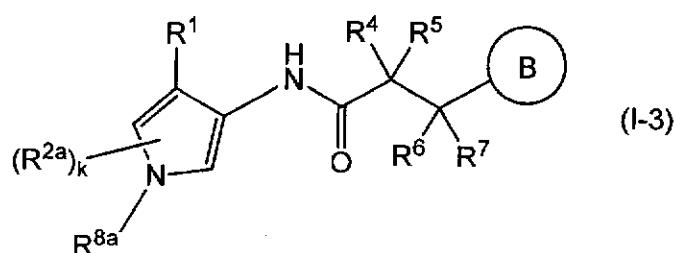
un grupo halógeno(alcoxi C₁-C₆), un grupo alquiltio C₁-C₆, un grupo alquilsulfinilo C₁-C₆, un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆, un grupo amino, un grupo alquilamino C₁-C₆, un grupo di(alquil C₁-C₆)amino, un grupo formilamino, un grupo carbonilamino(alquilo C₁-C₆), un grupo carbonilamino(alcoxi C₁-C₆), un grupo sulfonilamino(alquilo C₁-C₆), un grupo formilo, un grupo carbonil(alquilo C₁-C₆), un grupo carboxi, un grupo carbonil(alcoxi C₁-C₆), un grupo carbamoilo, un grupo carbonil(alquilamino C₁-C₆), un grupo di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, un grupo aminosulfonilo, un grupo sulfonil(alquilamino C₁-C₆), un grupo di(alquil C₁-C₆)aminosulfonilo, un grupo ciano, un grupo nitro, y un grupo halógeno].

(2) El compuesto de conformidad con (1) anteriormente o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, en donde A es un grupo pirrolilo y X es un átomo de carbono.

(3) El compuesto de conformidad con (1) anteriormente o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, el cual es representado por la siguiente fórmula general (I-1)



d con (1) anteriormente o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, el cual es representado por la siguiente fórmula general (I-3)



72

[en donde R^{8a} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo hidroxil(alquilo C_1-C_6), un grupo (alcoxi C_1-C_6)-(alquilo C_1-C_6), un grupo halógeno(alquilo C_1-C_6), un grupo (cicloalquil C_3-C_8)-(alquilo C_1-C_6), un grupo
 5 cicloalquilo C_3-C_8 , un grupo alquenoilo C_2-C_6 , un grupo alquinoilo C_2-C_6 , un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6 , un grupo formilo, un grupo carbonil(alquilo C_1-C_6), un grupo carbonil(alcoxi C_1-C_6), un grupo carbamoilo, un grupo carbonil(alquilamino C_1-C_6), un grupo di(alquil C_1-C_6)aminocarbonilo, un grupo
 10 aminosulfonilo, un grupo sulfonil(alquilamino C_1-C_6), o un grupo di(alquil C_1-C_6)aminosulfonilo,

cada R^{2a} representa independientemente un grupo alquilo C_1-C_4 , un grupo halógeno(alquilo C_1-C_4), un grupo (cicloalquil C_3-C_8)-(alquilo C_1-C_4), un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , un grupo alquenoilo C_2-C_4 , un grupo alquinoilo C_2-C_4 , un grupo
 15 hidroxil, un grupo alcoxi C_1-C_4 , un grupo formilo, un grupo carbonil(alquilo C_1-C_4), un grupo ciano, o un grupo halógeno, y k representa 0, 1, o 2].

(5) El compuesto de conformidad con (4)
 20 anteriormente o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, en donde

R^{8a} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_4 , un grupo (alcoxi C_1-C_2)-(alquilo C_1-C_4), un grupo (cicloalquil C_3-C_6)-(alquilo C_1-C_4), un grupo halógeno(alquilo C_1-C_4), un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo alquenoilo C_2-C_4 , o
 25 un grupo alquinoilo C_2-C_4 ,

cada R^{2a} representa un grupo alquilo C_1-C_2 , un grupo halógeno(alquilo C_1-C_2) (en donde el(los) grupo(s) halógeno(s) representa(n) 1 a 5 grupos seleccionados a partir del grupo que
 30 consiste de un grupo fluoro y un grupo cloro), un grupo

cicloalquilo C₃-C₄, un grupo ciano, un grupo fluoro, o un grupo cloro, y

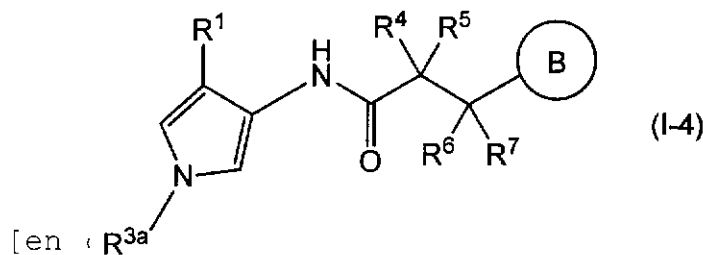
k representa 0 ó 1.

(6) El compuesto de conformidad con (4) anteriormente
5 o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, en donde
R^{8a} representa un grupo alquilo C₁-C₄, y k representa
0.

(7) El compuesto de conformidad con (4) anteriormente
o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, en donde R^{8a}
10 representa un grupo etilo, y k representa 0.

(8) El compuesto de conformidad con (1) anteriormente
o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, el cual se
representa por la siguiente fórmula general (I-4)

15



20

[en R^{3a} il(alquilo C₁-C₆) o un grupo fenil(alquilo C₁-C₂) sustituido (en donde el(los)
sustituyente(s) representa(n) 1 a 3 grupos seleccionados
independientemente a partir del grupo sustituyente α1), y

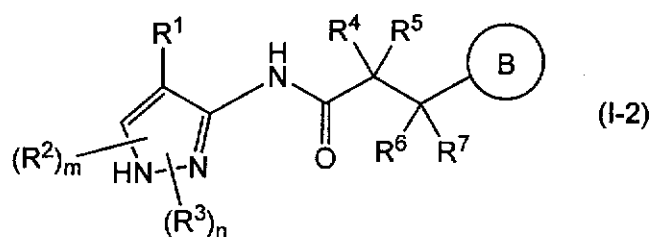
el grupo sustituyente α1 representa el grupo que
consiste de un grupo alquilo C₁-C₂, un grupo halógeno(alquilo
C₁-C₂) (en donde el(los) grupo(s) halógeno(s) representa(n) 1 a
25 5 grupos seleccionados a partir del grupo que consiste de un
grupo fluoro y un grupo cloro), un grupo fluoro, y un grupo
cloro].

(9) El compuesto de conformidad con (8)
anteriormente o una sal del mismo farmacológicamente aceptable,
30 en donde

R^{3a} representa un grupo fenilmetilo o un grupo fenilmetilo sustituido (en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo sustituyente $\alpha 2$), y el grupo sustituyente $\alpha 2$ representa el grupo que consiste de un grupo metilo, un grupo trifluorometilo, y un grupo fluoro.

(10) El compuesto de conformidad con (1) anteriormente o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, el cual es representado por la siguiente fórmula general (I-2)

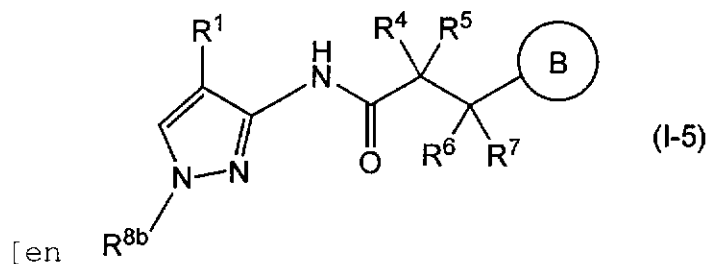
10



(11) ...dad con (1)

15 anteriormente o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, el cual es representado por la siguiente fórmula general (I-5)

20



grupo alquilo C_1-C_4 , un grupo (alcoxi C_1-C_2)-(alquilo C_1-C_4), un grupo halógeno(alquilo C_1-C_4), un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , un grupo alquenoilo C_2-C_4 , o un grupo alquinoilo C_2-C_4].

25 (12) El compuesto de conformidad con (11) anteriormente o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, en donde R^{8b} representa un grupo alquilo C_1-C_4 .

(13) El compuesto de conformidad con cualquiera de (1) a (12) anteriormente o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, en donde R^1 representa un grupo carboxi.

25

(14) El compuesto de conformidad con cualquiera de (1) a (13) anteriormente o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, en donde cada uno de R^4 , R^5 , R^6 , y R^7 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1 - C_2 , un grupo halógeno(alquilo C_1 - C_2) (en donde el(los) grupo(s) halógeno(s) representa(n) 1 a 5 grupos seleccionados a partir del grupo que consiste de un grupo fluoro y un grupo cloro), un grupo fluoro, o un grupo cloro.

(15) El compuesto de conformidad con cualquiera de (1) a (13) anteriormente o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, en donde cada uno de R^4 , R^5 , R^6 , y R^7 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo fluoro.

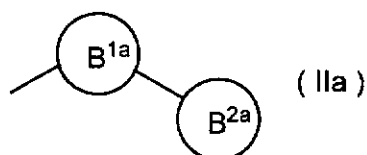
(16) El compuesto de conformidad con cualquiera de (1) a (13) anteriormente o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, en donde cada uno de R^4 y R^5 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo fluoro, y R^6 y R^7 cada uno representa un átomo de hidrógeno.

(17) El compuesto de conformidad con cualquiera de (1) a (16) anteriormente o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, en donde

B representa un grupo naftilo o un grupo naftilo sustituido (en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo sustituyente $\alpha 3$), y el grupo sustituyente $\alpha 3$ representa el grupo que consiste de un grupo alquilo C_1 - C_2 , un grupo halógeno(alquilo C_1 - C_2) (en donde el(los) grupo(s) halógeno(s) representa(n) 1 a 5 grupos seleccionados a partir del grupo que consiste de un grupo fluoro y un grupo cloro), un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1 - C_2 , un grupo fluoro, y un grupo cloro.

(18) El compuesto de conformidad con cualquiera de (1) a (16) anteriormente o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, en donde B representa un grupo representado por la siguiente fórmula (IIa)

5



[en donde B^{1a} representa un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido (en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo sustituyente α4), un grupo heterociclilo aromático de 5 elementos, o un grupo heterociclilo aromático sustituido de 5 elementos (en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo sustituyente α4),

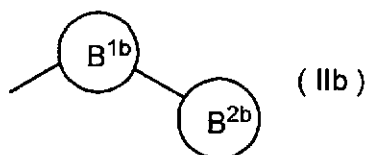
B^{2a} representa un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido (en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo sustituyente α5), un grupo piridilo, o un grupo piridilo sustituido (en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo sustituyente α5),

el grupo sustituyente α4 representa el grupo que consiste de un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo halógeno(alquilo C₁-C₄), un grupo (cicloalquil C₃-C₆)-(alquilo C₁-C₄), un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo alcoxi C₁-C₄, un grupo formilo, un grupo carbonil(alquilo C₁-C₄), un grupo ciano, un grupo fluoro, un grupo cloro, y un grupo bromo, y el grupo sustituyente α5 representa el grupo que consiste de un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo halógeno(alquilo C₁-C₆), un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi

27

C₁-C₄, un grupo fluoro, un grupo cloro, y un grupo bromo].

(19) El compuesto de conformidad con cualquiera de (1) a (16) anteriormente o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, en donde B representa un grupo representado por la
5 siguiente fórmula (IIb)



[en donde B^{1b} representa un grupo heterociclilo
10 aromático de 5 elementos que contiene nitrógeno o un grupo heterociclilo aromático sustituido de 5 elementos que contiene nitrógeno (en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 o 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo sustituyente α6),

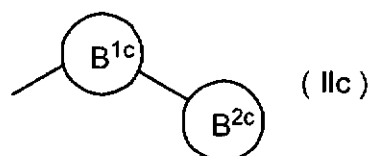
15 B^{2b} representa un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido (en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 o 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo sustituyente α7), un grupo piridilo, o un grupo piridilo sustituido (en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 o
20 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo sustituyente α7),

el grupo sustituyente α6 representa el grupo que consiste de un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo halógeno(alquilo C₁-C₂) (en donde el(los) grupo(s) halógeno(s) representa(n) 1 a
25 5 grupos seleccionados a partir del grupo que consiste de un grupo fluoro y un grupo cloro), un grupo (cicloalquil C₃-C₄)-(alquilo C₁-C₂), un grupo cicloalquilo C₃-C₄, un grupo carbonil(alquilo C₁-C₂), un grupo ciano, un grupo fluoro, y un grupo cloro, y

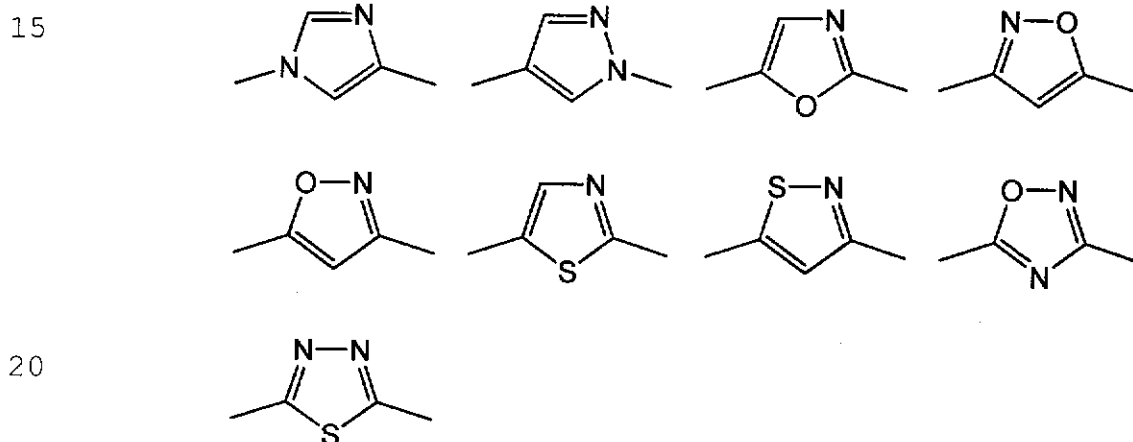
30 el grupo sustituyente α7 representa el grupo que

consiste de un grupo alquilo C₁-C₂, un grupo hidroxilo, un grupo fluoro, y un grupo cloro].

(20) El compuesto de conformidad con cualquiera de (1) a (16) anteriormente o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, en donde B representa un grupo representado por la siguiente fórmula (IIc)



[en donde B^{1c} representa un grupo seleccionado a partir de los siguientes grupos o un grupo el cual se selecciona a partir de los siguientes grupos y es sustituido (en donde el sustituyente representa un grupo seleccionado independientemente a partir del grupo sustituyente α8)

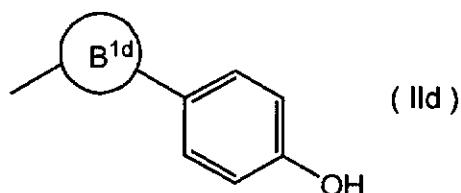


B^{2c} representa un grupo fenilo o un grupo 4-hidroxifenilo, y

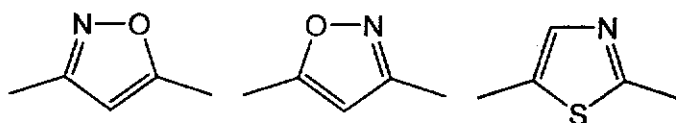
el grupo sustituyente α8 representa el grupo que consiste de un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo halógeno(alquilo C₁-C₂) (en donde el(los) grupo(s) halógeno(s) representa(n) 1 a 5 grupos seleccionados a partir del grupo que consiste de un grupo fluoro y un grupo cloro), un grupo ciclopropilo, un grupo metilcarbonilo, un grupo ciano, un grupo fluoro, y un grupo cloro].

(21) El compuesto de conformidad con cualquiera de (1) a (16) anteriormente o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, en donde B representa un grupo representado por la siguiente fórmula (IIId)

5



[en donde B^{1d} representa un grupo seleccionado a partir de los siguientes grupos o un grupo el cual se selecciona a partir de los siguientes grupos y es sustituido (en donde el sustituyente representa un grupo seleccionado a partir del grupo sustituyente α9)



15 y el grupo sustituyente α9 representa el grupo que consiste de un grupo metilo, un grupo etilo, y un grupo cloro].

(22) El compuesto de conformidad con (1) anteriormente o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, el cual se selecciona a partir del grupo que consiste de

20 ácido 4-{3-[2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;

ácido 4-{3-[2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;

25 ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)-4-etilisoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;

ácido 4-{3-[4-cloro-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;

ácido 4-{3-[4-etil-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;

30 ácido 4-{3-[(4-hidroxifenil)-4-metilisoxazol-5-

il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;

ácido 4-{3-[2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;

5 ácido 4-{3-[4-etil-3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;

ácido 4-{3-[4-etil-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;

ácido 4-{3-[4-cloro-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]-2,2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;

10 ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico; y

ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico.

En la presente invención, los compuestos de los Ejemplos 13, 22, 25, 33, 35, 38, 39, 40, 41, 46, 62, y 63, los cuales se describen en (22) anteriormente, son preferibles.

En la fórmula general (I) de la presente invención, cualesquiera combinaciones dadas de los grupos descritos en (1) a (21) anteriormente son preferibles. Por ejemplo, las siguientes combinaciones son preferibles.

(23) A, R^{2a}, R^{6a}, k: (4); R¹: (13); R⁴, R⁵, R⁶, R⁷: (14); B: (18).

(24) A, R^{2a}, R^{8a}, k: (5); R¹: (13); R⁴, R⁵, R⁶, R⁷: (15); B: (19).

25 (25) A, R^{2a}, R^{8a}, k: (6); R¹: (13); R⁴, R⁵, R⁶, R⁷: (16); B: (20).

(26) A, R^{2a}, R^{8a}, k: (7); R¹: (13); R⁴, R⁵, R⁶, R⁷: (16); B: (21).

(27) A, R^{2a}, R^{8a}, k: (7); R¹: (13); R⁴, R⁵, R⁶, R⁷: (16); 30 B: (17).

En otro aspecto, la presente invención proporciona lo siguiente.

(28) Una composición farmacéutica que comprende, como un ingrediente activo, el compuesto de conformidad con cualquiera de (1) a (22) anteriormente o una sal del mismo farmacológicamente aceptable.

(29) La composición farmacéutica de conformidad con (28) anteriormente, la cual es para el tratamiento o profilaxis de hiperlipidemia, dislipidemia, anormalidad del metabolismo lípido, arteriosclerosis, o diabetes mellitus tipo II.

(30) La composición farmacéutica de conformidad con (28) anteriormente, la cual es para el tratamiento o profilaxis de dislipidemia.

(31) La composición farmacéutica de conformidad con (28) anteriormente, la cual es para el tratamiento o profilaxis de anormalidad del metabolismo lípido.

(32) Uso del compuesto de conformidad con cualquiera de (1) a (22) anteriormente o una sal del mismo farmacológicamente aceptable en la manufactura de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad.

(33) El uso de conformidad con (32) anteriormente, en donde la enfermedad es hiperlipidemia, dislipidemia, anormalidad del metabolismo lípido, arteriosclerosis, o diabetes mellitus tipo II.

(34) El uso de conformidad con (32) anteriormente, en donde la enfermedad es dislipidemia.

(35) El uso de conformidad con (32) anteriormente, en donde la enfermedad es anormalidad del metabolismo lípido.

(36) Un método para el tratamiento o profilaxis de

una enfermedad, el cual comprende administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva del compuesto de conformidad con cualquiera de (1) a (22) anteriormente o una sal del mismo farmacológicamente aceptable a un animal de sangre caliente.

5 (37) El método de conformidad con (36) anteriormente, en donde la enfermedad es hiperlipidemia, dislipidemia, anormalidad del metabolismo lípido, arteriosclerosis, o diabetes mellitus tipo II.

 (38) El método de conformidad con (36) anteriormente,
10 en donde la enfermedad es dislipidemia.

 (39) El método de conformidad con (36) anteriormente, en donde la enfermedad es anormalidad del metabolismo lípido.

 (40) El compuesto de conformidad con cualquiera de (1) a (22) anteriormente o una sal del mismo
15 farmacológicamente aceptable para uso en un método para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad.

 (41) El compuesto descrito en cualquiera de (1) a (22) anteriormente o una sal del mismo farmacológicamente aceptable para uso en un método de conformidad con (40)
20 anteriormente, en donde la enfermedad es hiperlipidemia, dislipidemia, anormalidad del metabolismo lípido, arteriosclerosis, o diabetes mellitus tipo II.

 (42) El compuesto descrito en cualquiera de (1) a (22) anteriormente o una sal del mismo farmacológicamente
25 aceptable para uso en un método de conformidad con (40) anteriormente, en donde la enfermedad es dislipidemia.

 (43) El compuesto descrito en cualquiera de (1) a (22) anteriormente o una sal del mismo farmacológicamente aceptable para uso en un método de conformidad con (40)
30 anteriormente, en donde la enfermedad es anormalidad del

metabolismo lípido.

En la fórmula general (I) de la presente invención, el "grupo heterociclilo aromático de 5 elementos que contiene nitrógeno" significa un grupo heterociclilo aromático de 5
5 elementos que contiene un átomo de nitrógeno y puede contener además 1 a 3 átomos seleccionados a partir del grupo que consiste de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre y puede ser por ejemplo, un grupo pirrolilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un
10 grupo isoxazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo oxadiazolilo, o un grupo tiadiazolilo. El grupo heterociclilo de 5 elementos que contiene nitrógeno representado por A es preferiblemente un grupo pirrolilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un
15 grupo isoxazolilo, o un grupo isotiazolilo, más preferiblemente un grupo pirrolilo, un grupo pirazolilo, o un grupo imidazolilo, aún más preferiblemente un grupo pirrolilo o un grupo pirazolilo, y muy preferiblemente un grupo pirrolilo.

El "grupo heterociclilo aromático de 5 o 6 elementos"
20 significa un grupo heterociclilo aromático de 5 o 6 elementos que contiene 1 a 4 átomos seleccionados a partir del grupo que consiste de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre y puede ser por ejemplo, un grupo pirrolilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirazolilo, un grupo
25 imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo piranilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, o un grupo pirazinilo. En el caso de R^3 y
30 R^{3a} , el grupo heterociclilo aromático de 5 o 6 elementos es

preferiblemente un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo triazolilo, o un grupo piridilo, y más preferiblemente un grupo piridilo. En el caso de B¹, el grupo heterociclilo aromático de 5 o 6
 5 elementos es preferiblemente un grupo heterociclilo aromático de 5 elementos, más preferiblemente un grupo pirrolilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo
 10 oxadiazolilo, o un grupo tiadiazolilo, aún más preferiblemente un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo oxadiazolilo, o un grupo tiadiazolilo, y todavía además preferiblemente un grupo isoxazolilo o un grupo
 15 tiazolilo. En el caso de B², el grupo heterociclilo aromático de 5 o 6 elementos es preferiblemente un grupo pirrolilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo tiadiazolilo, o un grupo piridilo, más
 20 preferiblemente un grupo furilo, un grupo tienilo, o un grupo piridilo, y aún más preferiblemente un grupo piridilo.

El "grupo fenil(alquilo C₁-C₆)" significa el grupo alquilo C₁-C₆ descrito abajo el cual es sustituido con un grupo fenilo y puede ser por ejemplo, un grupo fenilmetilo (grupo
 25 bencilo), un grupo feniletilo, un grupo fenilpropilo, un grupo fenil butilo, un grupo fenilpentilo, o un grupo fenilhexilo, preferiblemente un grupo fenil(alquilo C₁-C₂), más preferiblemente un grupo fenil(alquilo C₁-C₄), y muy preferiblemente un grupo fenilmetilo.

30 El "grupo heterociclil(alquilo C₁-C₆) aromático de 5 o

6 elementos" significa el grupo alquilo C_1-C_6 descrito abajo el cual es sustituido con un grupo heterociclilo aromático de 5 o 6 elementos como se describe anteriormente y es preferiblemente un grupo heterociclil(alquilo C_1-C_4) aromático de 5 o 6
 5 elementos, más preferiblemente un grupo heterociclil(alquilo C_1-C_2) aromático de 5 o 6 elementos, aún más preferiblemente un grupo pirrolilmetilo, un grupo pirroliletilo, un grupo imidazolilmetilo, un grupo imidazoliletilo, un grupo oxazolilmetilo, un grupo oxazoliletilo, un grupo
 10 tiazolilmetilo, un grupo tiazoliletilo, un grupo triazolilmetilo, un grupo triazoliletilo, un grupo piridilmetilo, o un grupo piridiletilo, y todavía además preferiblemente un grupo pirrolilmetilo, un grupo imidazolilmetilo, un grupo oxazolilmetilo, un grupo
 15 tiazolilmetilo, un grupo triazolilmetilo, o un grupo piridilmetilo.

El "grupo alquilo C_1-C_6 " significa un grupo alquilo de cadena recta o cadena ramificada que contiene 1 a 6 átomos de carbono y puede ser por ejemplo, un grupo metilo, un grupo
 20 etilo, un grupo 1-propilo, un grupo 2-propilo, un grupo 1-butilo, un grupo 2-butilo, un grupo 2-metil-1-propilo, un grupo 2-metil-2-propilo, un grupo 1-pentilo, un grupo 2-pentilo, un grupo 3-pentilo, un grupo 3-metil-1-butilo, un grupo 2-metil-1-butilo, un grupo 2-metil-2-butilo, un grupo 3-metil-2-butilo,
 25 un grupo 2,2-dimetil-1-propilo, un grupo 1- hexilo, un grupo 2-hexilo, un grupo 3-hexilo, un grupo 2-metil-1-pentilo, un grupo 3-metil-1-pentilo, un grupo 2-etil-1-butilo, un grupo 2,2-dimetil-1-butilo, o un grupo 2,3-dimetil-1-butilo, preferiblemente un grupo alquilo C_1-C_4 , más preferiblemente un
 30 grupo alquilo C_1-C_2 , y muy preferiblemente un grupo metilo. Sin

36

embargo, en el caso de uno de los grupos R^2 , R^{8a} y R^{8b} , el grupo alquilo C_1-C_6 es preferiblemente un grupo alquilo C_1-C_5 , más preferiblemente un grupo alquilo C_1-C_4 , todavía además preferiblemente un grupo alquilo C_2-C_4 , y muy preferiblemente un

5 grupo etilo.

El "grupo halógeno(alquilo C_1-C_6)" significa el grupo alquilo C_1-C_6 descrito anteriormente el cual es sustituido con los mismos o diferentes grupo de halógeno 1 a 7 como se describe abajo y puede ser, por ejemplo, un grupo fluorometilo,

10 un grupo difluorometilo, un grupo diclorometilo, un grupo dibromometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2-bromoetilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo 2-yodoetilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2, 2,2-trifluoroetilo, un grupo

15 tricloroetilo, un grupo pentafluoroetilo, un grupo 3-fluoropropilo, un grupo 3,3,3-trifluoropropilo, un grupo 3-cloropropilo, un grupo 4-fluorobutilo, un grupo 4,4,4-trifluorobutilo, un grupo 5-fluoropentilo, un grupo 5,5,5-trifluoropentilo, un grupo 6- fluorohexilo, o un grupo 6,6,6-

20 trifluorohexilo, preferiblemente un grupo halógeno(alquilo C_1-C_4), más preferiblemente un grupo halógeno(alquilo C_1-C_4) (en donde el(los) grupo(s) halógeno(s) representa(n) 1 a 7 grupos seleccionados a partir del grupo que consiste de un grupo fluoro y un grupo cloro), aún más preferiblemente un grupo

25 halógeno(alquilo C_1-C_2) (en donde el(los) grupo(s) halógeno(s) representa(n) 1 a 5 grupos seleccionados a partir del grupo que consiste de un grupo fluoro y un grupo cloro), todavía además preferiblemente un grupo trifluorometilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, o un grupo pentafluoroetilo, y muy

30 preferiblemente un grupo trifluorometilo. Sin embargo, en el

caso de uno de los grupos R^2 , R^{8a} y R^{8b} , el grupo halógeno(alquilo C_1-C_6) es preferiblemente un grupo halógeno(alquilo C_1-C_5), más preferiblemente un grupo halógeno(alquilo C_1-C_4), aún más preferiblemente un grupo
 5 halógeno(alquilo C_1-C_4) (en donde el(los) grupo(s) halógeno(s) representa(n) 1 a 7 grupos seleccionados a partir del grupo que consiste de un grupo fluoro y un grupo cloro), y todavía además preferiblemente un grupo halógeno(alquilo C_2-C_4) (en donde el(los) grupo(s) halógeno(s) representa(n) 1 a 7 grupos
 10 seleccionados a partir del grupo que consiste de un grupo fluoro y un grupo cloro).

El "grupo alcoxi C_1-C_6 " significa un grupo hidroxí el cual es sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 como se describe anteriormente y puede ser por ejemplo, un grupo metoxi, un
 15 grupo etoxi, un grupo 1-propoxi, un grupo 2-propoxi, un grupo 1-butoxi, un grupo 2-butoxi, un grupo 2-metil-1-propoxi, un grupo 2-metil-2-propoxi, un grupo 1-pentiloxi, un grupo 2-pentiloxi, un grupo 3-pentiloxi, un grupo 2-metil-2-butoxi, un grupo 3-metil-2-butoxi, un grupo 1-hexiloxi, un grupo 2-
 20 hexiloxi, un grupo 3-hexiloxi, un grupo 2-metil-1-pentiloxi, un grupo 3-metil-1-pentiloxi, un grupo 2-etil-1-butoxi, un grupo 2,2-dimetil-1-butoxi, o un grupo 2,3-dimetil-1-butoxi, preferiblemente un grupo alcoxi C_1-C_4 , más preferiblemente un grupo alcoxi C_1-C_2 , y muy preferiblemente un grupo metoxi. Sin
 25 embargo, en el caso de uno de los grupos R^2 , el grupo alcoxi C_1-C_6 es preferiblemente un grupo alcoxi C_1-C_5 , más preferiblemente un grupo alcoxi C_1-C_4 , y aún más preferiblemente un grupo alcoxi C_2-C_4 .

El "grupo halógeno" puede ser un grupo fluoro, un
 30 grupo cloro, un grupo bromo, o un grupo yodo, preferiblemente

un grupo fluoro, un grupo cloro, o un grupo bromo, más preferiblemente un grupo fluoro o un grupo cloro, y muy preferiblemente un grupo fluoro.

El "grupo heterociclico aromático de 9 o 10
5 elementos" significa un grupo heterociclico aromático de 9 o 10 elementos que contiene 1 a 4 átomos seleccionados a partir del grupo que consiste de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre y puede ser por ejemplo, un grupo indolilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzotienilo, un
10 grupo bencimidazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo bencisoxazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo bencisotiazolilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo quinoxalinilo, o un grupo quinazolinilo, preferiblemente un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo
15 quinoxalinilo, o un grupo quinazolinilo.

El "grupo hidrox(alquilo C₁-C₆)" significa el grupo alquilo C₁-C₆ descrito anteriormente el cual es sustituido con un grupo hidrox y puede ser por ejemplo, un grupo hidroximetilo, un grupo hidroxietilo, un grupo hidrox(1-
20 propilo), un grupo hidrox(2-propilo), un grupo hidrox(1-butilo), un grupo hidrox(2-butilo), un grupo hidrox(2-metil-1-propilo), un grupo hidrox(2-metil-2-propilo), un grupo hidrox(1-pentilo), o un grupo hidrox(1-hexilo), preferiblemente un grupo hidrox(alquilo C₁-C₄), más
25 preferiblemente un grupo hidrox(alquilo C₁-C₂), y muy preferiblemente un grupo hidroximetilo. Sin embargo, en el caso de uno de los grupos R², R^{8a} y R^{8b}, el grupo hidrox(alquilo C₁-C₆) es preferiblemente un grupo hidrox(alquilo C₁-C₅), más preferiblemente un grupo hidrox(alquilo C₁-C₄), y aún más
30 preferiblemente un grupo hidrox(alquilo C₂-C₄).

El "grupo (alcoxi C₁-C₆)-(alquilo C₁-C₆)" significa el grupo alquilo C₁-C₆ descrito anteriormente el cual es sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₆ como se describe anteriormente y puede ser por ejemplo, un grupo metoximetilo, un grupo etoximetilo, un grupo propoximetilo, un grupo butoximetilo, un grupo pentiloximetilo, un grupo hexiloximetilo, un grupo metoxietilo, un grupo metoxipropilo, un grupo metoxibutilo, un grupo metoxipentilo, o un grupo metoxihexilo, preferiblemente un grupo (alcoxi C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₄), y más preferiblemente un grupo (alcoxi C₁-C₂)-(alquilo C₁-C₂). Sin embargo, en el caso de uno de los grupos R², R^{8a} y R^{8b}, el grupo (alcoxi C₁-C₆)-(alquilo C₁-C₆) es preferiblemente un grupo (alcoxi C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₅), más preferiblemente un grupo (alcoxi C₁-C₂)-(alquilo C₁-C₄), y aún más preferiblemente un grupo (alcoxi C₁-C₂)-(alquilo C₂-C₄).

El "grupo (alcoxi C₃-C₈)-(alquilo C₁-C₆)" significa el grupo alquilo C₁-C₆ descrito anteriormente el cual es sustituido con un grupo cicloalquilo C₃-C₈ como se describe abajo y puede ser por ejemplo, un grupo ciclopropilmetilo, un grupo ciclobutilmetilo, un grupo ciclopentilmetilo, un grupo ciclohexilmetilo, un grupo cicloheptilmetilo, un grupo ciclooctilmetilo, un grupo ciclopropiletilo, un grupo ciclobutiletilo, un grupo ciclopentiletilo, un grupo ciclohexiletilo, un grupo ciclopropilpropilo, un grupo ciclobutilpropilo, un grupo ciclopentilpropilo, un grupo ciclohexilpropilo, un grupo ciclopropilbutilo, un grupo ciclobutilbutilo, un grupo ciclopropilpentilo, o un grupo ciclopropilhexilo, preferiblemente un grupo (cicloalquil C₃-C₆)-(alquilo C₁-C₄), y más preferiblemente un grupo (cicloalquil C₃-C₅)-(alquilo C₁-C₂). Sin embargo, en el caso de uno de los

grupos R^2 y R^{8a} , el grupo (cicloalquil C_3-C_8)-(alquilo C_1-C_6) es preferiblemente un grupo (cicloalquil C_3-C_6)-(alquilo C_1-C_5), más preferiblemente un grupo (cicloalquil C_3-C_5)-(alquilo C_1-C_4), y aún más preferiblemente un grupo (cicloalquil C_3-C_4)-(alquilo C_2-C_4).

El "grupo cicloalquilo C_3-C_8 " significa un grupo alquilo cíclico que contiene 3 a 8 átomos de carbono y puede ser por ejemplo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, o un grupo ciclooctilo, preferiblemente un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , más preferiblemente un grupo cicloalquilo C_3-C_5 , aún más preferiblemente un grupo cicloalquilo C_3-C_4 , y muy preferiblemente un grupo ciclopropilo.

El "grupo alquénilo C_2-C_6 " significa un grupo alquénilo de cadena recta o cadena ramificada que contiene 2 a 6 átomos de carbono, el cual puede tener uno o más enlaces dobles carbono-carbono y puede ser, por ejemplo, un grupo vinilo, un grupo 2-propenilo (un grupo alilo), un grupo 2-butenilo, un grupo 2-pentenilo, un grupo 3-metil-2-butenilo, un grupo 2-hexenilo, o un grupo 3-metil-2-pentenilo, preferiblemente un grupo alquénilo C_2-C_4 , y más preferiblemente un grupo alquénilo C_2-C_3 . Sin embargo, en el caso de uno de los grupos R^2 y R^{8b} el grupo alquénilo C_2-C_6 es preferiblemente un grupo alquénilo C_2-C_5 , y más preferiblemente un grupo alquénilo C_2-C_4 .

El "grupo alquínilo C_2-C_6 " significa un grupo alquínilo de cadena recta o cadena ramificada que contiene 2 a 6 átomos de carbono el cual puede tener uno o más enlaces triples carbono-carbono y puede ser por ejemplo, un grupo etinilo, un grupo 1-propinilo, un grupo 2-propinilo, un grupo

1-butinilo, un grupo 2-butinilo, un grupo 1-pentinilo, un grupo 2-pentinilo, o un grupo 1-hexinilo, preferiblemente un grupo alquinilo C₂-C₄, y más preferiblemente un grupo alquinilo C₂-C₃. Sin embargo, en el caso de uno de los grupos R², R^{8a} y R^{8b}, el
 5 grupo alquinilo C₂-C₆ es preferiblemente un grupo alquinilo C₂-C₅, y más preferiblemente un grupo alquinilo C₂-C₄.

El "grupo halógeno(alcoxi C₁-C₆)" significa el grupo alcoxi C₁-C₆ descrito anteriormente el cual es sustituido con grupo de halógeno 1 a 7 como se describe anteriormente y puede
 10 ser por ejemplo, un grupo fluorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo diclorometoxi, un grupo dibromometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo triclorometoxi, un grupo 2-fluoroetoxi, un grupo 2-bromoetoxi, un grupo 2-cloroetoxi, un grupo 2-yodoetoxi, un grupo 2,2-difluoroetoxi, un grupo 2,2,2-
 15 trifluoroetoxi, un grupo tricloroetoxi, un grupo pentafluoroetoxi, un grupo 3-fluoropropoxi, un grupo 3,3,3-trifluoropropoxi, un grupo 3-cloropropoxi, un grupo 4-fluorobutoxi, un grupo 4,4,4-trifluorobutoxi, un grupo 5-fluoropentiloxi, un grupo 5,5,5-trifluoropentiloxi, un grupo 6-
 20 fluorohexiloxi, o un grupo 6,6,6-trifluorohexiloxi, preferiblemente un grupo halógeno(alcoxi C₁-C₄), más preferiblemente un grupo halógeno(alcoxi C₁-C₆) (en donde el(los) grupo(s) halógeno(s) representa(n) 1 a 7 grupos seleccionados a partir del grupo que consiste de un grupo
 25 fluoro y un grupo cloro), aún más preferiblemente un grupo halógeno(alcoxi C₁-C₂) (en donde el(los) grupo(s) halógeno(s) representa(n) 1 a 5 grupos seleccionados a partir del grupo que consiste de un grupo fluoro y un grupo cloro), todavía además preferiblemente un grupo trifluorometoxi, un grupo 2,2,2-
 30 trifluoroetoxi, o un grupo pentafluoroetoxi, y muy

preferiblemente un grupo trifluorometoxi. Sin embargo, en el caso de uno de los grupos R^2 , el grupo halógeno(alcoxi C_1-C_6) es preferiblemente un grupo halógeno(alcoxi C_1-C_5), más preferiblemente un grupo halógeno(alcoxi C_1-C_4), aún más preferiblemente un grupo halógeno(alcoxi C_1-C_4) (en donde el(los) grupo(s) halógeno(s) representa(n) 1 a 7 grupos seleccionados a partir del grupo que consiste de un grupo fluoro y un grupo cloro), y todavía además preferiblemente un grupo halógeno(alcoxi C_2-C_4) (en donde el(los) grupo(s) halógeno(s) representa(n) 1 a 7 grupos seleccionados a partir del grupo que consiste de un grupo fluoro y un grupo cloro).

El "grupo alquiltio C_1-C_6 " significa un grupo mercapto el cual es sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 como se describe anteriormente y puede ser, por ejemplo, un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo 1-propiltio, un grupo 2-propiltio, un grupo 1-butiltio, un grupo 2-butiltio, un grupo 2-metil-1-propiltio, un grupo 2-metil-2-propiltio, un grupo 1-pentiltio, un grupo 2-pentiltio, un grupo 3-pentiltio, un grupo 2-metil-2-butiltio, un grupo 3-metil-2-butiltio, un grupo 1-hexiltio, un grupo 2-hexiltio, un grupo 3-hexiltio, un grupo 2-metil-1-pentiltio, un grupo 3-metil-1-pentiltio, un grupo 2-etil-1-butiltio, un grupo 2,2-dimetil-1-butiltio, o un grupo 2,3-dimetil-1-butiltio, preferiblemente un grupo alquiltio C_1-C_4 , más preferiblemente un grupo alquiltio C_1-C_2 , y muy preferiblemente un grupo metiltio. Sin embargo, en el caso de uno de los grupos R^2 , el grupo alquiltio C_1-C_6 es preferiblemente un grupo alquiltio C_1-C_5 , más preferiblemente un grupo alquiltio C_1-C_4 , y aún más preferiblemente un grupo alquiltio C_2-C_4 .

El "grupo alquilsulfinilo C_1-C_6 " significa un grupo

sulfinilo (-SO-) el cual es sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ como se describe anteriormente y puede ser, por ejemplo, un grupo metilsulfinilo, un grupo etilsulfinilo, un grupo 1-propilsulfinilo, un grupo 2-propilsulfinilo, un grupo 1-butilsulfinilo, un grupo 2-butilsulfinilo, un grupo 2-metil-1-propilsulfinilo, un grupo 2-metil-2-propilsulfinilo, un grupo 1-pentilsulfinilo, un grupo 2-pentilsulfinilo, un grupo 3-pentilsulfinilo, un grupo 2-metil-2-butilsulfinilo, un grupo 3-metil-2-butilsulfinilo, un grupo 1-hexilsulfinilo, un grupo 2-hexilsulfinilo, un grupo 3-hexilsulfinilo, un grupo 2-metil-1-pentilsulfinilo, un grupo 3-metil-1-pentilsulfinilo, un grupo 2-etil-1-butilsulfinilo, un grupo 2,2-dimetil-1-butilsulfinilo, o un grupo 2,3-dimetil-1-butilsulfinilo, preferiblemente un grupo alquilsulfinilo C₁-C₄, más preferiblemente un grupo alquilsulfinilo C₁-C₂, y muy preferiblemente un grupo metilsulfinilo. Sin embargo, en el caso de uno de los grupos R², el grupo alquilsulfinilo C₁-C₆ es preferiblemente un grupo alquilsulfinilo C₁-C₅, más preferiblemente un grupo alquilsulfinilo C₁-C₄, y aún más preferiblemente un grupo alquilsulfinilo C₂-C₄.

El "grupo alquilsulfonilo C₁-C₆" significa un grupo sulfonilo (-SO₂-) el cual es sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ como se describe anteriormente y puede ser por ejemplo, un grupo metansulfonilo, un grupo etansulfonilo, un grupo 1-propansulfonilo, un grupo 2-propansulfonilo, un grupo 1-butansulfonilo, un grupo 2-butansulfonilo, un grupo 2-metil-1-propansulfonilo, un grupo 2-metil-2-propansulfonilo, un grupo 1-pentansulfonilo, un grupo 2-pentansulfonilo, un grupo 3-pentansulfonilo, un grupo 2-metil-2-butansulfonilo, un grupo 3-metil-2-butansulfonilo, un grupo 1-hexansulfonilo, un grupo 2-

hexansulfonilo, un grupo 3-hexansulfonilo, un grupo 2-metil-1-pentansulfonilo, un grupo 3-metil-1-pentansulfonilo, un grupo 2-etil-1-butansulfonilo, un grupo 2,2-dimetil-1-butansulfonilo, o un grupo 2,3-dimetil-1-butansulfonilo, preferiblemente un grupo alquilsulfonilo C_1-C_4 , más preferiblemente un grupo alquilsulfonilo C_1-C_2 , y muy preferiblemente un grupo metansulfonilo. Sin embargo, en el caso de uno de los grupos R^2 y R^{8a} , el grupo alquilsulfonilo C_1-C_6 es preferiblemente un grupo alquilsulfonilo C_1-C_5 , más preferiblemente un grupo alquilsulfonilo C_1-C_4 , y aún más preferiblemente un grupo alquilsulfonilo C_2-C_4 .

El "grupo alquilamino C_1-C_6 " significa un grupo amino el cual es sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 como se describe anteriormente y puede ser por ejemplo, un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo 1-propilamino, un grupo 2-propilamino, un grupo 1-butilamino, un grupo 2-butilamino, un grupo 2-metil-1-propilamino, un grupo 2-metil-2-propilamino, un grupo 1-pentilamino, un grupo 2-pentilamino, un grupo 3-pentilamino, un grupo 1-hexilamino, un grupo 2-hexilamino, o un grupo 3-hexilamino, preferiblemente un grupo alquilamino C_1-C_4 , más preferiblemente un grupo alquilamino C_1-C_2 , y muy preferiblemente un grupo metilamino. Sin embargo, en el caso de uno de los grupos R^2 , el grupo alquilamino C_1-C_6 es preferiblemente un grupo alquilamino C_1-C_5 , más preferiblemente un grupo alquilamino C_1-C_4 , y aún más preferiblemente un grupo alquilamino C_2-C_4 .

El "grupo di(alquil C_1-C_6)amino" significa un grupo amino el cual es sustituido con los mismos o diferentes dos grupos alquilo C_1-C_6 como se describe anteriormente y pueden ser por ejemplo, un grupo dimetilamino, un grupo metiletilamino, un

grupo metilpropilamino [por ejemplo, un grupo N-metil-N-(1-propil)amino, etc.], un grupo metilbutilamino [por ejemplo, un grupo N-(1-butil)-N-metilamino, etc.], un grupo metilpentilamino, un grupo metilhexilamino, un grupo dietilamino, un grupo etilpropilamino [por ejemplo, un grupo N-etil-N-(1-propil)amino, etc.], un grupo etilbutilamino, un grupo dipropilamino, un grupo propilbutilamino, un grupo dibutilamino, un grupo dipentilamino, o un grupo dihexilamino, preferiblemente un grupo di(alquil C₁-C₄)amino, más preferiblemente un grupo di(alquil C₁-C₂)amino, y muy preferiblemente un grupo dimetilamino. Sin embargo, en el caso de uno de los grupos R², el grupo di(alquil C₁-C₆)amino es preferiblemente un grupo di(alquil C₁-C₅)amino, más preferiblemente un grupo di(alquil C₁-C₄)amino, y aún más preferiblemente un grupo di(alquil C₂-C₄)amino.

El "grupo (alquil C₁-C₆)carbonilamino" significa un grupo amino el cual es sustituido con un grupo carbonil(alquilo C₁-C₆) como se describe abajo y puede ser por ejemplo, un grupo metilcarbonilamino, un grupo etilcarbonilamino, un grupo 1-propilcarbonilamino, un grupo 2-propilcarbonilamino, un grupo 1-butilcarbonilamino, un grupo 2-butilcarbonilamino, un grupo 2-metil-1-propilcarbonilamino, un grupo 2-metil-2-propilcarbonilamino, un grupo 1-pentilcarbonilamino, un grupo 2-pentilcarbonilamino, un grupo 3-pentilcarbonilamino, un grupo 2-metil-2-butilcarbonilamino, un grupo 3-metil-2-butilcarbonilamino, un grupo 1-hexilcarbonilamino, un grupo 2-hexilcarbonilamino, un grupo 3-hexilcarbonilamino, un grupo 2-metil-1-pentilcarbonilamino, un grupo 3-metil-1-pentilcarbonilamino, un grupo 2-etil-1-butilcarbonilamino, un grupo 2,2-dimetil-1-butilcarbonilamino, o un grupo 2,3-dimetil-

1-butilcarbonilamino, preferiblemente un grupo (alquil C₁-C₄)carbonilamino, más preferiblemente un grupo (alquil C₁-C₂)carbonilamino, y muy preferiblemente un grupo metilcarbonilamino. Sin embargo, en el caso de uno de los

5 grupos R², el grupo (alquil C₁-C₆)carbonilamino es preferiblemente un grupo (alquil C₁-C₅)carbonilamino, más preferiblemente un grupo (alquil C₁-C₄)carbonilamino, y aún más preferiblemente un grupo (alquil C₂-C₄)carbonilamino.

El "grupo (alcoxi C₁-C₆)carbonilamino" significa un

10 grupo amino el cual es sustituido con un grupo (alcoxi C₁-C₆)carbonilo como se describe abajo y puede ser por ejemplo, un grupo metoxycarbonilamino, un grupo etoxycarbonilamino, un grupo 1-propoxycarbonilamino, un grupo 2-propoxycarbonilamino, un grupo 1-butoxycarbonilamino, un grupo 2-butoxycarbonilamino,

15 un grupo 2-metil-1-propoxycarbonilamino, un grupo 2-metil-2-propoxycarbonilamino, un grupo 1-pentiloxycarbonilamino, un grupo 2-pentiloxycarbonilamino, un grupo 3-pentiloxycarbonilamino, un grupo 2-metil-2-butoxycarbonilamino, un grupo 3-metil-2-butoxycarbonilamino, un grupo 1-

20 hexiloxycarbonilamino, un grupo 2-hexiloxycarbonilamino, un grupo 3-hexiloxycarbonilamino, un grupo 2-metil-1-pentiloxycarbonilamino, un grupo 3-metil-1-pentiloxycarbonilamino, un grupo 2-etil-1-butoxycarbonilamino, un grupo 2,2-dimetil-1-butoxycarbonilamino, o un grupo 2,3-

25 dimetil-1-butoxycarbonilamino, preferiblemente un grupo (alcoxi C₁-C₄)carbonilamino, más preferiblemente un grupo (alcoxi C₁-C₂)carbonilamino, y muy preferiblemente un grupo metoxycarbonilamino. Sin embargo, en el caso de uno de los

30 grupos R², el (alcoxi C₁-C₆)carbonilamino es preferiblemente un grupo (alcoxi C₁-C₅)carbonilamino, más preferiblemente un grupo

(alcoxi C_1-C_4)carbonilamino, y aún más preferiblemente un grupo (alcoxi C_2-C_4)carbonilamino.

El "grupo alquilsulfonilamino C_1-C_6 " significa un grupo amino el cual es sustituido con un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6 como se describe anteriormente y puede ser por ejemplo, un grupo metansulfonilamino, un grupo etansulfonilamino, un grupo 1-propansulfonilo amino, un grupo 2-propansulfonilamino, un grupo 1-butansulfonilo amino, un grupo 2-butansulfonilamino, un grupo 2-metil-1-propansulfonilamino, un grupo 2-metil-2-propansulfonilamino, un grupo 1-pentansulfonilamino, un grupo 2-pentansulfonilamino, un grupo 3-pentansulfonilamino, un grupo 2-metil-2-butansulfonilamino, un grupo 3-metil-2-butansulfonilamino, un grupo 1-hexansulfonilamino, un grupo 2-hexansulfonilamino, un grupo 3-hexansulfonilamino, un grupo 2-metil-1-pentansulfonilamino, un grupo 3-metil-1-pentansulfonilamino, un grupo 2-etil-1-butansulfonilamino, un grupo 2,2-dimetil-1-butansulfonilamino, o un grupo 2,3-dimetil-1-butansulfonilamino, preferiblemente un grupo alquilsulfonilamino C_1-C_4 , más preferiblemente un grupo alquilsulfonilamino C_1-C_2 , y muy preferiblemente un grupo metansulfonilamino. Sin embargo, en el caso de uno de los grupos R^2 , el grupo alquilsulfonilamino C_1-C_6 es preferiblemente un grupo alquilsulfonilamino C_1-C_5 , más preferiblemente un grupo alquilsulfonilamino C_1-C_4 , y aún más preferiblemente un grupo alquilsulfonilamino C_2-C_4 .

El "grupo (alquil C_1-C_6)carbonilo" significa un grupo carbonilo el cual es sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 como se describe anteriormente y puede ser por ejemplo, un grupo metilcarbonilo (un grupo acetilo), un grupo etilcarbonilo, un grupo 1-propilcarbonilo, un grupo 2-propilcarbonilo, un grupo

1-butilcarbonilo, un grupo 2-butilcarbonilo, un grupo 2-metil-1-propilcarbonilo, un grupo 2-metil-2-propilcarbonilo, un grupo 1-pentilcarbonilo, un grupo 2-pentilcarbonilo, un grupo 3-pentilcarbonilo, un grupo 2-metil-2-butilcarbonilo, un grupo 3-metil-2-butilcarbonilo, un grupo 1-hexilcarbonilo, un grupo 2-hexilcarbonilo, un grupo 3-hexilcarbonilo, un grupo 2-metil-1-pentilcarbonilo, un grupo 3-metil-1-pentilcarbonilo, un grupo 2-etil-1-butilcarbonilo, un grupo 2,2-dimetil-1-butilcarbonilo, o un grupo 2,3-dimetil-1-butilcarbonilo, preferiblemente un grupo (alquil C₁-C₄)carbonilo, más preferiblemente un grupo (alquil C₁-C₂)carbonilo, y muy preferiblemente un grupo metilcarbonilo. Sin embargo, en el caso de uno de los grupos R² y R^{8a}, el grupo (alquil C₁-C₆)carbonilo es preferiblemente un grupo (alquil C₁-C₅)carbonilo, más preferiblemente un grupo (alquil C₁-C₄)carbonilo, y aún más preferiblemente un grupo (alquil C₂-C₄)carbonilo.

El "grupo (alcoxi C₁-C₆)carbonilo" significa un grupo carbonilo el cual es sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₆ como se describe anteriormente y puede ser por ejemplo, un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo 1-propoxycarbonilo, un grupo 2-propoxycarbonilo, un grupo 1-butoxycarbonilo, un grupo 2-butoxycarbonilo, un grupo 2-metil-1-propoxycarbonilo, un grupo 2-metil-2-propoxycarbonilo, un grupo 1-pentiloxycarbonilo, un grupo 2-pentiloxycarbonilo, un grupo 3-pentiloxycarbonilo, un grupo 2-metil-2-butoxycarbonilo, un grupo 3-metil-2-butoxycarbonilo, un grupo 1-hexiloxycarbonilo, un grupo 2-hexiloxycarbonilo, un grupo 3-hexiloxycarbonilo, un grupo 2-metil-1-pentiloxycarbonilo, un grupo 3-metil-1-pentiloxycarbonilo, un grupo 2-etil-1-butoxycarbonilo, un grupo 2,2-dimetil-1-butoxycarbonilo, o un

grupo 2,3-dimetil-1-butoxicarbonilo, preferiblemente un grupo
 (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, más preferiblemente un grupo
 (alcoxi C₁-C₂)carbonilo, y muy preferiblemente un grupo
 metoxycarbonilo. Sin embargo, en el caso de uno de los grupos
 5 R² y R^{8a}, el grupo (alcoxi C₁-C₆)carbonilo es preferiblemente un
 grupo (alcoxi C₁-C₅)carbonilo, más preferiblemente un grupo
 (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, y aún más preferiblemente un grupo
 (alcoxi C₂-C₄)carbonilo.

El "grupo (alquilamino C₁-C₆)carbonilo" significa un
 10 grupo carbonilo el cual es sustituido con un grupo aminoalquilo
 C₁-C₆ como se describe anteriormente y puede ser por ejemplo, un
 grupo metilaminocarbonilo, un grupo etilaminocarbonilo, un
 grupo 1-propilaminocarbonilo, un grupo 2-propilaminocarbonilo,
 un grupo 1-butilaminocarbonilo, un grupo 2-butilaminocarbonilo,
 15 un grupo 2-metil-1-propilaminocarbonilo, un grupo 2-metil-2-
 propilaminocarbonilo, un grupo 1-pentilaminocarbonilo, un grupo
 2-pentilaminocarbonilo, un grupo 3-pentilaminocarbonilo, un
 grupo 1-hexilaminocarbonilo, un grupo 2-hexilaminocarbonilo, o
 un grupo 3-hexilaminocarbonilo, preferiblemente un grupo
 20 (alquilamino C₁-C₄)carbonilo, más preferiblemente un grupo
 (alquilamino C₁-C₂)carbonilo, y muy preferiblemente un grupo
 metilaminocarbonilo. Sin embargo, en el caso de uno de los
 grupos R² y R^{8a}, el grupo (alquilamino C₁-C₆)carbonilo es
 preferiblemente un grupo (alquilamino C₁-C₅)carbonilo, más
 25 preferiblemente un grupo (alquilamino C₁-C₄)carbonilo, y aún más
 preferiblemente un grupo (alquilamino C₂-C₄)carbonilo.

El "grupo di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo" significa un
 grupo carbonilo el cual es sustituido con un grupo di(alquil
 C₁-C₆)amino como se describe anteriormente y puede ser por
 30 ejemplo, un grupo dimetilaminocarbonilo, un grupo

metiletilaminocarbonilo, un grupo metilpropilaminocarbonilo [por ejemplo, un grupo N-metil-N-(1-propil)aminocarbonilo, etc.], un grupo metilbutilaminocarbonilo [por ejemplo, un grupo N-(1-butil)-N-metilaminocarbonilo, etc.], un grupo metilpentilaminocarbonilo, un grupo metilhexilaminocarbonilo, un grupo dietilaminocarbonilo, un grupo etilpropilaminocarbonilo [por ejemplo, un grupo N-etil-N-(1-propil)aminocarbonilo, etc.], un grupo etilbutilaminocarbonilo, un grupo dipropilaminocarbonilo, un grupo propilbutilaminocarbonilo, un grupo dibutilaminocarbonilo, un grupo dipentilaminocarbonilo, o un grupo dihexilaminocarbonilo, preferiblemente un grupo di(alquil C₁-C₄)aminocarbonilo, más preferiblemente un grupo di(alquil C₁-C₂)aminocarbonilo, y muy preferiblemente un grupo dimetilaminocarbonilo. Sin embargo, en el caso de uno de los grupos R² y R^{8a}, el grupo di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo es preferiblemente un grupo di(alquil C₁-C₅)aminocarbonilo, más preferiblemente un grupo di(alquil C₁-C₄)aminocarbonilo, y aún más preferiblemente un grupo di(alquil C₂-C₄)aminocarbonilo.

El "grupo (alquilamino C₁-C₆)sulfonilo" significa un grupo sulfonilo (-SO₂-) el cual es sustituido con un grupo alquilamino C₁-C₆ como se describe anteriormente y puede ser por ejemplo, un grupo (metilamino)sulfonilo, un (etilamino)sulfonilo, un grupo (1-propilamino)sulfonilo, un grupo (2-propilamino)sulfonilo, un grupo (1-butilamino)sulfonilo, un grupo (2-butilamino)sulfonilo, un grupo (2-metil-1-propilamino)sulfonilo, un grupo (2-metil-2-propilamino)sulfonilo, un grupo (1-pentilamino)sulfonilo, un grupo (2-pentilamino)sulfonilo, un grupo (3-pentilamino)sulfonilo, un grupo (1-hexilamino)sulfonilo, un

grupo (2-hexilamino)sulfonilo, o un grupo (3-hexilamino)sulfonilo, preferiblemente un grupo (alquilamino C₁-C₄)sulfonilo, más preferiblemente un grupo (alquilamino C₁-C₂)sulfonilo, y muy preferiblemente un grupo

5 (metilamino)sulfonilo. Sin embargo, en el caso de uno de los grupos R² y R^{8a}, el grupo (alquilamino C₁-C₆)sulfonilo es preferiblemente un grupo (alquilamino C₁-C₅)sulfonilo, más preferiblemente un grupo (alquilamino C₁-C₄)sulfonilo, y aún más preferiblemente un grupo (alquilamino C₂-C₄)sulfonilo.

10 El "grupo di(alquil C₁-C₆)aminosulfonilo" significa un grupo sulfonilo (-SO₂-) el cual es sustituido con un grupo di(alquil C₁-C₆)amino como se describe anteriormente y puede ser por ejemplo, un grupo (dimetilamino)sulfonilo, un grupo (metiletilamino)sulfonilo, un grupo (metilpropilamino)

15 sulfonilo [por ejemplo, un grupo N-metil-N-(1-propil)amino]sulfonilo, etc.], un grupo (metilbutilamino)sulfonilo [por ejemplo, un grupo N-(1-butil)-N-metilamino]sulfonilo, etc.], un grupo (metilpentilamino)sulfonilo, un grupo (metilhexilamino)sulfonilo, un grupo (dietilamino)sulfonilo, un

20 grupo (etilpropilamino)sulfonilo [por ejemplo, un grupo N-etil-N-(1-propil)amino]sulfonilo, etc.], un grupo (etilbutilamino)sulfonilo, un grupo (dipropilamino)sulfonilo, un grupo (propilbutilamino)sulfonilo, un grupo (dibutilamino)sulfonilo, un grupo (dipentilamino)sulfonilo, o

25 un grupo (dihexilamino)sulfonilo, preferiblemente un grupo di(alquil C₁-C₄)aminosulfonilo, más preferiblemente un grupo di(alquil C₁-C₂)aminosulfonilo, y muy preferiblemente un grupo (dimetilamino)sulfonilo. Sin embargo, en el caso de uno de los grupos R² y R^{8a}, el grupo di(alquil C₁-C₆)aminosulfonilo es

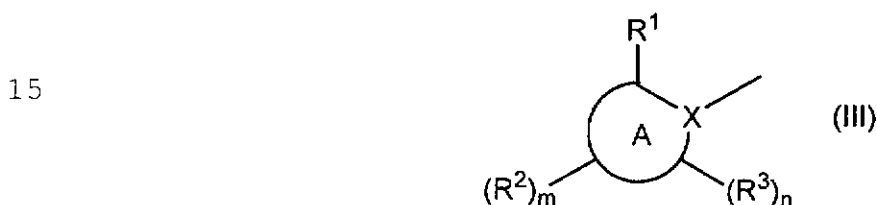
30 preferiblemente un grupo di(alquil C₁-C₅)aminosulfonilo, más

preferiblemente un grupo di(alquil C₁-C₄)aminosulfonilo, y aún más preferiblemente un grupo di(alquil C₂-C₄)aminosulfonilo.

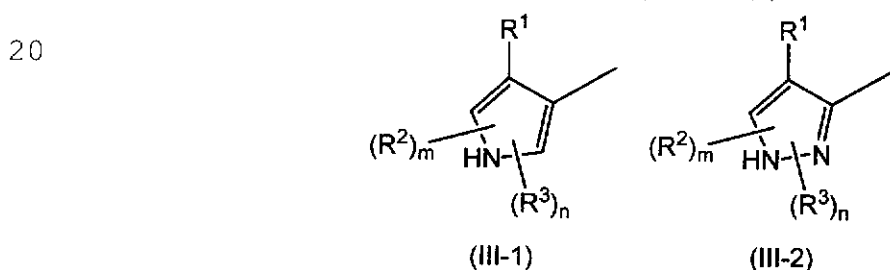
Los símbolos "m" y "n" indican el número de grupos R² y el número de grupos R³, respectivamente. El símbolo "m" representa 0, 1, 2, ó 3, preferiblemente 0, 1, ó 2, más preferiblemente 1 ó 2, y muy preferiblemente 1. El símbolo "n" representa 0 ó 1. Preferiblemente, cuando m es 1 ó 2, n es 0, y cuando m es 0, n es 1. Cuando m es 3, n es 0.

X es un átomo que forma A. X representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, y preferiblemente representa un átomo de carbono.

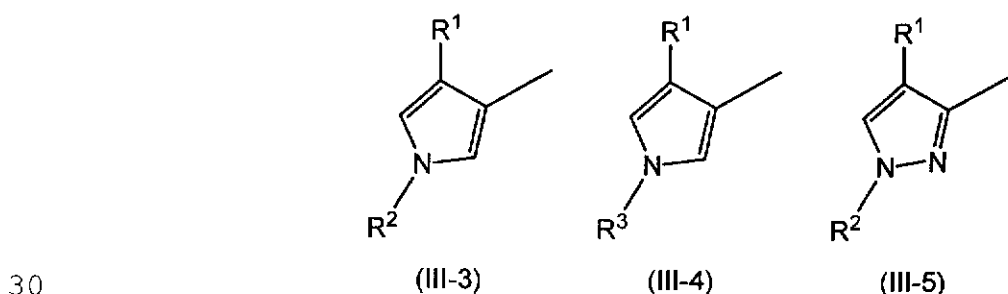
En la fórmula general (I), el grupo representado por la siguiente fórmula (III)



es preferiblemente un grupo representado por la siguiente fórmula (III-1) o (III-2),

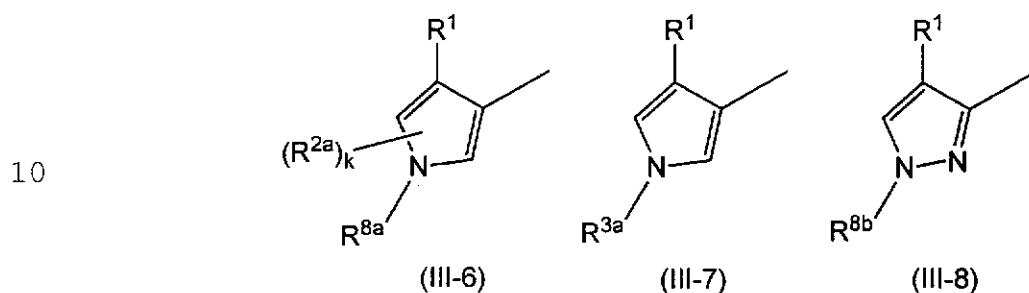


más preferiblemente un grupo representado por la siguiente fórmula (III-3), (III-4), o (III-5),



aún más preferiblemente un grupo representado por la fórmula (III-3) o (III-4), y muy preferiblemente un grupo representado por la fórmula (III-3).

Sin embargo, en la fórmula general (I), el grupo
5 representado por la fórmula (III) descrita anteriormente es preferiblemente un grupo representado por la siguiente fórmula (III-6), (III-7), o (III-8),



más preferiblemente un grupo representado por la fórmula (III-6) o (III-7), y muy preferiblemente un grupo
15 representado por la fórmula (III-6).

El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención tiene un grupo ácido, y puede ser combinado con una base para formar sales. Tales sales también se incluyen en la presente invención. Ejemplos de tales sales
20 pueden incluir sales de metales, sales de aminas inorgánicas, sales de aminas orgánicas, y sales de aminoácidos. Ejemplos de tales sales de metales pueden incluir sales de metales alcalis tales como sales de sodio, sales de potasio, o sales de litio; sales de metales alcalino-térreos tales como sales de calcio o
25 sales de magnesio; sales de aluminio; sales de hierro; sales de zinc; sales de cobre; sales de níquel y sales de cobalto. Ejemplos de tales sales de aminas inorgánicas pueden ser sales de amonio. Ejemplos de tales sales de de aminas orgánicas pueden incluir sales de morfolina, sales de glucosamina, sales
30 de etilendiamina, sales de guanidina, sales de dietilamina,

SA

sales de trietilamina, sales de diciclohexilamina, sales de dietanolamina, sales de piperazina y sales de tetrametilamonio. Ejemplos de tales sales de aminoácidos pueden incluir sales de glicina, sales de lisina, sales de arginina, sales de ornitina,
5 sales de ácido glutámico y sales de ácido aspártico.

Cuando el compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención tiene un grupo básico, puede ser combinado con un ácido para formar sales. Tales sales también están incluidas en la presente invención. Ejemplos de
10 tales sales pueden incluir sales de ácido inorgánico, sales de ácido orgánico, y sales de ácido sulfónico. Ejemplos de tales sales de ácido inorgánico pueden incluir clorhidrato, bromhidrato, sulfato, nitrato y fosfato. Ejemplos de tales sales de ácido orgánico pueden incluir acetato, oxalato,
15 malonato, fumarato, maleato, ftalato, y trifluoroacetato. Ejemplos de tales sales de ácido sulfónico pueden incluir metansulfonato, bencensulfonato, p- toluensulfonato, 2, 4- dimetilbencensulfonato, 2,4,6-trimetilbencensulfonato, 4- etilbencensulfonato, y naftalensulfonato.

20 El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o una sal del mismo farmacológicamente aceptable puede formar un hidrato o un solvato. Tales hidratos, solvatos y mezclas de los mismos también están incluidos en la presente invención.

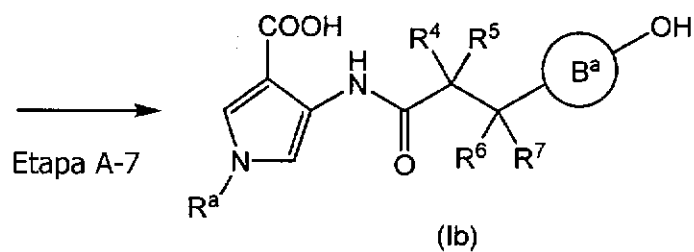
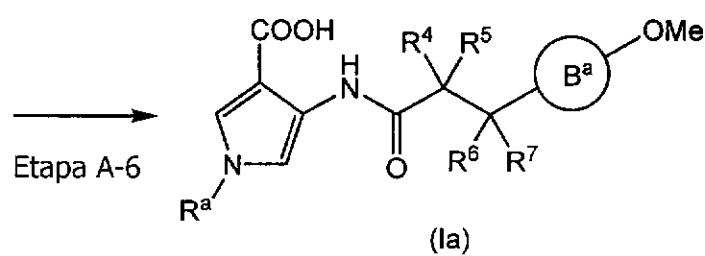
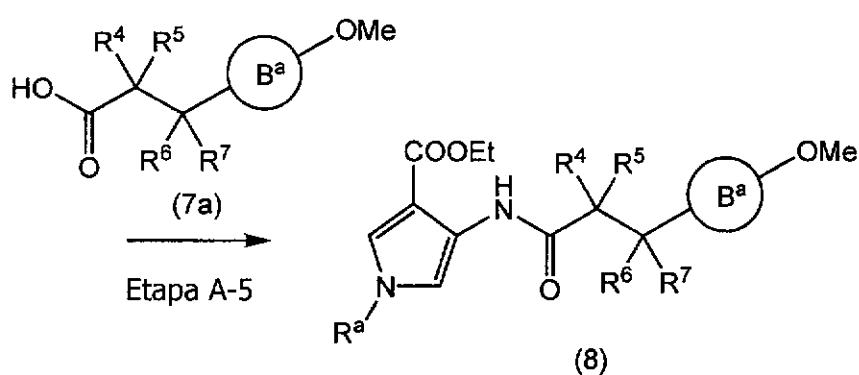
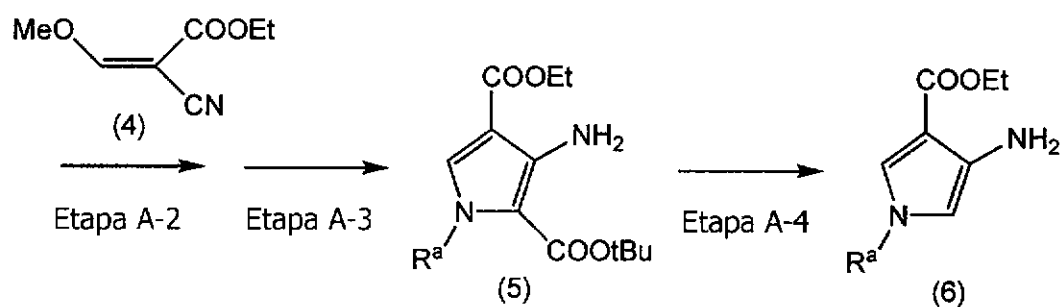
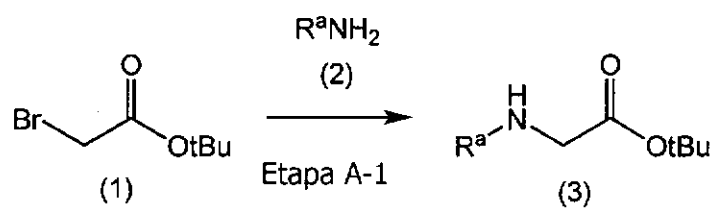
25 Cuando el compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o una sal del mismo farmacológicamente aceptable tiene al menos un enlace doble carbono-carbono, centro asimétrico, y similares, isómeros ópticos (que incluye enantiómeros y diastereoisómeros) o pueden
30 existir isómeros geométricos. Tales isómeros y mezclas de los

mismos son representados por una fórmula única tal como la fórmula (I). La presente invención también incluye tales isómeros y mezclas de los mismos que son combinados a cualquier relación dada (que incluye un racemato).

5 El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o una sal del mismo farmacológicamente aceptable puede formar un compuesto isotópico en el cual uno o más átomos constituyentes han sido sustituidos con átomos isotópicos en una relación no nativa. Tales átomos isotópicos
10 pueden ser átomos radioactivos o no radioactivos. Ejemplos de tales átomos isotópicos incluyen deuterio (^2H ; D), tritio (^3H ; T), carbono-14 (^{14}C), y yodo-125 (^{125}I). Un compuesto etiquetado con átomos isotópicos radioactivos puede ser usado como un agente para el tratamiento o profilaxis de enfermedades, un reactivo
15 usado para investigación (por ejemplo, un reactivo usado para un ensayo), un agente de diagnóstico (por ejemplo, un agente que forma imágenes de diagnóstico, o similares. La presente invención también incluye un compuesto isotópico, radioactivo o no radioactivo.

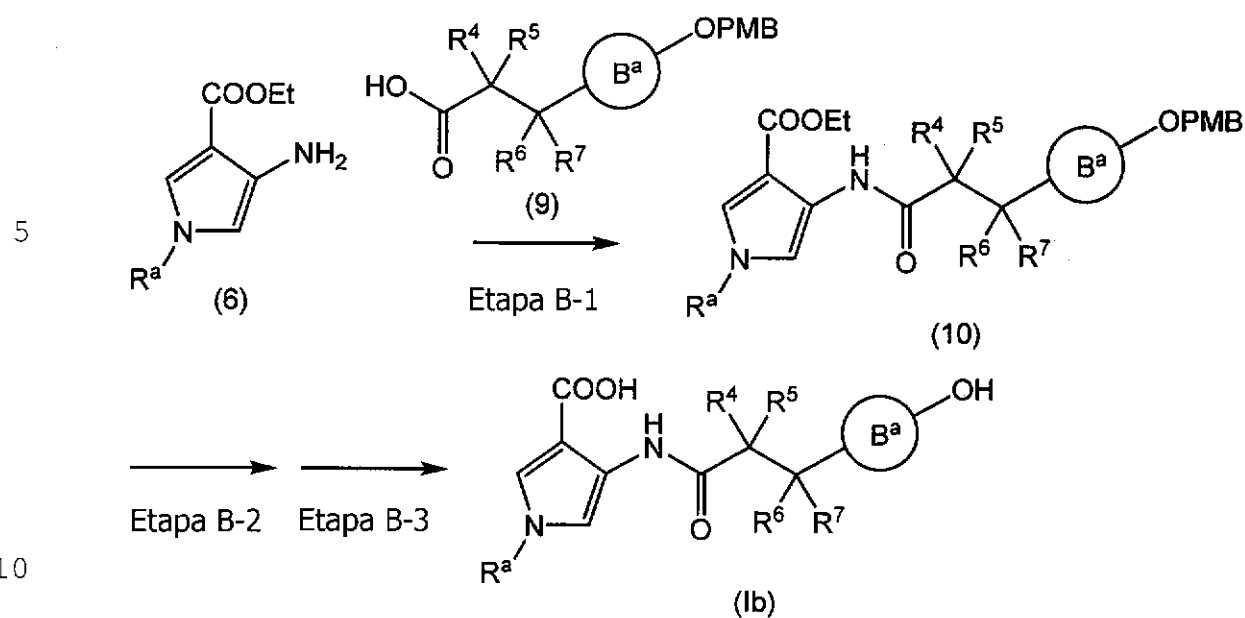
20 El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención se puede producir de conformidad con el siguiente método A hasta el método T. Posteriormente, el compuesto representado por la fórmula general (I) también es referido como el compuesto (I) a veces. Lo mismo aplica a casos
25 que usan otras fórmulas.

Método A

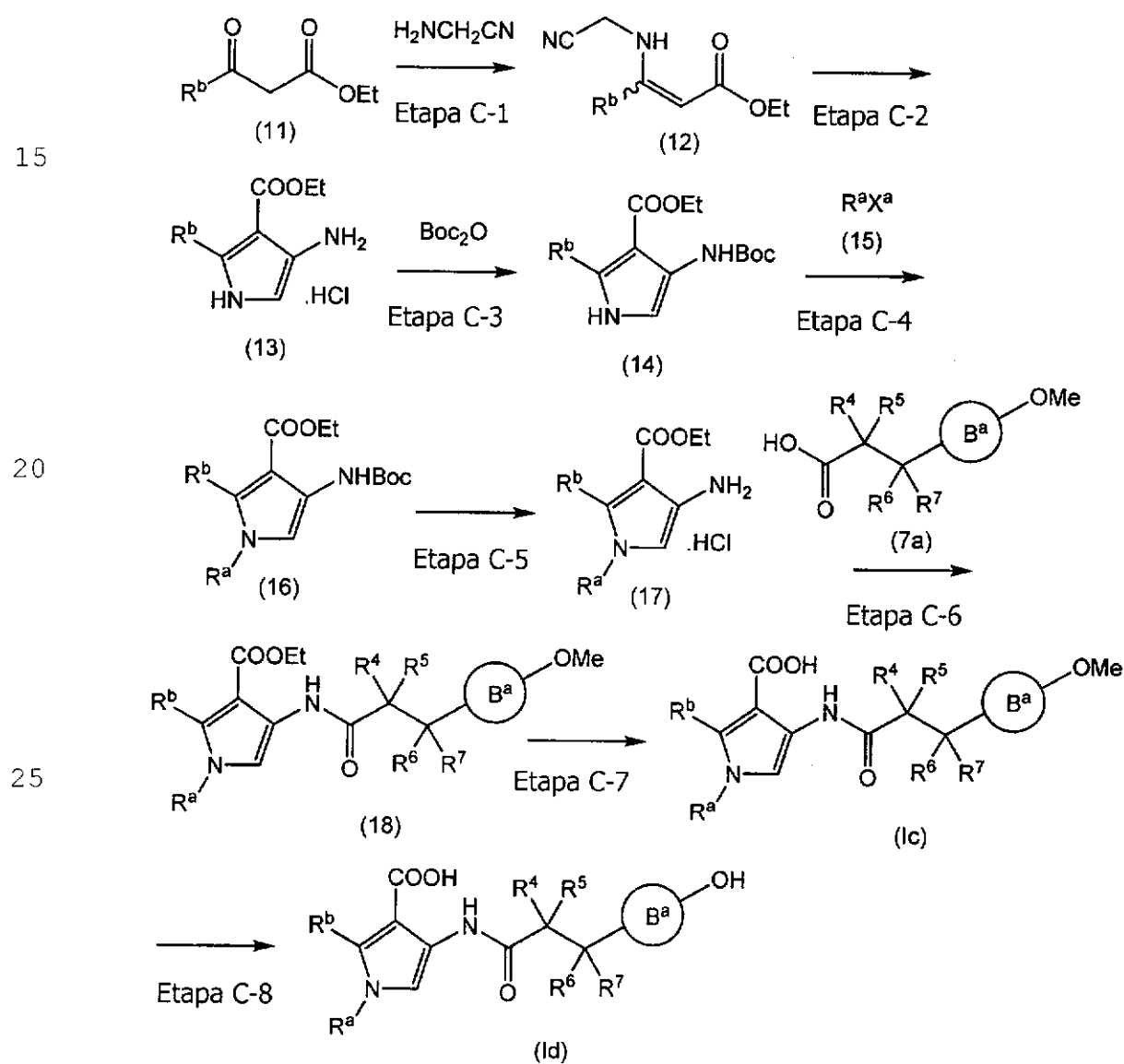


57

Método B

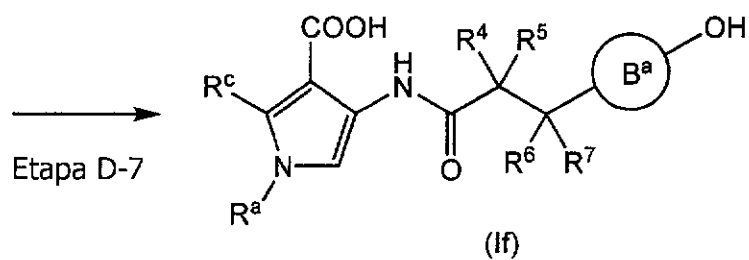
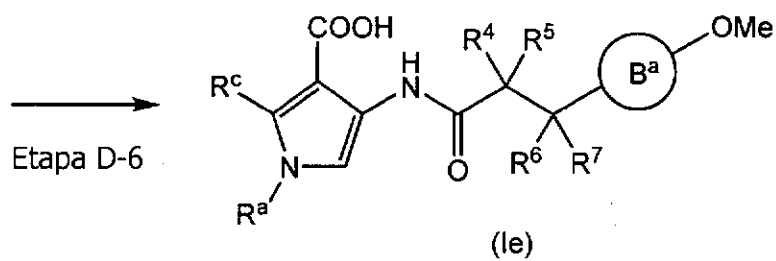
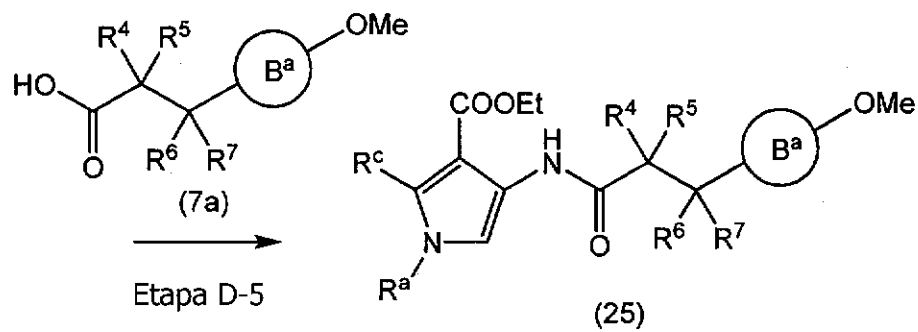
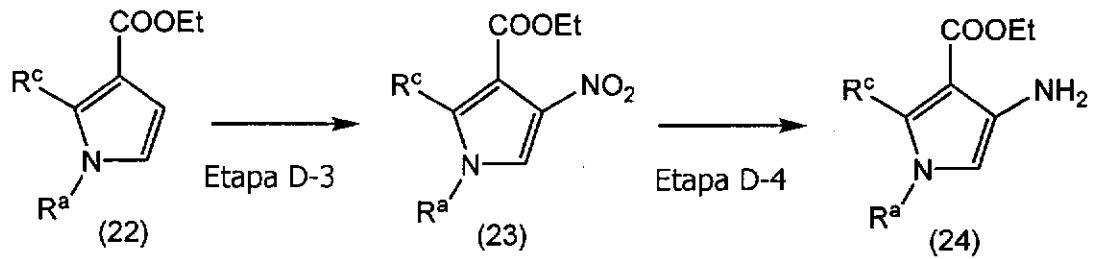
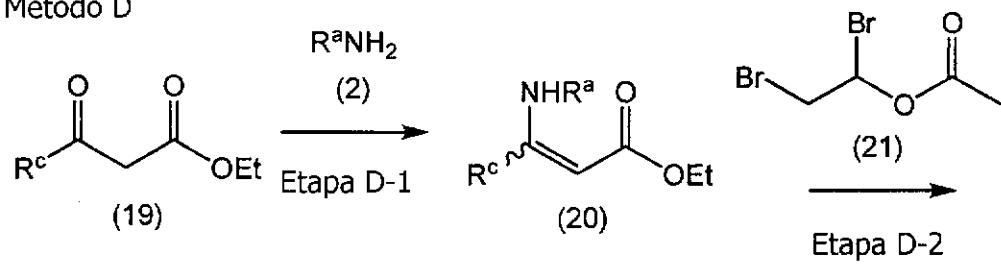


Método C

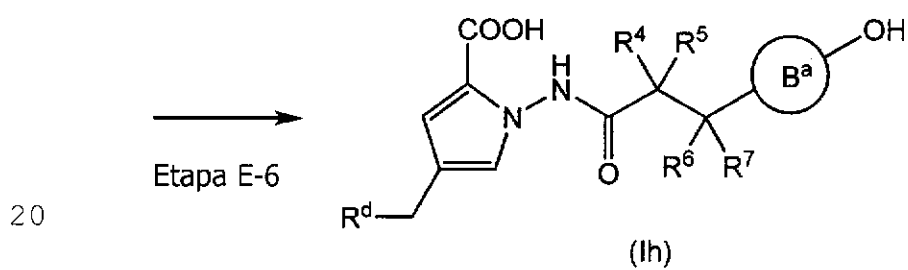
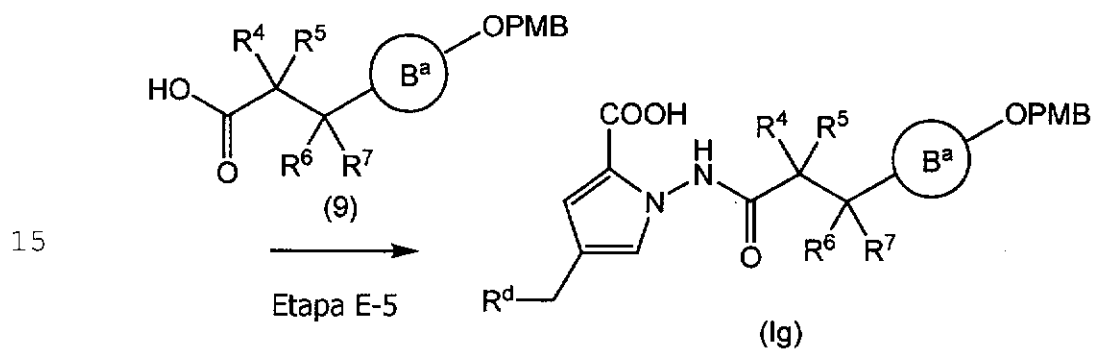
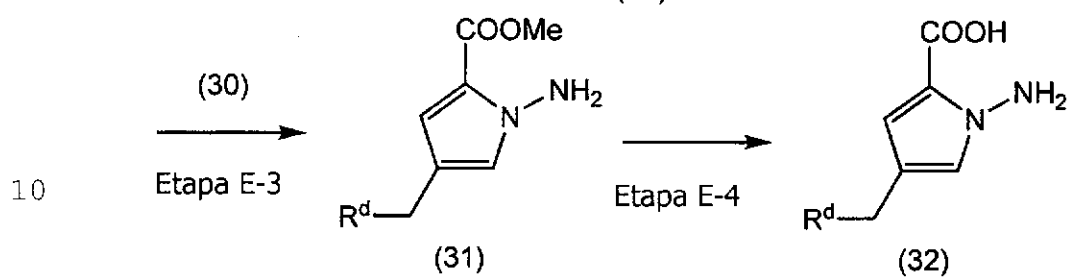
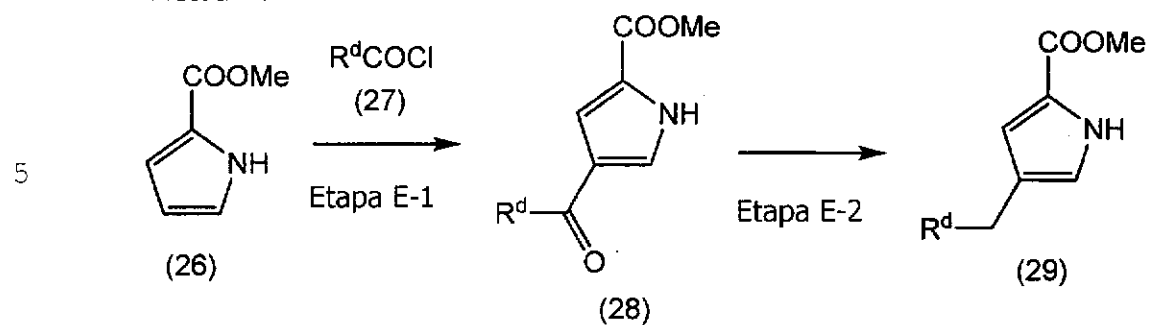


58

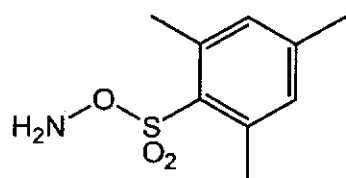
Método D



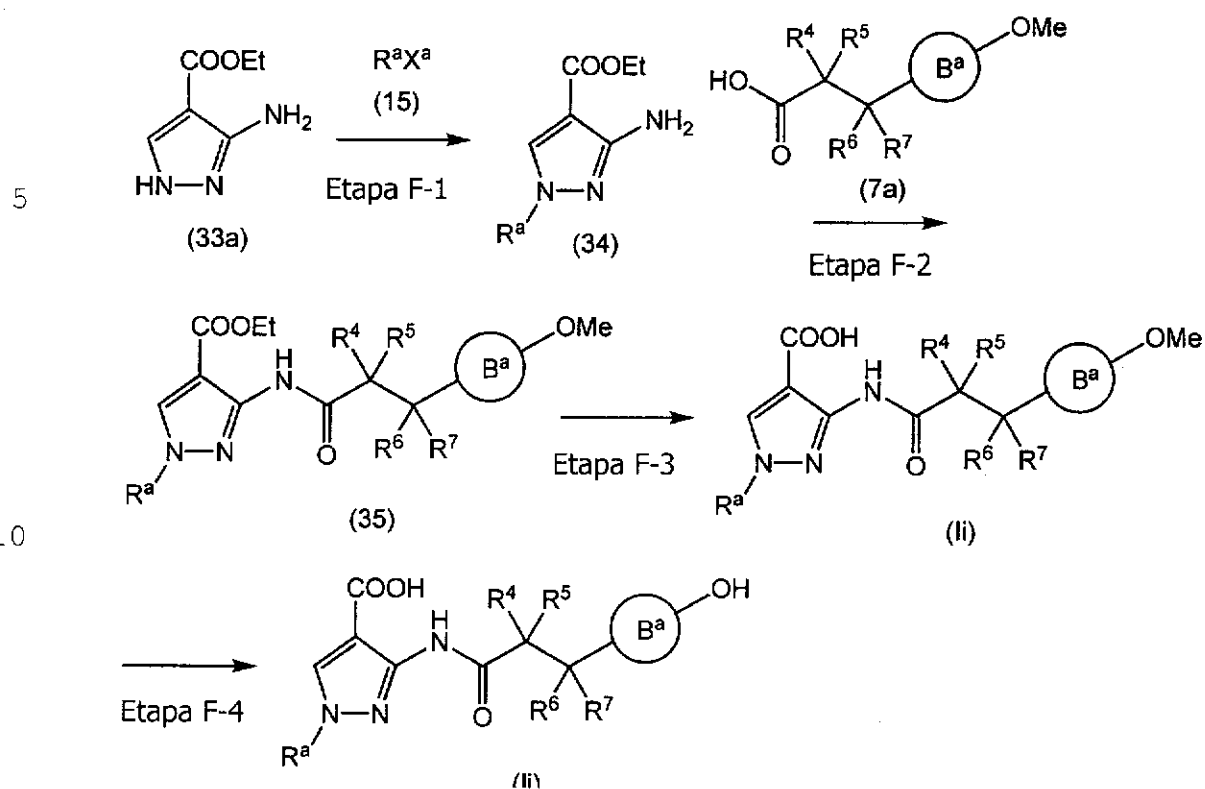
Método E



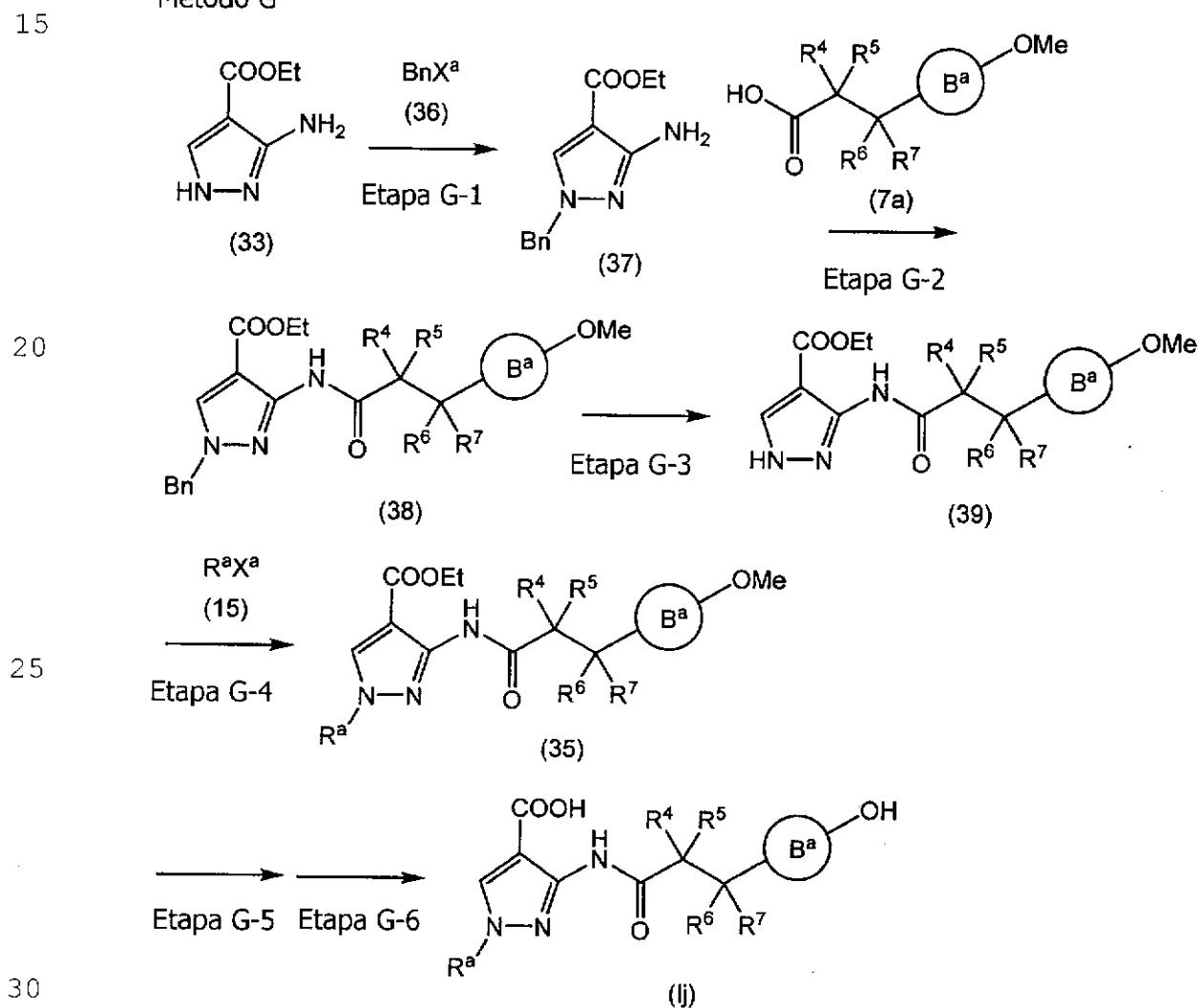
(30):



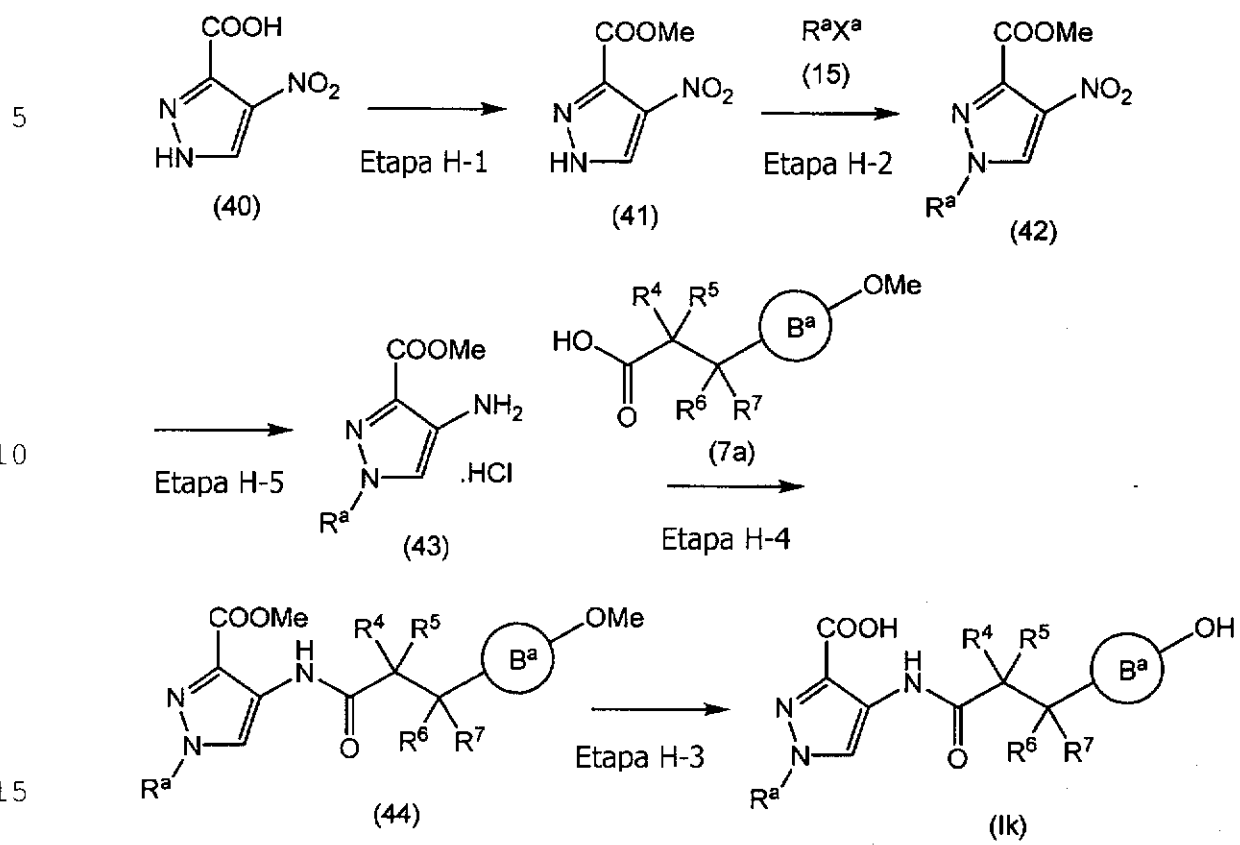
Método F



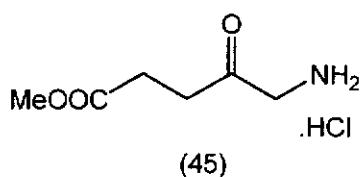
Método G



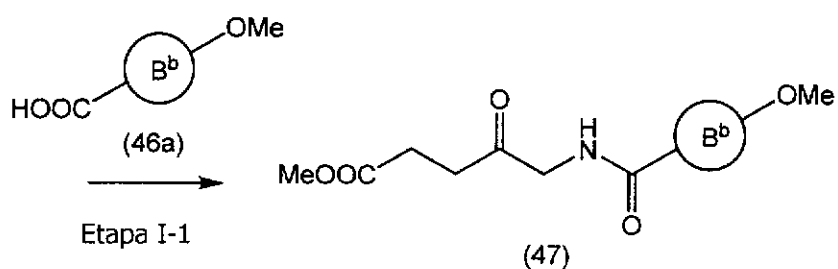
Método H



Método I



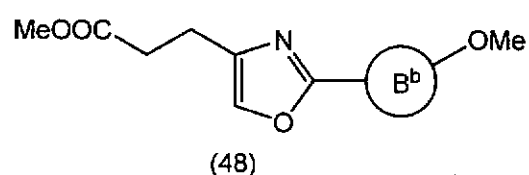
5



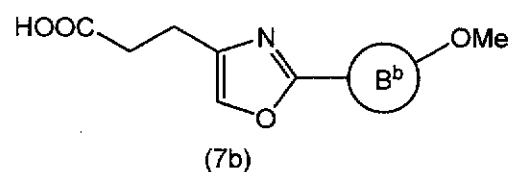
Reactivo Burgess

10

Etapa I-2

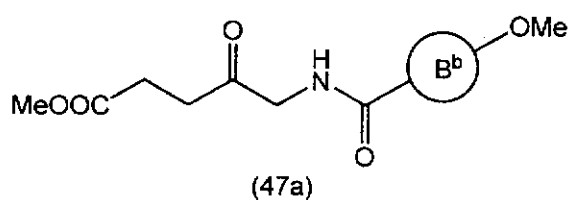


Etapa I-3



15

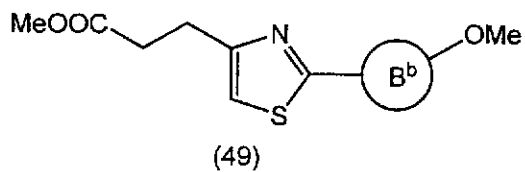
Método J



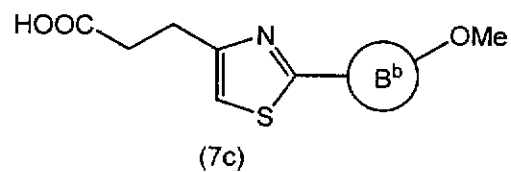
Reactivo Lawesson

20

Etapa J-1



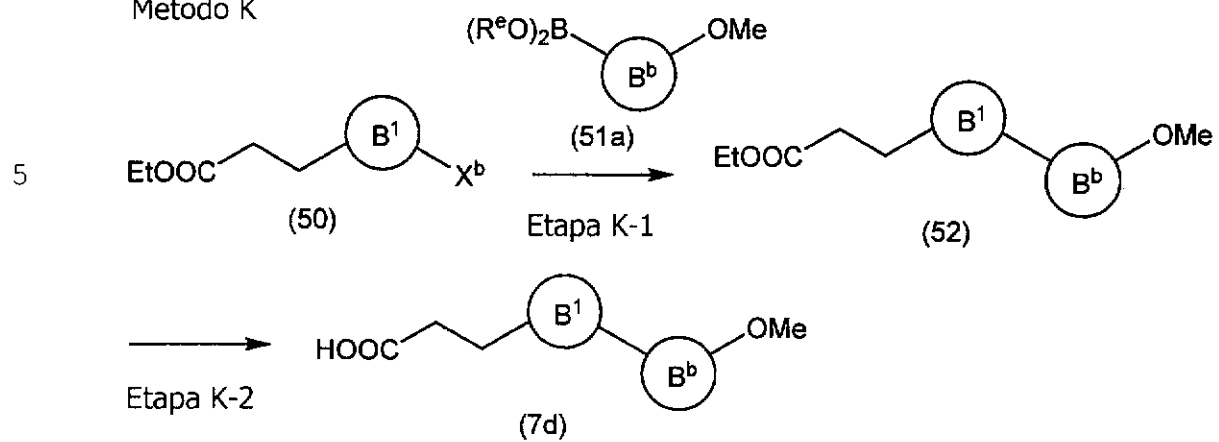
Etapa J-2



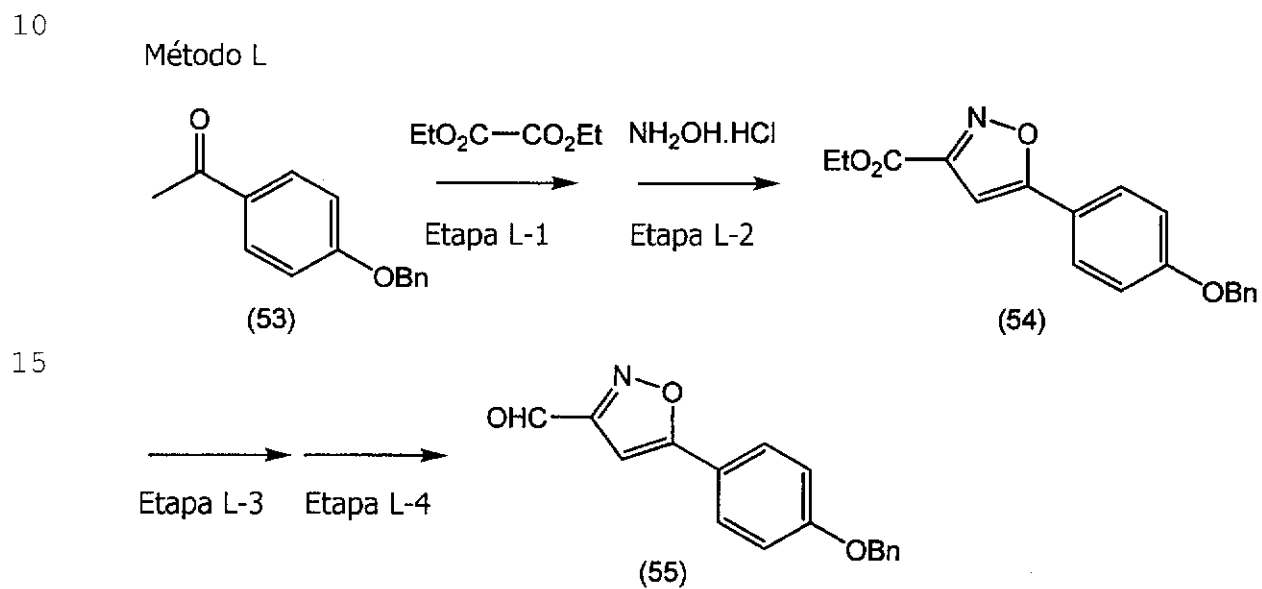
25

30

Método K

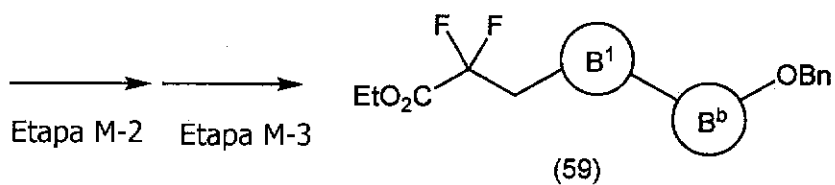
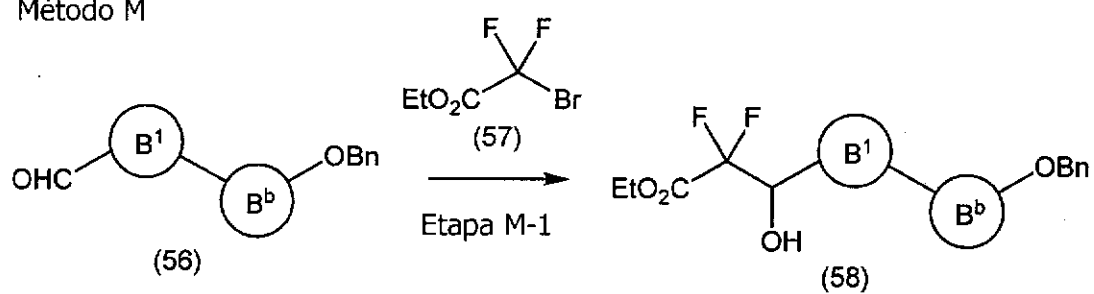


Método L

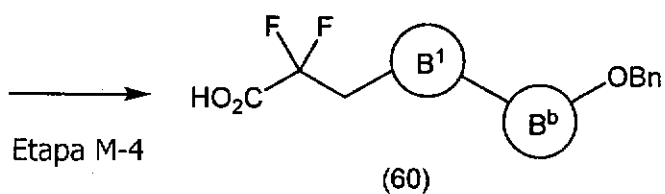


Método M

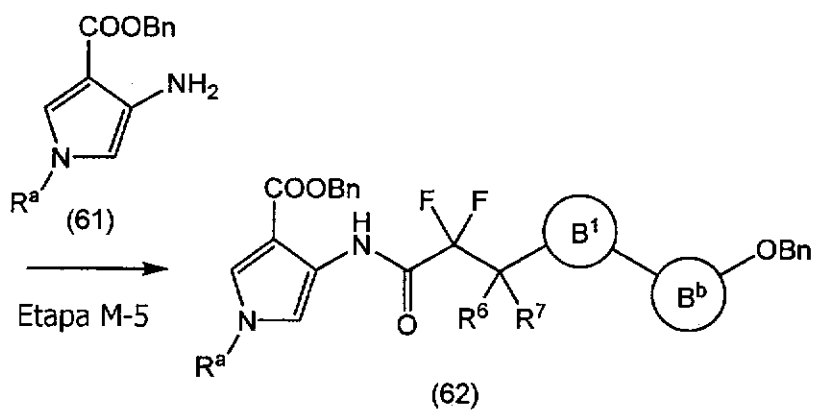
5



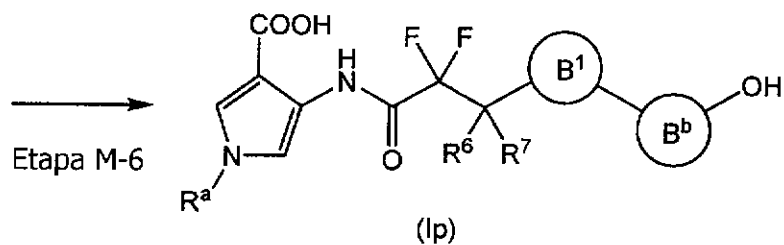
10



15



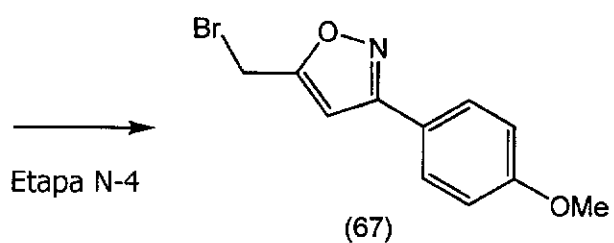
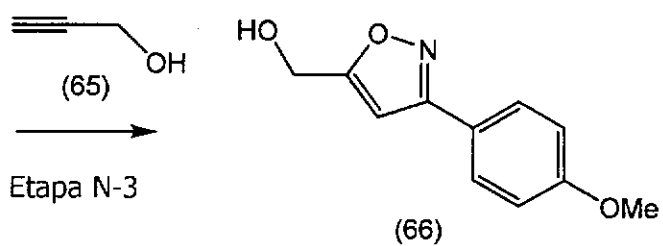
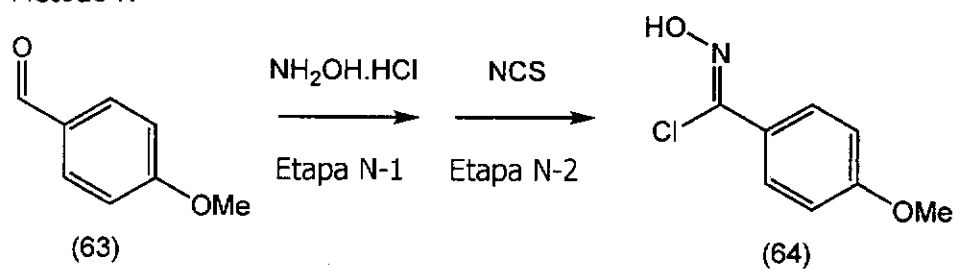
20



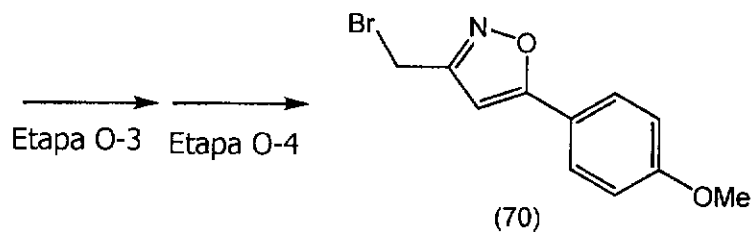
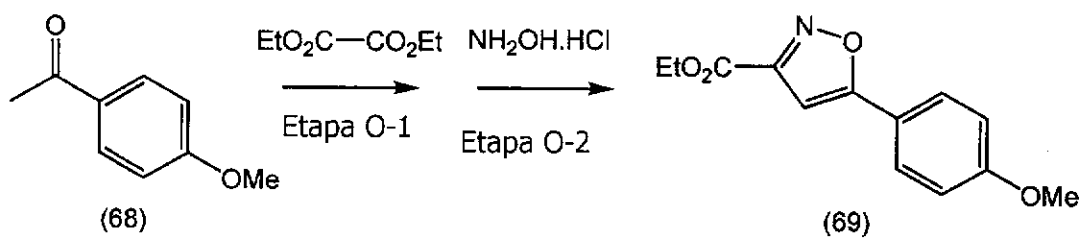
25

30

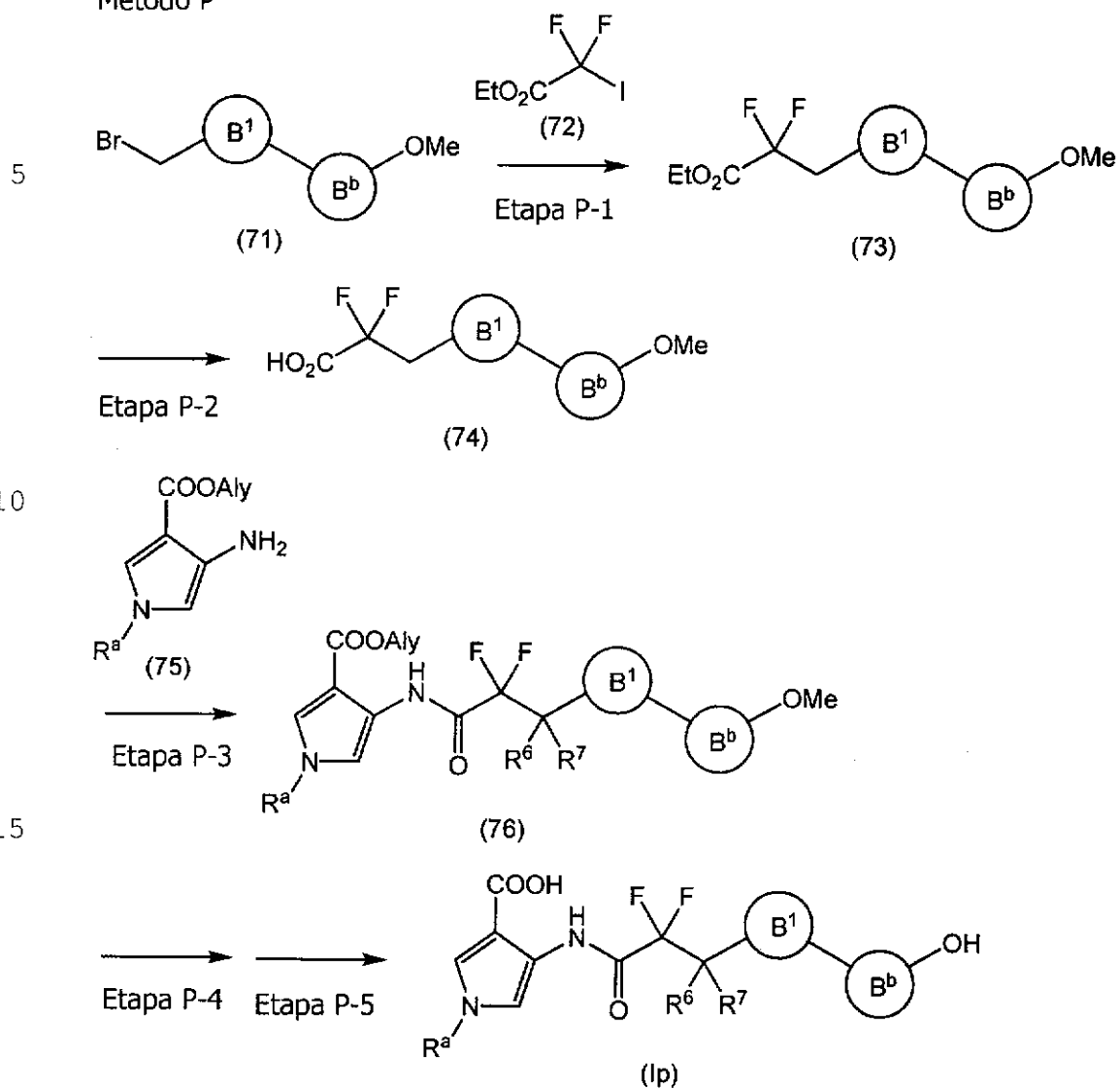
Método N



Método O

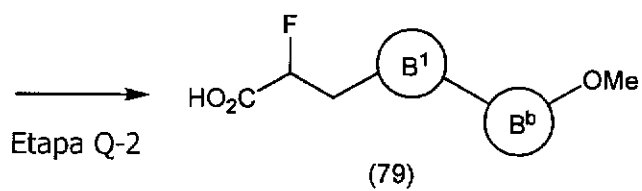
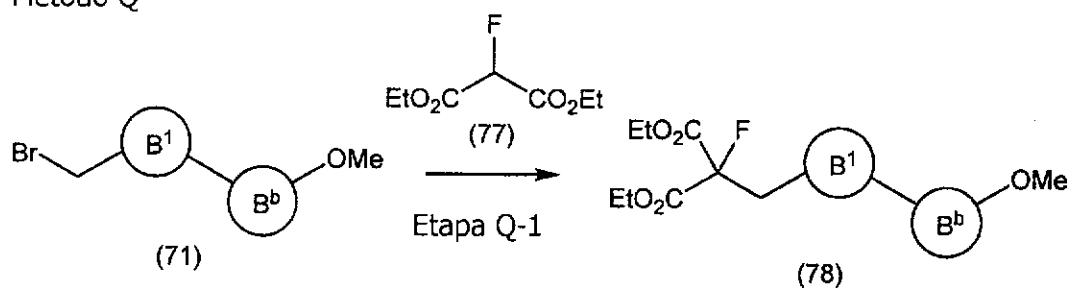


Método P

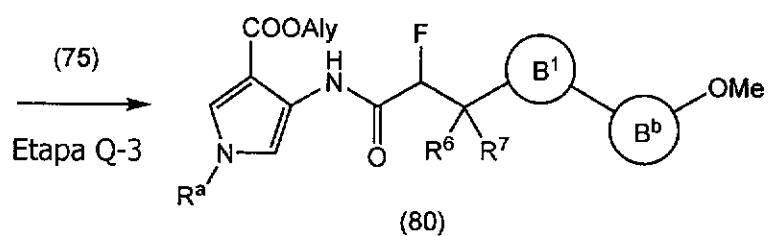


Método Q

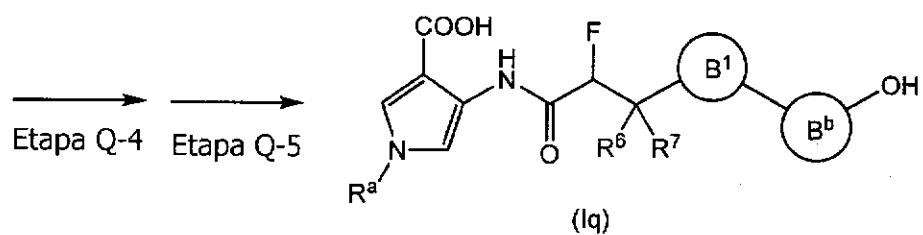
5



10



15



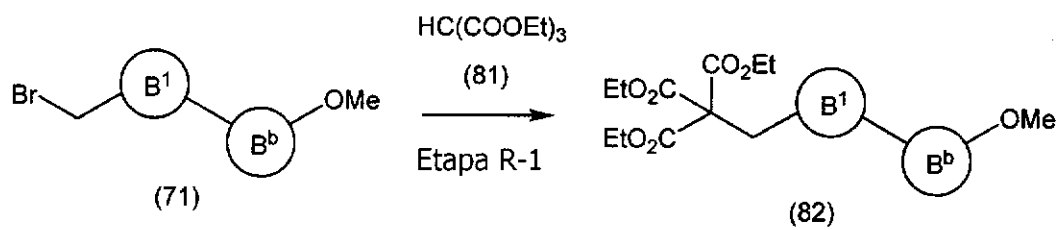
20

25

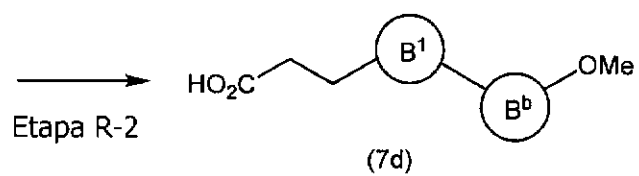
30

Método R

5

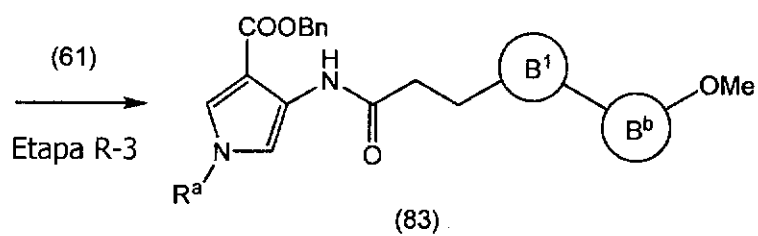


Etapa R-2



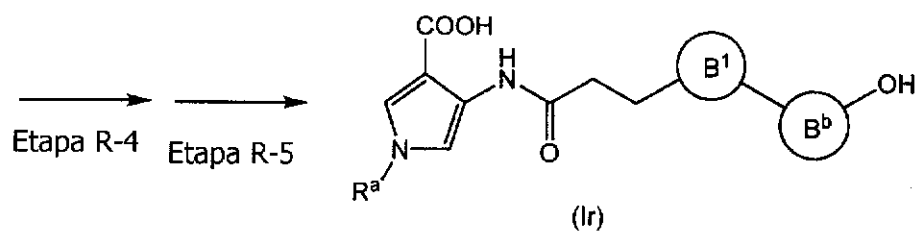
10

Etapa R-3



Etapa R-4

Etapa R-5



15

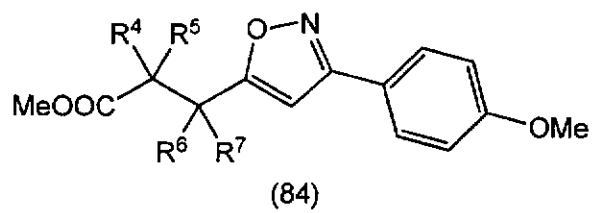
20

25

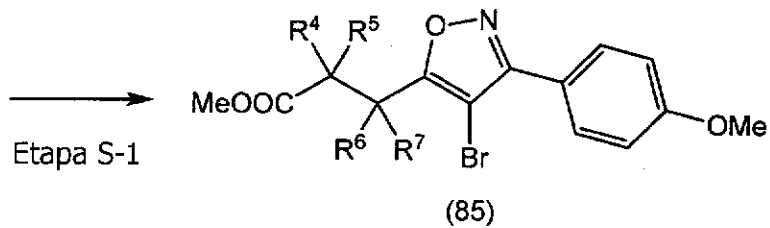
30

69

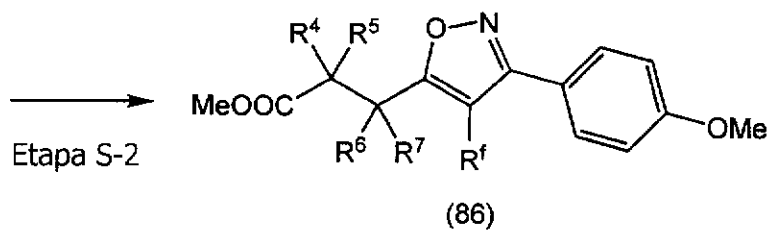
Método S



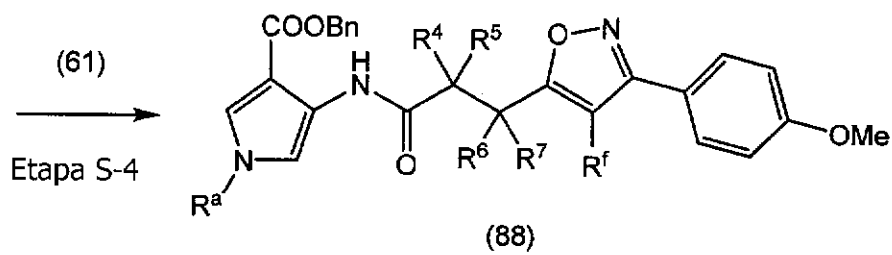
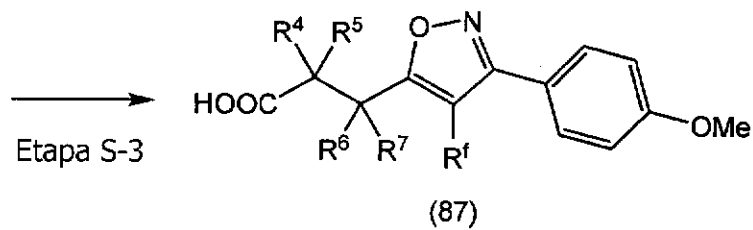
5



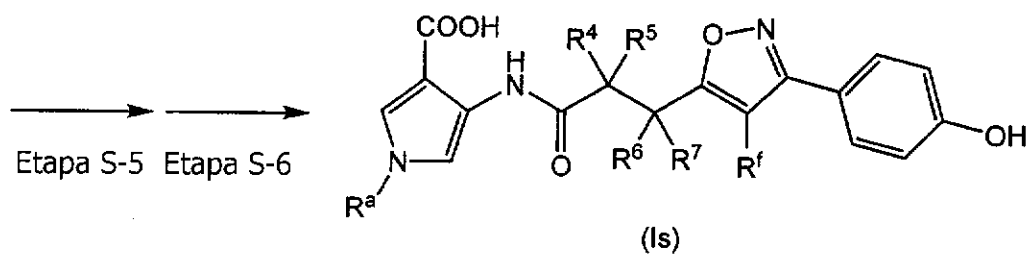
10



15



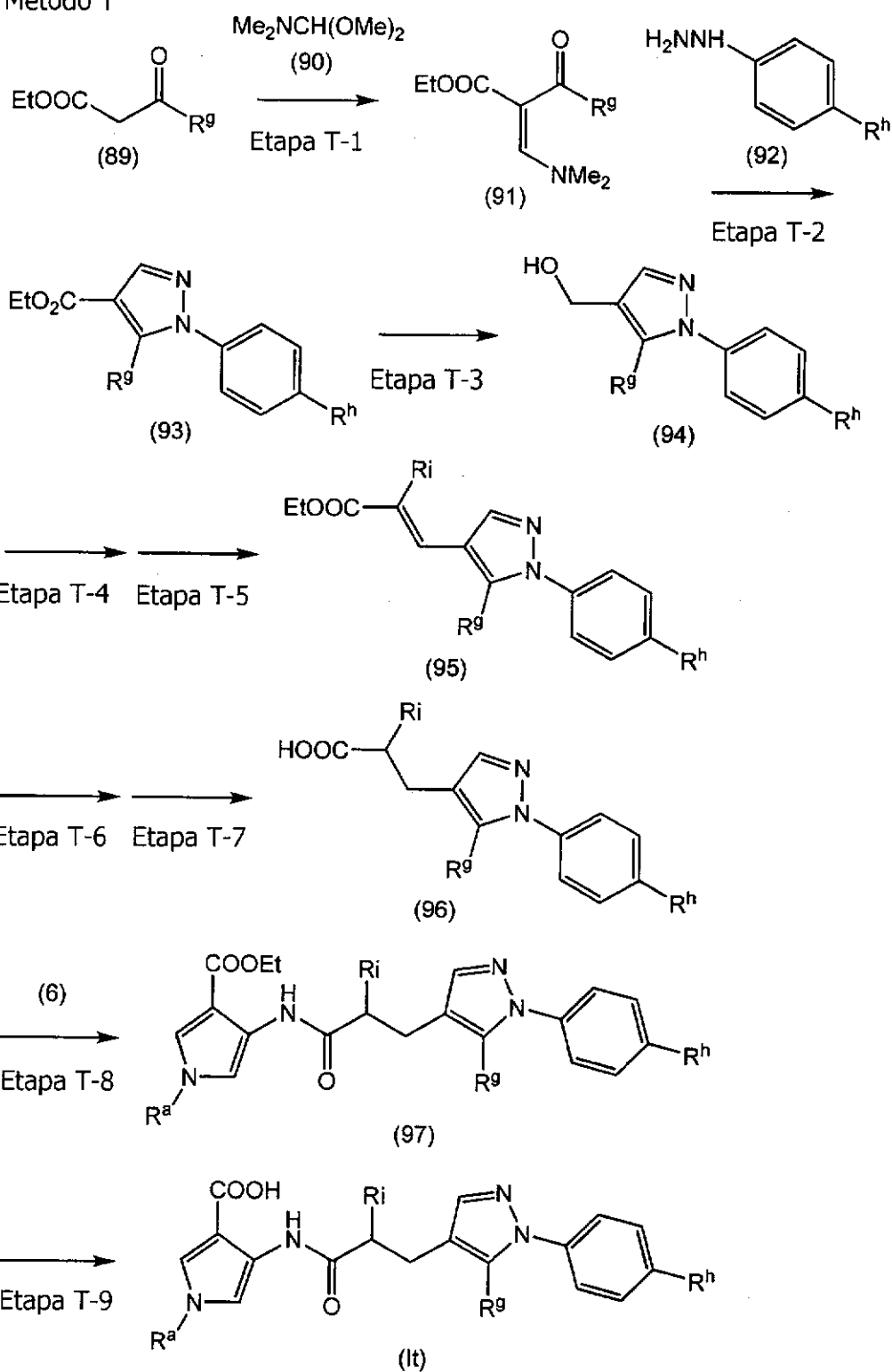
20



25

30

Método T



25

En las fórmulas estructurales de los compuestos en el método A hasta método T descrito anteriormente, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , y B tienen el mismo significado como aquellos en la fórmula (I). Además, B^a representa el grupo obtenido removiendo un grupo hidroxilo de un grupo B el cual tiene tal grupo hidroxilo; y

B^b representa el grupo obtenido removiendo un grupo hidroxilo de un grupo B^2 el cual tiene tal grupo hidroxilo. R^a tiene el mismo significado como aquellos de R^2 o R^3 (en donde grupos incapaces de enlazarse a un átomo de nitrógeno son excluidos); R^b y R^c tienen el mismo significado como aquellos de R^2 o R^3 ; y R^d junto con un grupo metileno unido a este, tienen el mismo significado como aquellos de R^2 o R^3 . R^e representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; R^f representa un grupo que es seleccionado a partir del grupo sustituyente α y puede ser usado en una reacción que forma enlace carbono-carbono en la presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, un grupo vinilo, un grupo ciclopropilo, etc.); y cada uno de R^g y R^h representa independientemente un grupo seleccionado a partir de un grupo sustituyente α . R^i representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor; X^a representa un grupo cloro, un grupo bromo, un grupo yodo, un grupo metansulfonilo, o un grupo p-toluensulfonilo; y X^b representa un grupo bromo, un grupo yodo, o un grupo trifluorometansulfonilo. Al representa un grupo alilo; Bn representa un grupo bencilo; Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo; tBu representa un grupo 2-metil-2-propilo; y PMB representa un grupo p-metoxibencilo.

En las reacciones en cada etapa de los métodos A hasta T como se describe abajo, cuando un compuesto que sirve como un sustrato de reacción tiene un grupo que inhibe la reacción, tal como un grupo amino, un grupo hidroxilo, o un grupo carboxi, la introducción de un grupo protector en tal grupo, y la subsecuente remoción del grupo protector introducido, se puede llevar a cabo, como sea necesario. Tal grupo protector no está particularmente limitado en cuanto a que sea un grupo protector comúnmente usado y pueden ser, por ejemplo, grupos

protectores descritos en T. W. Greene, P. G. Wuts, Protective Grupos in Organic Synthesis. Third Edition, 1999, John Wiley & Sons, Inc. Las reacciones para introducir y remover tales grupos protectores se pueden llevar a cabo de conformidad con
5 métodos bien conocidos, tales como aquellos descritos en la referencia descrita anteriormente.

El(los) solvente(s) usado(s) en las reacciones en cada etapa de los métodos A hasta T como se describe abajo, no están particularmente limitados, en cuanto a que no inhiban la
10 reacción y disuelvan un material de partida en parte, y son por ejemplo, seleccionados a partir del siguiente grupo de solventes. El grupo de solventes que consiste de hidrocarburos alifáticos tales como hexano, pentano, éter de petróleo, o ciclohexano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno,
15 tolueno, o xileno; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno, o diclorobenceno; éteres tales como éter dietílico, diisopropiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o dimetiléter de dietilenglicol; cetonas tales
20 como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona o ciclohexanona; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de propilo o acetato de butilo; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, o isobutironitrilo; ácidos carboxílicos tales como ácido acético o ácido propiónico;
25 alcoholes tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 2-metil-1-propanol, o 2-metil-2-propanol; amidas tales como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, o hexametilfosforotriamida; sulfóxidos tales como
30 dimetilsulfóxido o sulfolano; agua; y mezclas de los mismos.

El(los) ácido(s) usado(s) en las reacciones en cada etapa de los métodos A hasta T como se describe abajo no están particularmente limitados en cuanto a que no inhiban la reacción y se seleccionan a partir de los siguientes grupos de
5 ácidos. El grupo de ácidos que consiste de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, o ácido nítrico; ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético o ácido pentafluoropropiónico; y ácidos
10 sulfónicos orgánicos tales como ácido metansulfónico, ácido trifluorometansulfónico, ácido p-toluensulfónico, o ácido canforsulfónico.

La(s) base(s) usada(s) en las reacciones en cada etapa de los métodos A hasta T como se describe abajo no están
15 particularmente limitadas en cuanto a que no inhiban la reacción y se seleccionan a partir del siguiente grupo de bases. El grupo de bases que consiste de carbonatos de metal alcali tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, o carbonato de cesio; hidrogencarbonatos
20 de metal alcali tales como hidrogencarbonato de litio, hidrogencarbonato de sodio, o hidrogencarbonato de potasio; hidróxidos de metal alcali tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como hidróxido de calcio o
25 hidróxido de bario; hidruros de metal alcali tales como hidruro de litio, hidruro de sodio o hidruro de potasio; amidas de metal alcali tales como amida de litio, amida de sodio, o amida de potasio; alcóxidos de metal alcali tales como metóxido de litio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de
30 sodio, o terc-butóxido de potasio; alquilamidas de litio tales

como diisopropilamida de litio; sililamidas tales como bis(trimetilsilil)amida de litio o bis(trimetilsilil)amida de sodio; alquillitios tales como n-butillitio, sec-butillitio, o terc-butillitio; y amidas orgánicas tales como trietilamina, 5 tributilamina, diisopropiletilamina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, N-etilmorfolina, piridina, picolina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, 4-pirrolidinopiridina, 2,6-di(terc-butyl)-4-metilpiridina, quinolina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno (DBN), 1,4- 10 diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO), o 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU).

En las reacciones en cada etapa de los métodos A hasta T como se describe abajo, la temperatura de reacción difiere dependiendo del(os) solvente(s), el(los) material(es) 15 de partida, el(los) reactivo(s), y similares, y los tiempos de reacción difieren dependiendo del(os) solvente(s), el(los) material(es) de partida, el(los) reactivo(s), la temperatura de reacción, y similares.

En las reacciones en cada etapa de los métodos A 20 hasta T como se describe abajo, el compuesto deseado en cada etapa puede ser aislado de la mezcla de reacción de conformidad con un método bien conocido después de la terminación de la reacción. El compuesto deseado se puede obtener, por ejemplo, (i) removiendo materiales insolubles tales como un catalizador 25 por filtración, como sea necesario, (ii) agregando agua y un solvente inmiscible en agua (por ejemplo, acetato de etilo, etc.), a la mezcla de reacción para extraer el compuesto deseado, (iii) lavar una capa orgánica con agua y secarla sobre un agente de secado tal como sulfato de magnesio anhidro, y 30 (iv) destilar separado el solvente. El compuesto deseado

obtenido anteriormente puede ser purificado, como sea necesario, de conformidad con un método bien conocido tal como recristalización, reprecipitación, o cromatografía en columna en gel de sílice. Además, el compuesto deseado obtenido en cada
5 etapa puede ser usado directamente en la reacción subsecuente sin ser purificado.

(Método A)

El Método A es un método para producir el compuesto (Ia) o (Ib) incluido en el compuesto (I).

10 (Etapa A-I)

La Etapa A-I es una Etapa del siguiente compuesto (1) para reaccionar con el compuesto (2) en la presencia de una base. El compuesto (1) y el compuesto (2) son públicamente conocidos o pueden ser fácilmente producidos a partir de
15 compuestos públicamente conocidos.

La base usada es preferiblemente una amina orgánica, y muy preferiblemente trietilamina. En la etapa A-I, un exceso del compuesto (2) se puede usar en lugar de una base.

El solvente usado es preferiblemente un éter, y más
20 preferiblemente éter dietílico o t-butilmetiléter.

La temperatura de reacción es preferiblemente entre -20°C y 50°C.

El tiempo de reacción es preferiblemente entre 30 minutos y 24 horas.

25 (Etapa A-2)

La Etapa A-2 es una etapa del siguiente compuesto (3) para reaccionar con el compuesto (4). El compuesto (4) es públicamente conocido o puede ser fácilmente producido a partir de un compuesto públicamente conocido.

30 El solvente usado es preferiblemente un éter, y más

preferiblemente tetrahidrofurano.

La temperatura de reacción es preferiblemente entre - 20°C y 100°C.

El tiempo de reacción es preferiblemente entre 30 minutos y 24 horas.

(Etapa A-3)

La Etapa A-3 es una etapa para tratar el compuesto obtenido en la etapa A-2 con una base.

La base usada es preferiblemente un hidruro de metal alcali, y muy preferiblemente hidruro de sodio.

El solvente usado es preferiblemente un éter, y muy preferiblemente tetrahidrofurano.

La temperatura de reacción es preferiblemente entre - 20°C y 100°C.

El tiempo de reacción es preferiblemente entre 30 minutos y 12 horas.

(Etapa A-4)

La Etapa A-4 es una etapa para tratar el compuesto (5) con un ácido.

El ácido usado es preferiblemente ácido clorhídrico.

El solvente usado es preferiblemente un éter, y muy preferiblemente 1,4-dioxano.

La temperatura de reacción es preferiblemente entre - 20°C y 150°C.

El tiempo de reacción es preferiblemente entre 30 minutos y 12 horas.

(Etapa A-5)

La Etapa A-5 es una etapa del siguiente compuesto (6) para reaccionar con el compuesto (7a) en la presencia de un reactivo de condensación y una base. El compuesto (7a) es

públicamente conocido o puede ser fácilmente producido a partir de un compuesto públicamente conocido. De otro modo, el compuesto (7a) puede ser producido por el Método I, el Método J, o el Método K.

5 El reactivo de condensación usado no está limitado en cuanto a que puede ser usado en una reacción de amidación de un grupo carboxi y es preferiblemente un compuesto de tetrametiluronio tal como Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), o
10 Hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), y muy preferiblemente hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio.

La base usada es preferiblemente una amina orgánica,
15 y muy preferiblemente trietilamina.

El solvente usado es preferiblemente una amida, y muy preferiblemente dimetilformamida.

La temperatura de reacción es preferiblemente entre -20°C y 100°C.

20 El tiempo de reacción es preferiblemente entre 5 minutos y 6 horas.

(Etapa A-6)

La Etapa A-6 es una etapa de compuesto hidrolizante (8) en la presencia de una base.

25 La base usada es preferiblemente un hidróxido de metal alcali, y más preferiblemente hidróxido de litio o hidróxido de sodio.

El solvente usado es preferiblemente un éter, un alcohol, o una mezcla de los mismos, más preferiblemente
30 tetrahidrofurano, metanol, o una mezcla de los mismos, y muy

preferiblemente una mezcla de tetrahidrofurano y metanol. La Etapa A-6 se lleva a cabo en la presencia de agua.

La temperatura de reacción es preferiblemente entre -20°C y 100°C.

5 El tiempo de reacción es preferiblemente entre 30 minutos y 12 horas.

(Etapa A-7)

La Etapa A-7 es una etapa para convertir un grupo metoxi en el compuesto (Ia) a un grupo hidroxilo.

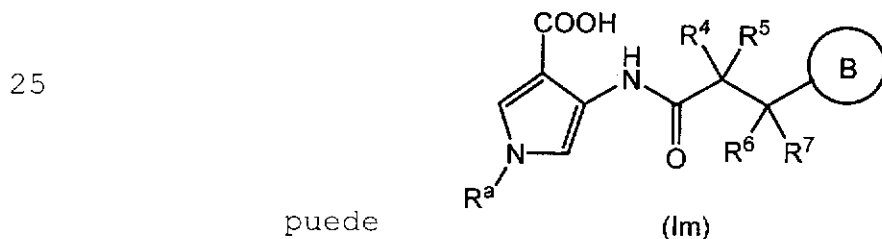
10 El reactivo usado no está limitado en cuanto a que puede convertir un grupo metoxi a un grupo hidroxilo y es preferiblemente un boro halogenado tal como trifluoruro de boro, tricloruro de boro o tribromuro de boro, o yoduro de trimetilsililo, y muy preferiblemente tribromuro de boro.

15 El solvente usado es preferiblemente un hidrocarburo halogenado, y muy preferiblemente cloruro de metileno.

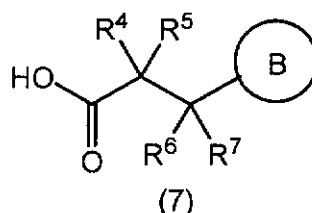
La temperatura de reacción es preferiblemente entre -20°C y 100°C.

20 El tiempo de reacción es preferiblemente entre 30 minutos y 12 horas.

En el Método A, el compuesto (Im) incluido en el compuesto (I), el cual es representado por la siguiente fórmula



puede el compuesto (7) representado por la siguiente fórmula



5 en lugar del compuesto (7a).

(Método B)

El Método B es un método para producir el compuesto (Ib) incluido en el compuesto (I).

(Etapa B-1)

10 La Etapa B-1 es una etapa del siguiente compuesto (5) para reaccionar con el compuesto (9) en la presencia de una base. El compuesto (9) es públicamente conocido o puede ser fácilmente producido a partir de un compuesto públicamente conocido.

15 La Etapa B-1 se puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método aplicado en la etapa A-5.

(Etapa B-2)

La Etapa B-2 es una etapa para tratar el compuesto (10) con un compuesto silano en la presencia de un ácido, a fin
20 de remover el grupo p-metoxibencilo en el compuesto (10).

El compuesto silano usado no está limitado en cuanto a que puede remover un grupo p-metoxibencilo y es preferiblemente un trialquilsilano, y muy preferiblemente trietilsilano.

25 El ácido usado es preferiblemente un ácido orgánico, y muy preferiblemente ácido trifluoroacético.

El solvente usado es preferiblemente un hidrocarburo halogenado, y muy preferiblemente cloruro de metileno.

La temperatura de reacción es preferiblemente entre -
30 20°C y 50°C.

El tiempo de reacción es preferiblemente entre 30 minutos y 12 horas.

(Etapa B-3)

La Etapa B-3 es una etapa de compuesto hidrolizante
5 obtenido en la etapa B-2 en la presencia de una base.

La Etapa B-3 se puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método aplicado en la etapa A-6.

(Método C)

El Método C es un método para producir el compuesto
10 (Ic) o (Id) incluido en el compuesto (I).

(Etapa C-1)

La Etapa C-1 es una etapa del siguiente compuesto
(11) para reaccionar con aminoacetonitrilo en la presencia de
una base. El compuesto (11) es públicamente conocido o puede
15 ser fácilmente producido a partir de un compuesto públicamente
conocido.

La base usada es preferiblemente una amina orgánica,
y muy preferiblemente trietilamina.

El solvente usado es preferiblemente un alcohol, y
20 muy preferiblemente etanol.

La temperatura de reacción es preferiblemente entre
0°C y 150°C.

El tiempo de reacción es preferiblemente entre 30
minutos y 6 horas.

25 (Etapa C-2)

La Etapa C-2 es una etapa para tratar el compuesto
(12) con una base.

La base usada es preferiblemente un alcóxido de metal
álcali, y muy preferiblemente etóxido de sodio.

30 El solvente usado es preferiblemente un alcohol, y

muy preferiblemente etanol.

La temperatura de reacción es preferiblemente entre 0°C y 100°C.

El tiempo de reacción es preferiblemente entre 6 horas y 3 días.

En la etapa C-2, el compuesto (13) puede ser obtenido en la forma de amina libre.

(Etapa C-3)

La Etapa C-3 es una etapa del siguiente compuesto (13) para reaccionar con dicarbonato de di-terc-butilo en la presencia de una base.

La base usada es preferiblemente una amina orgánica, y muy preferiblemente una mezcla de trietilamina y 4-(N,N-dimetilamino)piridina.

El solvente usado es preferiblemente un hidrocarburo halogenado, y muy preferiblemente cloruro de metileno.

La temperatura de reacción es preferiblemente entre -20°C y 50°C.

El tiempo de reacción es preferiblemente entre 30 minutos y 24 horas.

(Etapa C-4)

La Etapa C-4 es una etapa del siguiente compuesto (14) para reaccionar con el compuesto (15) en la presencia de una base. El compuesto (15) es públicamente conocido o puede ser fácilmente producido a partir de un compuesto públicamente conocido.

La base usada es preferiblemente un hidruro de metal alcali, y muy preferiblemente hidruro de sodio.

El solvente usado es preferiblemente un nitrilo o una amida, y más preferiblemente acetonitrilo o dimetilformamida.

La temperatura de reacción es preferiblemente entre -
20°C y 100°C.

El tiempo de reacción es preferiblemente entre 5
minutos y 2 horas.

5 (Etapa C-5)

La Etapa C-5 es una etapa de tratar el compuesto (16)
con un ácido para remover un grupo terc-butoxicarbonilo en el
compuesto (16).

10 El ácido usado es preferiblemente una solución de
solvente orgánico de cloruro de hidrógeno, y muy
preferiblemente una solución de cloruro de hidrógeno-acetato de
etilo.

El solvente usado es preferiblemente un éster, y muy
preferiblemente acetato de etilo.

15 La temperatura de reacción es preferiblemente entre
0°C y 50°C.

El tiempo de reacción es preferiblemente entre 30
minutos y 12 horas.

20 En la etapa C-5, el compuesto (17) puede ser obtenido
en la forma de amina libre.

(Etapa C-6)

La Etapa C-6 es una etapa del siguiente compuesto
(17) para reaccionar con el compuesto (7a) en la presencia de
una base.

25 La Etapa C-6 se puede llevar a cabo de conformidad
con el Método similar al Método aplicado en la etapa A-5.

(Etapa C-7)

30 La Etapa C-7 es una etapa de compuesto hidrolizante
(18) en la presencia de una base. La Etapa C-7 se puede llevar
a cabo de conformidad con el Método similar al método aplicado

preferiblemente tolueno.

La temperatura de reacción es preferiblemente entre 0°C y 150°C.

El tiempo de reacción es preferiblemente entre 30 minutos y 12 horas.

(Etapa D-2)

La Etapa D-2 es una etapa del siguiente compuesto (20) para reaccionar con el compuesto (21). El compuesto (21) puede ser producido permitiendo que acetato de vinilo reaccione con bromo.

El solvente usado es preferiblemente un hidrocarburo aromático, y muy preferiblemente tolueno.

La temperatura de reacción es preferiblemente entre 0°C y 150°C.

El tiempo de reacción es preferiblemente entre 30 minutos y 12 horas.

(Etapa D-3)

La Etapa D-3 es una etapa para tratar el compuesto (22) con ácido nítrico en la presencia de anhídrido acético.

El solvente usado es preferiblemente anhídrido acético.

La temperatura de reacción es preferiblemente entre -20°C y 50°C.

El tiempo de reacción es preferiblemente entre 30 minutos y 6 horas.

(Etapa D-4)

La Etapa D-4 es una etapa para reducir el compuesto (23) en la presencia de un catalizador de paladio bajo una atmósfera de hidrógeno.

El catalizador de paladio usado no está limitado en

cuanto a que puede ser usado en una reacción de reducción bajo una atmósfera de hidrógeno y es preferiblemente un compuesto de paladio tal como paladio en carbono, paladio negro, hidróxido de paladio, hidróxido de paladio-carbono o sulfato de bario y
5 paladio, o un compuesto de platino tal como óxido de platino o platino negro, y más preferiblemente paladio en carbono o hidróxido de paladio-carbono.

El solvente usado es preferiblemente un alcohol, y muy preferiblemente etanol.

10 La temperatura de reacción es preferiblemente entre 0°C y 100°C.

El tiempo de reacción es preferiblemente entre 30 minutos y 12 horas.

(Etapa D-5)

15 La Etapa D-5 es una etapa del siguiente compuesto (24) para reaccionar con el compuesto (7a) en la presencia de una base.

La Etapa D-5 se puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método aplicado en la etapa A-5.

20 (Etapa D-6)

La Etapa D-6 es una etapa para hidrolizar el compuesto (25) en la presencia de una base. La Etapa D-6 se puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método aplicado en la etapa A-6.

25 (Etapa D-7)

La Etapa D-7 es una etapa para convertir un grupo metoxi en el compuesto (Ie) a un grupo hidroxilo.

La Etapa D-7 se puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método aplicado en la etapa A-7.

30 La producción del compuesto (If) a partir del

86

compuesto (24) en el Método D también se puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método B usando el compuesto (9).

(Método E)

5 El Método E es un método para producir el compuesto (Ig) o (Ih) incluido en el compuesto (I).

(Etapa E-1)

La Etapa E-1 es una etapa del siguiente compuesto (26) para reaccionar con el compuesto (27) en la presencia de
10 un compuesto de aluminio. El compuesto (26) y el compuesto (27) son públicamente conocidos o pueden ser fácilmente producidos a partir de compuestos públicamente conocidos.

El compuesto de aluminio usado no está limitado en cuanto a que puede ser usado en una reacción Friedel-Crafts y
15 es preferiblemente un aluminio halogenado tal como cloruro de aluminio o bromuro de aluminio, y muy preferiblemente cloruro de aluminio.

El solvente usado es preferiblemente un hidrocarburo halogenado, y muy preferiblemente 1,2-dicloroetano.

20 La temperatura de reacción es preferiblemente entre -20°C y 150°C.

El tiempo de reacción es preferiblemente entre 30 minutos y 12 horas.

(Etapa E-2)

25 La Etapa E-2 es una etapa para reducir el compuesto (28) con un compuesto silano en la presencia de un ácido.

El compuesto silano usado no está limitado en cuanto a que pueda reducir un grupo carbonilo y es preferiblemente un trialkilsilano, y muy preferiblemente trietilsilano.

30 El ácido usado es preferiblemente un ácido orgánico,

y muy preferiblemente ácido trifluoroacético.

El solvente usado es preferiblemente ácido trifluoroacético.

La temperatura de reacción es preferiblemente entre -
5 20°C y 50°C.

El tiempo de reacción es preferiblemente entre 30 minutos y 24 horas.

(Etapa E-3)

La Etapa E-3 es una etapa del siguiente compuesto
10 (29) para reaccionar con el compuesto (30) en la presencia de una base. El compuesto (30) puede ser producido permitiendo a N-(terc-butoxicarbonil)hidroxilamina reaccionar con cloruro de 2,4,6-trimetilbencensulfonilo y remover el grupo terc-butoxicarbonilo.

15 La base usada es preferiblemente un hidruro de metal alcali, y muy preferiblemente hidruro de sodio.

El solvente usado es preferiblemente una amida, y muy preferiblemente dimetilformamida.

La temperatura de reacción es preferiblemente entre -
20 20°C y 50°C.

El tiempo de reacción es preferiblemente entre 30 minutos y 12 horas.

(Etapa E-4)

La Etapa E-4 es una etapa de compuesto hidrolizante
25 (31) en la presencia de una base. La base usada es preferiblemente un hidróxido de metal alcali, y muy preferiblemente hidróxido de sodio.

El solvente usado es preferiblemente un alcohol, y muy preferiblemente metanol. La Etapa E-4 se lleva a cabo en la
30 presencia de agua.

La temperatura de reacción es preferiblemente entre 0°C y 100°C.

El tiempo de reacción es preferiblemente entre 30 minutos y 24 horas.

5 (Etapa E-5)

La Etapa E-5 es una etapa del siguiente compuesto (32) para reaccionar con el compuesto (9) en la presencia de una base.

La Etapa E-5 se puede llevar a cabo de conformidad
10 con el Método similar al Método aplicado en la etapa A-5.

(Etapa E-6)

La Etapa E-6 es una etapa para tratar el compuesto (Ig) con un compuesto silano en la presencia de un ácido para remover el grupo p-metoxibencilo en el compuesto (Ig).

15 La Etapa E-6 se puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método aplicado en la etapa B-2.

(Método F)

El Método F es un método para producir el compuesto (Ii) o el compuesto (Ij) incluido en el compuesto (I).

20 (Etapa F-1)

La Etapa F-1 es una etapa del siguiente compuesto (33) para reaccionar con el compuesto (15) en la presencia de una base. El compuesto (33) es públicamente conocido o puede ser fácilmente producido a partir de un compuesto públicamente
25 conocido.

La Etapa F-1 se puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método aplicado en la etapa C-4.

(Etapa F-2)

La Etapa F-2 es una etapa del siguiente compuesto
30 (34) para reaccionar con el compuesto (7a) en la presencia de

una base.

La Etapa F-2 se puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método aplicado en la etapa A-5.

(Etapa F-3)

5 La Etapa F-3 es una etapa de compuesto hidrolizante (35) en la presencia de una base. La Etapa F-3 se puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método aplicado en la etapa A-6.

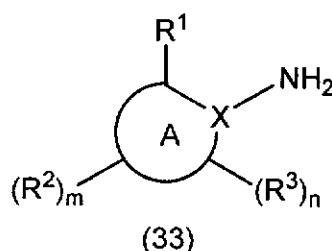
(Etapa F-4)

10 La Etapa F-4 es una etapa para convertir un grupo metoxi en el compuesto (Ii) a un grupo hidroxilo.

La Etapa F-4 se puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método aplicado en la etapa A-7.

15 La producción del compuesto (Ij) a partir del compuesto (34) en el Método F también se puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método B usando el compuesto (9).

20 De conformidad con el Método similar al Método F, el compuesto (I) puede ser producido usando el compuesto (33) representado por la siguiente fórmula



25 y el compuesto (7) en lugar del compuesto (33a) y el compuesto (7a), respectivamente.

(Método G)

El Método G es un método para producir el compuesto (Ij) incluido en el compuesto (I).

30 (Etapa G-I)

La Etapa G-I es una etapa del siguiente compuesto (33) para reaccionar con el compuesto (36) en la presencia de una base. El compuesto (36) es conocido o puede ser fácilmente producido a partir de un compuesto conocido.

5 La Etapa G-I se puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método aplicado en la etapa C-4.

(Etapa G-2)

La Etapa G-2 es una etapa del siguiente compuesto (37) para reaccionar con el compuesto (7a) en la presencia de
10 una base.

La Etapa G-2 se puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método aplicado en la etapa A-5.

(Etapa G-3)

La Etapa G-3 es una etapa para remover un grupo
15 bencilo en el compuesto (38) en la presencia de un catalizador de paladio bajo una atmósfera de hidrógeno.

El catalizador de paladio usado no está limitado en cuanto a que puede ser usado en una reacción para remover un grupo bencilo bajo una atmósfera de hidrógeno y es
20 preferiblemente un compuesto de paladio tal como paladio en carbono, paladio negro, hidróxido de paladio o sulfato de bario y paladio, o un compuesto de platino tal como óxido de platino o platino negro, y muy preferiblemente hidróxido de paladio.

El solvente usado es preferiblemente ácido acético.

25 La temperatura de reacción es preferiblemente entre 0°C y 100°C.

El tiempo de reacción es preferiblemente entre 30 minutos y 12 horas.

(Etapa G-4)

30 La Etapa G-4 es una etapa del siguiente compuesto

(39) para reaccionar con el compuesto (15) en la presencia de una base.

La Etapa G-4 se puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método aplicado en la etapa C-4.

5 (Etapa G-5)

La Etapa G-5 es una etapa de compuesto hidrolizante (35) en la presencia de una base. La Etapa G-5 se puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método aplicado en la etapa A-6.

10 (Etapa G-6)

La Etapa G-6 es una etapa para convertir un grupo metoxi en el compuesto obtenido en la etapa G-5 a un grupo hidroxilo.

La Etapa G-6 se puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método aplicado en la etapa A-7.

En la etapa G-5 y la Etapa G-6, puede haber un caso en el que el compuesto (Ij) se obtiene haciendo reaccionar el compuesto (35) de conformidad con el Método similar al Método aplicado en la etapa A-7.

20 (Método H)

El Método H es un método para producir el compuesto (Ik) incluido en el compuesto (I).

(Etapa H-1)

La Etapa H-1 es una etapa para esterificar el compuesto (40) en la presencia de un ácido. El compuesto (40) es públicamente conocido o puede ser fácilmente producido a partir de un compuesto públicamente conocido.

El ácido usado no está limitado en cuanto a que puede ser usado en una reacción para esterificar un grupo carboxi y es preferiblemente un ácido inorgánico, y muy preferiblemente

ácido sulfúrico.

El solvente usado es preferiblemente metanol.

La temperatura de reacción es preferiblemente entre 0°C y 150°C.

5 El tiempo de reacción es preferiblemente entre 30 minutos y 12 horas.

(Etapa H-2)

La Etapa H-2 es una etapa del siguiente compuesto (41) para reaccionar con el compuesto (15) en la presencia de
10 una base.

La Etapa H-2 se puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método aplicado en la etapa C-4.

(Etapa H-3)

La Etapa H-3 es una etapa para reducir el compuesto (42) en la presencia de un catalizador de paladio bajo una
15 atmósfera de hidrógeno.

La Etapa H-3 se puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método aplicado en la etapa D-4.

En la etapa H-3, el compuesto (43) puede ser obtenido
20 en la forma de amina libre. (Etapa H-4)

La Etapa H-4 es una etapa del siguiente compuesto (43) para reaccionar con el compuesto (7a) en la presencia de una base.

La Etapa H-4 se puede llevar a cabo de conformidad
25 con el Método similar al Método aplicado en la etapa A-5.

(Etapa H-5)

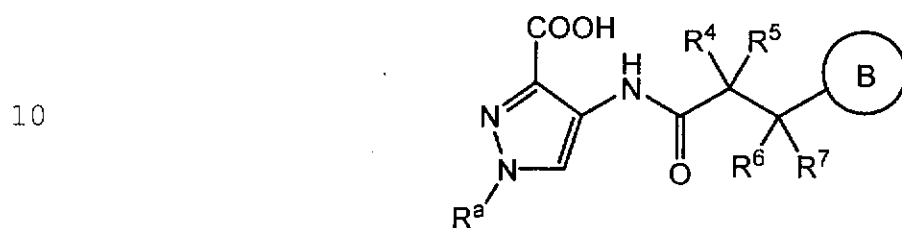
La Etapa H-5 es una etapa para convertir el grupo metoxycarbonilo y el grupo metoxi en el compuesto (44) a un grupo carboxi y un grupo hidroxilo, respectivamente.

30 La Etapa H-5 se puede llevar a cabo de conformidad

con el Método similar al Método aplicado en la etapa A-7.

La producción del compuesto (Ik) a partir del compuesto (43) en el Método H también se puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método B usando el
5 compuesto (9).

En el Método H, el compuesto (Io) incluido en el compuesto (I), el cual es representado por la siguiente fórmula



puede se (Io) puesto (7) en lugar del compuesto (7a).

(Método I)

15 El Método I es un método para producir el compuesto (7b) incluido en el compuesto (7). (Etapa I-1)

La Etapa I-1 es una etapa de tratar el compuesto (45) con un agente halogenante y después permitir al compuesto de haluro de ácido obtenido reaccionar con el compuesto (46) en la
20 presencia de una base. El compuesto (45) y el compuesto (46) son públicamente conocidos o pueden ser fácilmente producidos a partir de compuestos públicamente conocidos.

El agente de halogenación usado no está limitado en cuanto a que puede convertir un ácido carboxílico a un haluro de ácido y es preferiblemente cloruro de oxalilo, o un haluro de tionilo tal como cloruro de tionilo o bromuro de tionilo, y es muy preferiblemente cloruro de oxalilo. Cuando el cloruro de oxalilo es usado como el agente de halogenación, se usa
25 preferiblemente una cantidad catalítica de dimetilformamida.

30 La base usada es preferiblemente una amina orgánica,

OA

y muy preferiblemente trietilamina.

El solvente usado es preferiblemente un hidrocarburo halogenado, y muy preferiblemente cloruro de metileno.

La temperatura de reacción es preferiblemente entre -
5 20°C y 100°C.

El tiempo de reacción es preferiblemente entre 30 minutos y 12 horas.

(Etapa I-2)

La Etapa I-2 es una etapa para tratar el compuesto
10 (47) con Reactivo Burgess en la presencia de una base. El Reactivo Burgess indica N-(trimetilamoniosulfonil)carbamato de metilo (J. Am. Chem. Soc., 1968, Vol. 90, pp. 4744-4745).

La base usada es preferiblemente una amina orgánica, y muy preferiblemente trietilamina.

15 El solvente usado es preferiblemente un nitrilo, y muy preferiblemente acetonitrilo.

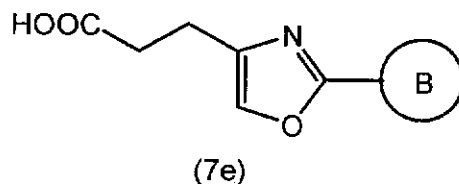
La temperatura de reacción es preferiblemente entre 0°C y 150°C.

El tiempo de reacción es preferiblemente entre 30
20 minutos y 24 horas.

(Etapa 1-3)

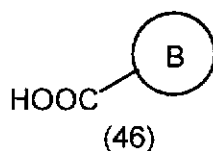
La Etapa 1-3 es una etapa de compuesto hidrolizante
(48) en la presencia de una base. La Etapa 1-3 se puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método aplicado
25 en la etapa A-6.

En el Método I, el compuesto (7e) incluido en el compuesto (7), el cual es representado por la siguiente fórmula



95

puede ser producido usando el compuesto (46) representado por la siguiente fórmula



5

en lugar del compuesto (46a).

(Método J)

El Método J es un método para producir el compuesto (7c) incluido en el compuesto (7).

10

(Etapa J-1)

La Etapa J-1 es una etapa para tratar el compuesto (47) con Reactivo Lawesson en la presencia de una base. El Reactivo Lawesson indica 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditiazol-2,4-difosfetan-2,4-disulfuro.

15

La base usada es preferiblemente una amina orgánica, y muy preferiblemente piridina.

El solvente usado es preferiblemente un hidrocarburo aromático, y muy preferiblemente tolueno.

20

La temperatura de reacción es preferiblemente entre 0°C y 150°C.

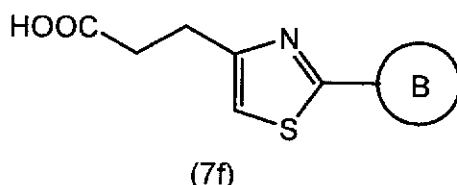
El tiempo de reacción es preferiblemente entre 30 minutos y 24 horas.

(Etapa J-2)

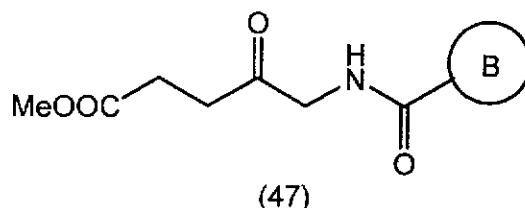
La Etapa J-2 es una etapa de compuesto hidrolizante (49) en la presencia de una base. La Etapa J-2 se puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método aplicado en la etapa A-6.

30

En el Método J, el compuesto (7f) incluido en el compuesto (7), el cual es representado por la siguiente fórmula



5 puede ser producido usando el compuesto (47) representado por la siguiente fórmula



10

en lugar del compuesto (47a).

(Método K)

El Método K es un método para producir el compuesto (7d) incluido en el compuesto (7).

15 (Etapa K-1)

La Etapa K-1 es una etapa del siguiente compuesto (50) para reaccionar con el compuesto (51) en la presencia de un reactivo de paladio y una base. El compuesto (50) y el compuesto (51) son públicamente conocidos o pueden ser
20 fácilmente producidos a partir de compuestos públicamente conocidos.

El reactivo de paladio usado no está limitado en cuanto a que puede ser usado en una reacción que forma enlace carbono-carbono y puede ser por ejemplo, un catalizador de
25 paladio descrito en J. Tsuji, Palladium Reagents and Catalysis: New Perspectives for the 21st Century, 2004, John Wiley & Sons, Inc., etc. El catalizador de paladio usado es preferiblemente tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), cloruro de paladio(II), acetato de paladio(II) o
30 diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), y muy preferiblemente

tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0).

La base usada es preferiblemente un carbonato de metal álcali, y muy preferiblemente carbonato de sodio.

El solvente usado es preferiblemente una amida, agua o una mezcla de los mismos, y muy preferiblemente una mezcla de dimetilformamida y agua.

La temperatura de reacción es preferiblemente entre 20°C y 100°C.

El tiempo de reacción es preferiblemente entre 30 minutos y 24 horas.

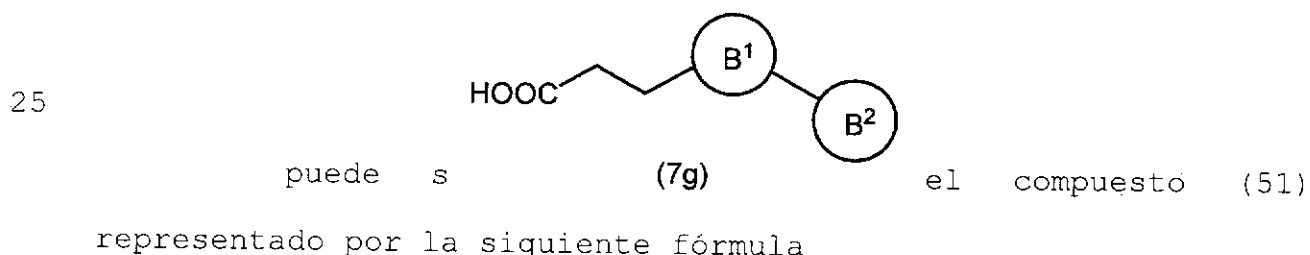
Cuando B¹ en el compuesto (50) es un grupo tiazolilo, el compuesto (50) puede ser tratado con N-halogenosuccinimida (preferiblemente N-clorosuccinimida) de manera que un grupo halógeno (preferiblemente un grupo cloro) puede ser introducido en la posición-4 del grupo tiazolilo.

(Etapa K-2)

La Etapa K-2 es una etapa de compuesto hidrolizante (52) en la presencia de una base.

La Etapa K-2 se puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método aplicado en la etapa A-6.

En el Método K, el compuesto (7 g) incluido en el compuesto (7), el cual es representado por la siguiente fórmula



en lugar del compuesto (51a).

(Método L)

El Método L es un método para producir el compuesto (55) el cual es usado en la etapa M-1.

5 (Etapa L-1)

La Etapa L-1 es una etapa del siguiente compuesto (53) para reaccionar con dietil oxalato en la presencia de una base. El compuesto (53) es públicamente conocido o puede ser fácilmente producido a partir de un compuesto públicamente
10 conocido.

La base usada es preferiblemente un alcóxido de metal alcali, y muy preferiblemente etóxido de sodio.

El solvente usado es preferiblemente un alcohol, y muy preferiblemente etanol.

15 La temperatura de reacción es preferiblemente entre 0°C y 150°C.

El tiempo de reacción es preferiblemente entre 2 y 24 horas.

(Etapa L-2)

20 La Etapa L-2 es una etapa para permitir al compuesto obtenido en la etapa 1-2 reaccionar con hidroxilamina.

El solvente usado es preferiblemente un alcohol, y muy preferiblemente etanol.

La temperatura de reacción es preferiblemente entre
25 0°C y 150°C.

El tiempo de reacción es preferiblemente entre 30 minutos y 12 horas.

(Etapa L-3)

La Etapa L-3 es una etapa para reducir el compuesto
30 (54).

El reactivo de reducción usado no está limitado en cuanto a que puede ser usado en una reacción para reducir un grupo éster a un grupo hidroximetilo y es preferiblemente un compuesto de hidruro de aluminio, y más preferiblemente hidruro de aluminio y litio.

El solvente usado es preferiblemente un éter, y muy preferiblemente tetrahidrofurano.

La temperatura de reacción es preferiblemente entre -20°C y 60°C.

El tiempo de reacción es preferiblemente entre 10 minutos y 24 horas.

(Etapa L-4)

La Etapa L-4 es una etapa para oxidar el compuesto obtenido en la etapa L-3.

El reactivo de oxidación usado no está limitado en cuanto a que puede ser usado en una reacción para oxidar un grupo hidroximetilo a un grupo formilo y es preferiblemente óxido de manganeso.

El solvente usado es preferiblemente un hidrocarburo halogenado, y muy preferiblemente cloruro de metileno.

La temperatura de reacción es preferiblemente entre 0°C y 50°C.

El tiempo de reacción es preferiblemente entre 30 minutos y 24 horas.

(Método M)

El Método M es un método para producir el compuesto (Ip) incluido en el compuesto (I).

(Etapa M-1)

La Etapa M-1 es una etapa del siguiente compuesto (56) para reaccionar con el compuesto (57) en la presencia de

zinc y 1,2-dibromoetano. El compuesto (56) puede ser producido por el Método L, por ejemplo. El compuesto (57) es públicamente conocido o puede ser fácilmente producido a partir de un compuesto públicamente conocido.

5 El solvente usado es preferiblemente un éter, y muy preferiblemente tetrahidrofurano.

La temperatura de reacción es preferiblemente entre 0°C y 100°C.

El tiempo de reacción es preferiblemente entre 30
10 minutos y 12 horas.

(Etapa M-2)

La Etapa M-2 es una etapa del siguiente compuesto (58) para reaccionar sucesivamente con disulfuro de carbono y después con yoduro de metilo en la presencia de una base.

15 La base usada es preferiblemente una amina orgánica, y muy preferiblemente DBU. El solvente usado es preferiblemente una amida, y muy preferiblemente dimetilformamida.

La temperatura de reacción es preferiblemente entre 0°C y 150°C.

20 El tiempo de reacción es preferiblemente entre 10 minutos y 12 horas.

(Etapa M-3)

La Etapa M-3 es una etapa para reducir el compuesto obtenido en la etapa M-2 con un reactivo de estaño en la
25 presencia de un radical iniciador.

El reactivo de estaño y radical iniciador usado no están limitados en cuanto a que pueden ser usados en la reacción de reducción deseada. Una combinación preferida de tal reactivo de estaño y radical iniciador es una combinación de
30 hidruro de butilestaño y 2,2'-azobisisobutironitrilo.

El solvente usado es preferiblemente un hidrocarburo aromático, y muy preferiblemente benceno.

La temperatura de reacción es preferiblemente entre 0°C y 150°C.

5 El tiempo de reacción es preferiblemente entre 30 minutos y 12 horas.

(Etapa M-4)

La Etapa M-4 es una etapa de compuesto hidrolizante (59) en la presencia de una base. La Etapa M-4 se puede llevar
10 a cabo de conformidad con el Método similar al Método aplicado en la etapa A-6.

(Etapa M-5)

La Etapa M-5 es una etapa del siguiente compuesto (60) para reaccionar con el compuesto (61) en la presencia de
15 un reactivo de condensación y una base. El compuesto (61) puede ser producido por un Método similar a aquel en la etapa A-4.

La Etapa M-5 se puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método aplicado en la etapa A-5.

(Etapa M-6)

20 La Etapa M-6 es una etapa para remover dos bencilo grupos en el compuesto (62) en la presencia de un catalizador de paladio bajo una atmósfera de hidrógeno.

La Etapa M-6 se puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método aplicado en la etapa G-3.

25 (Método N)

El Método N es un método para producir el compuesto (67) el cual puede ser usado en la etapa P-1, la Etapa Q-1, la Etapa R-1, u otras etapas.

(Etapa N-1)

30 La Etapa N-1 es una etapa del siguiente compuesto

(63) para reaccionar con hidroxilamina. El compuesto (63) es públicamente conocido o puede ser fácilmente producido a partir de un compuesto públicamente conocido.

El solvente usado es preferiblemente un alcohol, agua o una mezcla de los mismos, y muy preferiblemente una mezcla de etanol y agua.

La temperatura de reacción es preferiblemente entre 0°C y 100°C.

El tiempo de reacción es preferiblemente entre 30 minutos y 12 horas.

(Etapa N-2)

La Etapa N-2 es una etapa para tratar el compuesto obtenido en la etapa N-1 con N-clorosuccinimida.

El solvente usado es preferiblemente una amida, y muy preferiblemente dimetilformamida.

La temperatura de reacción es preferiblemente entre 0°C y 100°C.

El tiempo de reacción es preferiblemente entre 30 minutos y 12 horas.

(Etapa N-3)

La Etapa N-3 es una etapa del siguiente compuesto (64) para reaccionar con el compuesto (65) en la presencia de una base. El compuesto (65) es públicamente conocido o puede ser fácilmente producido a partir de un compuesto públicamente conocido.

La base usada es preferiblemente una amina orgánica, y muy preferiblemente trietilamina.

El solvente usado es preferiblemente un hidrocarburo halogenado, y muy preferiblemente cloruro de metileno.

La temperatura de reacción es preferiblemente entre

0°C y 100°C.

El tiempo de reacción es preferiblemente entre 30 minutos y 12 horas.

(Etapa N-4)

5 La Etapa N-4 es una etapa para tratar el compuesto (66) con tetrabromuro de carbono en la presencia de trifenilfosfina.

El solvente usado es preferiblemente un hidrocarburo halogenado, y muy preferiblemente cloruro de metileno.

10 La temperatura de reacción es preferiblemente entre 0°C y 100°C.

El tiempo de reacción es preferiblemente entre 30 minutos y 24 horas.

(Método O)

15 El Método O es un método para producir el compuesto (70) el cual puede ser usado en la etapa P-1, la Etapa Q-1, la Etapa R-1, u otras etapas.

(Etapa O-1)

20 La Etapa O-1 es una etapa del siguiente compuesto (68) para reaccionar con dietil oxalato en la presencia de una base. El compuesto (68) es públicamente conocido o puede ser fácilmente producido a partir de un compuesto públicamente conocido.

25 La Etapa O-1 se puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método aplicado en la etapa L-1.

(Etapa O-2)

La Etapa O-2 es una etapa para permitir al compuesto obtenido en la etapa O-1 reaccionar con hidroxilamina.

30 La Etapa O-2 se puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método aplicado en la etapa L-2.

(Etapa O-3)

La Etapa O-3 es una etapa para reducir el compuesto (69).

La Etapa O-3 se puede llevar a cabo de conformidad
5 con el Método similar al Método aplicado en la etapa L-3.

(Etapa O-4)

La Etapa O-4 es una etapa para tratar el compuesto obtenido en la etapa O-3 con tetrabromuro de carbono en la presencia de trifenilfosfina.

10 La Etapa O-4 se puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método aplicado en la etapa N-4.

(Método P)

El Método P es un método para producir el compuesto (Ip) incluido en el compuesto (I).

15 (Etapa P-1)

La Etapa P-1 es una etapa del siguiente compuesto (71) para reaccionar con el compuesto (72) en la presencia de cobre. El compuesto (71) puede ser producido por el Método N o el Método O, por ejemplo. El compuesto (72) es públicamente
20 conocido o puede ser fácilmente producido a partir de un compuesto públicamente conocido.

El solvente usado es preferiblemente un sulfóxido, y muy preferiblemente dimetil sulfóxido.

La temperatura de reacción es preferiblemente entre
25 0°C y 100°C.

El tiempo de reacción es preferiblemente entre 15 minutos y 12 horas.

(Etapa P-2)

La Etapa P-2 es una etapa para hidrolizar el
30 compuesto (73) en la presencia de una base. La Etapa P-2 se

puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método aplicado en la etapa A-6.

(Etapa P-3)

La Etapa P-3 es una etapa del siguiente compuesto
5 (74) para reaccionar con el compuesto (75) en la presencia de un reactivo de condensación y una base. El compuesto (75) puede ser producido por un Método similar a aquel en la etapa A-4.

La Etapa P-3 se puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método aplicado en la etapa A-5.

10 (Etapa P-4)

La Etapa P-4 es una etapa para remover el grupo alilo en el compuesto (76).

El reactivo usado no está limitado en cuanto a que puede ser usado en una reacción para remover un grupo alilo y
15 es preferiblemente una combinación de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y morfolina.

El solvente usado es preferiblemente un nitrilo, y muy preferiblemente acetonitrilo.

La temperatura de reacción es preferiblemente entre
20 0°C y 100°C.

El tiempo de reacción es preferiblemente entre 30 minutos y 24 horas.

(Etapa P-5)

La Etapa P-5 es una etapa para convertir el grupo
25 metoxi en el compuesto obtenido en la etapa P-4 a un grupo hidroxil.

La Etapa P-5 se puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método aplicado en la etapa A-7.

(Método Q)

30 El Método Q es un método para producir el compuesto

(Iq) incluido en el compuesto (I).

(Etapa Q-1)

La Etapa Q-1 es una etapa del siguiente compuesto (71) para reaccionar con el compuesto (77) en la presencia de una base. El compuesto (71) puede ser producido por el Método N o el Método O, por ejemplo. El compuesto (77) es públicamente conocido o puede ser fácilmente producido a partir de un compuesto públicamente conocido.

La base usada es preferiblemente un alcóxido de metal alcali, y muy preferiblemente terc-butóxido de potasio.

El solvente usado es preferiblemente un éter, y muy preferiblemente tetrahidrofurano.

La temperatura de reacción es preferiblemente entre -20°C y 100°C.

El tiempo de reacción es preferiblemente entre 30 minutos y 12 horas.

(Etapa Q-2)

La Etapa Q-2 es una etapa de compuesto hidrolizante (78) en la presencia de una base y después se lleva a cabo una reacción de carboxilación.

La base usada en la hidrólisis es preferiblemente un hidróxido de metal alcali, y muy preferiblemente hidróxido de sodio.

El solvente usado es preferiblemente una mezcla de un alcohol y agua, y muy preferiblemente una mezcla de etanol y agua.

La temperatura de reacción es preferiblemente entre 0°C y 100°C.

El tiempo de reacción es preferiblemente entre 30 minutos y 12 horas.

Después que la solución de reacción obtenida por la hidrólisis es acidificada por adición de un ácido tal como ácido acético, la reacción de carboxilación se lleva a cabo por calentamiento en un solvente. El solvente usado es
5 preferiblemente una mezcla de dioxano y xileno. La temperatura de reacción es preferiblemente entre 50°C y 150°C. El tiempo de reacción es preferiblemente entre 1 y 48 horas.

(Etapa Q-3)

La Etapa Q-3 es una etapa del siguiente compuesto
10 (79) para reaccionar con el compuesto (75) en la presencia de un reactivo de condensación y una base. El compuesto (75) puede ser producido por un Método similar a aquel en la etapa A-4.

La Etapa Q-3 se puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método aplicado en la etapa A-5.

15 (Etapa Q-4)

La Etapa Q-4 es una etapa para remover el grupo alilo en el compuesto (80).

La Etapa Q-4 se puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método aplicado en la etapa P-4.

20 (Etapa Q-5)

La Etapa Q-5 es una etapa para convertir el grupo metoxi en el compuesto obtenido en la etapa Q-4 a un grupo hidroxilo.

La Etapa Q-5 se puede llevar a cabo de conformidad
25 con el Método similar al Método aplicado en la etapa A-7.

(Método R)

El Método R es un método para producir el compuesto (Ir) incluido en el compuesto (I).

(Etapa R-1)

30 La Etapa R-1 es una etapa del siguiente compuesto

(71) para reaccionar con el compuesto (81) en la presencia de una base. El compuesto (71) puede ser producido por el Método N o el Método O, por ejemplo. El compuesto (81) es públicamente conocido o puede ser fácilmente producido a partir de un
5 compuesto públicamente conocido.

La base usada es preferiblemente un carbonato de metal alcali, y muy preferiblemente carbonato de potasio.

El solvente usado es preferiblemente un nitrilo, y muy preferiblemente acetonitrilo.

10 La temperatura de reacción es preferiblemente entre 0°C y 100°C.

El tiempo de reacción es preferiblemente entre 1 y 48 horas.

(Etapa R-2)

15 La Etapa R-2 es una etapa de compuesto hidrolizante (82) en la presencia de una base y después se lleva a cabo una reacción de carboxilación.

La base usada en la hidrólisis es preferiblemente un hidróxido de metal alcali, y muy preferiblemente hidróxido de
20 sodio.

El solvente usado es preferiblemente una mezcla de un alcohol y agua, y muy preferiblemente una mezcla de etanol y agua.

La temperatura de reacción es preferiblemente entre
25 0°C y 100°C.

El tiempo de reacción es preferiblemente entre 30 minutos y 48 horas.

Después que la solución de reacción obtenida por la hidrólisis es acidificada por adición de un ácido tal como
30 ácido acético, la reacción de carboxilación se lleva a cabo por

calentamiento en un solvente. El solvente usado es preferiblemente el mismo solvente como el usado en la hidrólisis. La temperatura de reacción es preferiblemente entre 50°C y 150°C. El tiempo de reacción es preferiblemente entre 1 y 24 horas.

(Etapa R-3)

La Etapa R-3 es una etapa del siguiente compuesto (7d) para reaccionar con el compuesto (61) en la presencia de un reactivo de condensación y una base. El compuesto (61) puede ser preparado por el Método similar a aquel en la etapa A-4.

La Etapa R-3 se puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método aplicado en la etapa A-5.

(Etapa R-4)

La Etapa R-4 es la etapa para remover el grupo bencilo en el compuesto (83) en la presencia de un catalizador de paladio bajo una atmósfera de hidrógeno.

La Etapa R-4 se puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método aplicado en la etapa G-3.

(Etapa R-5)

La Etapa R-5 es una etapa para convertir el grupo metoxi en el compuesto obtenido en la etapa R-4 a un grupo hidroxil.

La Etapa R-5 se puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método aplicado en la etapa A-7.

(Método S)

El Método S es un método para producir el compuesto (Is) incluido en el compuesto (I).

(Etapa S-1)

La Etapa S-1 es una etapa para tratar el compuesto (84) con un agente de bromación. El compuesto (84) puede ser

producido, por ejemplo, por la Etapa M-3, la Etapa P-1, la Etapa Q-2, la Etapa R-2, o un Método similar a los métodos en estas etapas.

El agente de bromación usado no está limitado en cuanto a que puede ser usado en una reacción de bromación en la posición-4 de un anillo isoxazol y es preferiblemente N-bromosuccinimida.

El solvente usado es preferiblemente una amida, y muy preferiblemente dimetilformamida.

La temperatura de reacción es preferiblemente entre 0°C y 100°C.

El tiempo de reacción es preferiblemente entre 30 minutos y 48 horas.

(Etapa S-2)

La Etapa S-2 es una etapa del siguiente compuesto (85) para reaccionar con un compuesto representado por la fórmula $R^fB(OR^j)_2$ [en donde cada R^j representa independientemente un grupo alquilo C_1-C_6 , o dos R^j tomados en conjunto representan un grupo alquileo C_1-C_6 (preferiblemente, un grupo 1,2,3,4-tetrametiletileno; $-CMe_2CMe_2-$)] en la presencia de un catalizador de paladio y una base.

El catalizador de paladio y base usados no están limitados en cuanto a que pueden ser usados en reacciones que forman enlace carbono-carbono. El catalizador de paladio usado es preferiblemente tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0). La base usada es preferiblemente un carbonato de metal alcali, y muy preferiblemente carbonato de sodio.

El solvente usado es preferiblemente una mezcla de una amida y agua, y muy preferiblemente una mezcla de dimetilacetamida y agua.

La temperatura de reacción es preferiblemente entre 50°C y 150°C.

El tiempo de reacción es preferiblemente entre 30 minutos y 12 horas.

5 Puede haber un caso en el que el compuesto (87) es obtenido en la etapa S-2. En tal caso, la etapa subsecuente S-3 puede ser omitida.

(Etapa S-3)

La Etapa S-3 es una etapa de compuesto hidrolizante
10 (86) en la presencia de una base. La Etapa S-3 se puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método aplicado en la etapa A-6.

(Etapa S-4)

La Etapa S-4 es una etapa del siguiente compuesto
15 (87) para reaccionar con el compuesto (61) en la presencia de un reactivo de condensación y una base. El compuesto (61) puede ser producido por un Método similar a aquel en la etapa A-4.

La Etapa S-4 se puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método aplicado en la etapa A-5.

20 (Etapa S-5)

La Etapa S-5 es una etapa para remover el grupo bencilo en el compuesto (88) en la presencia de un catalizador de paladio bajo una atmósfera de hidrógeno.

La Etapa S-5 se puede llevar a cabo de conformidad
25 con el Método similar al Método aplicado en la etapa O-3.

(Etapa S-6)

La Etapa S-6 es una etapa para convertir el grupo metoxi en el compuesto obtenido en la etapa S-5 a un grupo hidroxí.

30 La Etapa S-6 se puede llevar a cabo de conformidad

con el Método similar al Método aplicado en la etapa A-7.

(Método T)

El Método T es un método para producir el compuesto (It) incluido en el compuesto (I).

5 (Etapa T-1)

La Etapa T-1 es una etapa del siguiente compuesto (89) para reaccionar con el compuesto (90). El compuesto (89) y el compuesto (90) son públicamente conocidos o pueden ser fácilmente producidos a partir de compuestos públicamente
10 conocidos.

La Etapa T-1 es preferiblemente llevada a cabo en la ausencia de un solvente.

La temperatura de reacción es preferiblemente entre 0°C y 150°C.

15 El tiempo de reacción es preferiblemente entre 30 minutos y 24 horas.

(Etapa T-2)

La Etapa T-2 es una etapa del siguiente compuesto (91) para reaccionar con el compuesto (92). El compuesto (92)
20 es públicamente conocido o puede ser fácilmente producido a partir de un compuesto públicamente conocido.

El solvente usado es preferiblemente un alcohol, y muy preferiblemente etanol.

La temperatura de reacción es preferiblemente entre
25 0°C y 100°C.

El tiempo de reacción es preferiblemente entre 30 minutos y 24 horas.

(Etapa T-3)

La Etapa T-3 es una etapa para reducir el compuesto
30 (93).

La Etapa T-3 se puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método aplicado en la etapa 1-3.

(Etapa T-4)

La Etapa T-4 es una etapa para oxidar el compuesto
5 (94).

La Etapa T-4 se puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método aplicado en la etapa 1-4.

(Etapa T-5)

La Etapa T-5 es una etapa para someter el compuesto
10 obtenido en la etapa T-4 a una reacción Horner-Wadsworth-Emmons (posteriormente referida como una reacción HWE) en la presencia de una base.

El reactivo de reacción HWE usado no está limitado en cuanto a que puede ser usado en tal reacción HWE y es
15 preferiblemente un compuesto representado por la fórmula $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{COOEt}$ o $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}(\text{F})\text{COOEt}$.

La base usada es preferiblemente un hidruro de metal alcali, y muy preferiblemente hidruro de sodio.

El solvente usado es preferiblemente un éter, y muy
20 preferiblemente tetrahidrofurano.

La temperatura de reacción es preferiblemente entre 0°C y 100°C .

El tiempo de reacción es preferiblemente entre 30 minutos y 24 horas.

25 (Etapa T-6)

La Etapa T-6 es una etapa para reducir el compuesto (95) en la presencia de un catalizador de paladio bajo una atmósfera de hidrógeno.

El catalizador de paladio usado no está limitado, en
30 cuanto a que puede ser usado en una reacción de reducción bajo

una atmósfera de hidrógeno y es preferiblemente un compuesto de paladio tal como paladio en carbono, paladio negro, hidróxido de paladio, o sulfato de bario y paladio, o un compuesto de platino tal como óxido de platino o platino negro, y muy
5 preferiblemente paladio en carbono.

El solvente usado es preferiblemente un alcohol, ácido acético o una mezcla de los mismos, y muy preferiblemente etanol, ácido acético o una mezcla de los mismos.

La temperatura de reacción es preferiblemente entre
10 0°C y 100°C.

El tiempo de reacción es preferiblemente entre 30 minutos y 12 horas.

(Etapa T-7)

La Etapa T-7 es una etapa para hidrolizar el
15 compuesto obtenido en la etapa T-6 en la presencia de una base.

La Etapa T-7 se puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método aplicado en la etapa A-6.

(Etapa T-8)

La Etapa T-8 es una etapa del siguiente compuesto
20 (96) para reaccionar con el compuesto (6) en la presencia de un reactivo de condensación y una base. El compuesto (6) puede ser producido por la Etapa A-4.

La Etapa T-8 se puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método aplicado en la etapa A-5.

25 (Etapa T-9)

La Etapa T-9 es una etapa para hidrolizar el compuesto (97) en la presencia de una base. La Etapa T-9 se puede llevar a cabo de conformidad con el Método similar al Método aplicado en la etapa A-6.

30 Cuando R^h del compuesto (It) es un grupo metoxi, el

grupo metoxi puede ser convertido a un grupo hidroxí de conformidad con el Método similar al Método aplicado en la etapa A-7, como sea necesario.

Cuando el compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o una sal del mismo farmacológicamente aceptable es usado como un agente farmacéutico, puede ser directamente administrado como tal. De otro modo, puede ser mezclado con aditivos farmacológicamente aceptables, como sea apropiado, de manera que puede ser oralmente administrado en la forma de una formulación tal como una tableta, una cápsula o un gránulo, o puede ser parenteralmente administrado en la forma de una formulación tal como una inyección o un supositorio.

Las formulaciones descritas anteriormente son producidas por métodos bien conocidos usando aditivos tales como un excipiente, un aglutinante, un desintegrante, un lubricante, un emulsificante, un estabilizador, un diluyente, un solvente usado para inyección, y similares.

Un excipiente puede ser, por ejemplo, un excipiente orgánico o un excipiente inorgánico. Un excipiente orgánico puede ser, por ejemplo, derivados de azúcar tales como lactosa o sacarosa; derivados de almidón tales como almidón de papa o almidón de maíz; derivados de celulosa tales como celulosa cristalina; o goma Arábica. Un excipiente inorgánico puede ser, por ejemplo, sulfatos tales como sulfato de calcio.

Un aglutinante puede ser, por ejemplo, los excipientes descritos anteriormente; gelatina; polivinilpirrolidona; o polietilenglicol.

Un desintegrante puede ser, por ejemplo, los excipientes descritos anteriormente; derivados de celulosa o

almidón químicamente modificados tales como croscarmelosa de sodio o carboximetilalmidón sódico; o polivinilpirrolidona reticulada.

Un lubricante puede ser por ejemplo, talco; ácido
5 esteárico; sílice coloidal; ceras tales como cera de abeja o espermaceti; sulfatos tales como sulfato de sodio; laurilsulfatos tales como laurilsulfato de sodio; o los derivados de almidón descritos anteriormente como excipientes.

Un emulsificador puede ser, por ejemplo, arcilla
10 coloidal tal como bentonita o veegum; tensoactivos aniónicos tales como laurilsulfato de sodio; tensoactivos catiónicos tales como cloruro de benzalconio; o tensoactivos no iónicos tales como polioxietilentalquiléter.

Un estabilizador puede ser, por ejemplo, ésteres de
15 ácido parahidroxibenzoico tales como metilparabeno o propilparabeno; alcoholes tales como clorobutanol; o fenoles tales como fenol o cresol.

Un diluyente puede ser, por ejemplo, agua, etanol, o propilenglicol.

20 Un solvente usado para inyección puede ser, por ejemplo, agua, etanol, o glicerina. El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o una sal del mismo farmacológicamente aceptable puede ser administrado a una dosificación desde 0.02 mg/kg como un límite inferior
25 (preferiblemente, 0.1 mg/kg) hasta 100 mg/kg como un límite superior (preferiblemente, 20 mg/kg) por adulto humano por administración en el caso de administración oral, o a una dosificación desde 0.002 mg/kg como un límite inferior (preferiblemente, 0.01 mg/kg) hasta 10 mg/kg como un límite
30 superior (preferiblemente, 2 mg/kg) por adulto humano por

administración en el caso de administración parenteral, una a seis veces por día, dependiendo de los síntomas, edad y similar, de un paciente.

Efectos de la invención

5 El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o una sal del mismo farmacológicamente aceptable tiene excelentes propiedades tales como actividad supresora de lipólisis, regulación del nivel de lípido en la sangre (por ejemplo, acción de reducción al nivel de NEFA o
10 TG), actividad *in vivo*, solubilidad, propiedad de absorción oral, estabilidad metabólica, concentración de sangre, biodisponibilidad (BA), transitivity de tejido, estabilidad física, interacción de fármaco, y seguridad [por ejemplo, lavado]; y es útil como un agente farmacéutico, preferiblemente
15 un agente farmacéutico para el tratamiento o profilaxis de dislipidemia con colesterol HDL bajo, hipercolesterolemia, dislipidemia con colesterol LDL alto, dislipidemia con colesterol VLDL alto, dislipidemia con triglicéridos altos (hipertrigliceridemia), hiperlipidemia, dislipidemia,
20 anormalidad del metabolismo lípido, arteriosclerosis, diabetes mellitus tipo I, diabetes mellitus tipo II, resistencia a la insulina, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, enfermedad cardiovascular, choque apopléctico, adiposidad, angina, insuficiencia renal crónica, trastorno vascular
25 periférico, esteatohepatitis no alcohólica, anorexia nerviosa, síndrome metabólico, Enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, o esclerosis lateral amiotrófica, o para reducción en caso de incidente o mortalidad debido a enfermedad cardiovascular o enfermedad cardíaca coronaria, más preferiblemente un agente
30 farmacéutico para el tratamiento o profilaxis de

hiperlipidemia, dislipidemia, anormalidad del metabolismo
 lípido, arteriosclerosis, o diabetes mellitus tipo II, y aún
 más preferiblemente un agente farmacéutico para el tratamiento
 o profilaxis (preferiblemente, tratamiento) de dislipidemia o
 5 anormalidad del metabolismo lípido.

Descripción Detallada de la Invención

Posteriormente, la presente invención es explicada en
 más detalle, Ejemplos ejemplificantes, Ejemplos de Prueba, y
 Ejemplos de Formulación. Sin embargo, el alcance de la presente
 10 invención no está limitado a estos.

Los siguientes símbolos abreviados son usados en los
 Ejemplos.

Reactivo Burgess: N-(trimetilamoniosulfonil)carbamato
 de metilo

15 DMF: dimetilformamida

DMSO: dimetil sulfóxido

HATU: Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-
 11)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

Reactivo Lawesson: 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-
 20 2,4-difosfetan-2,4-disulfuro

THF: tetrahidrofurano

Boc₂O: dicarbonato de di-t-butilo

DBU: 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno

DMA: dimetil acetamida

25 dppf: 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno

HOBt: 1-hidroxibenzotriazol

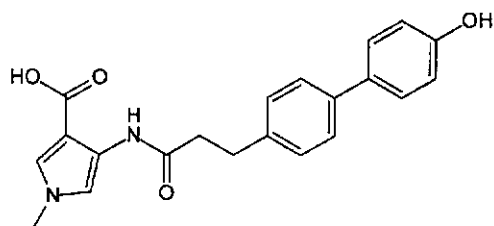
WSCl: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

Ejemplos

(Ejemplo 1)

30 Ácido 4-{3-[4-(4-Hidroxifenil)fenil]propanoil}amino-

1-metilpirrol-3-carboxílico



5

(a) Clorhidrato de éster etílico del ácido 4-Amino-1-metilpirrol-3-carboxílico

(a)-1

Clorhidrato de éster terc-butílico de sarcosina (7.19 g, 38.4 mmol) se agregó a una mezcla de cloruro de metileno (50 mL) y a una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N (20 mL), y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La solución de reacción se extrajo con cloruro de metileno (150 mL), y se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró.

El residuo obtenido se disolvió en THF (30 mL), y 2-(etoximetileno)-2-cianoacetato de etilo (6.50 g, 38.4 mmol) se agregó entonces a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente por 18 horas, y después a 90°C por 4 horas. La solución de reacción se concentró, y se sometió entonces a azeotropia con tolueno. El residuo se disolvió en THF (30 mL), y se agregó entonces hidruro de sodio (1.46 g, 38.4 mmol) a la solución a 0°C. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas. Posteriormente, se agregó agua (10 mL) a la solución de reacción, y el solvente se destiló separado. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL) y agua (30 mL) y las dos capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salina saturada (30 mL), y se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato

de etilo) para obtener un compuesto pirrol (6.78 g, rendimiento: 66%).

(a)-2

El compuesto pirrol (6.78 g, 25.3 mmol) obtenido en el Ejemplo 1(a)-1 se disolvió en ácido clorhídrico 4N-dioxano (25 mL), y la solución obtenida se agitó entonces a temperatura ambiente por 15 horas. La solución de reacción se concentró, para así obtener el compuesto del título (4.67 g, rendimiento: 90%).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.80 (2H, brs), 7.47 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.99 (1H, brs), 4.22 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.66 (3H, s), 1.28 (3H, t, J = 7.1 Hz).

MS m/z: 169 (M+H)⁺.

(b) ácido 3-[4-(4-Metoxifenil)fenil]propiónico

Una solución acuosa de carbonato de sodio 2M (3.4 mL, 6.75 mmol) y tetraquistrifenilfosfina paladio (130 mg, 0.113 mmol) se agregaron a una solución de 4-metoxibromobenceno (421 mg, 2.25 mmol) y ácido 4-(2-etoxycarboniletil)fenilborónico (500 mg, 2.25 mmol) en DMF (10 mL). La mezcla obtenida se agitó a 80°C por 8 horas. Posteriormente, se agregó agua a la solución de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1M, una solución saturada de bicarbonato de sodio, y salina saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente se destiló entonces separado. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener un compuesto éster. Una solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (5 mL, 5.00 mmol) se agregó a una solución del compuesto éster obtenido en etanol (20 mL), y la mezcla obtenida se agitó entonces a temperatura ambiente por 2 horas. Posteriormente, se

agregó ácido clorhídrico 1M (10 mL, 10.0mmol) a la solución de reacción, y los cristales precipitados se recolectaron entonces por filtración seguido por lavado con agua, para así obtener el compuesto del título (453 mg, rendimiento en dos etapas: 79%).

5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.53-7.47 (4H, m), 7.28 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.98 (2H, d, J = 9.0 Hz), 3.86 (3H, s), 3.01 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.73 (2H, t, J = 7.8 Hz).

(c) Ácido 4-{3-[4-(4-Hidroxifenil)fenil]propanoil}amino-1-metilpirrol-3-carboxílico

10 (c)-1

El compuesto (100 mg, 0.50 mmol) obtenido en el Ejemplo 1(a) y el compuesto (115 mg, 0.45 mmol) obtenido en el Ejemplo 1(b) se disolvieron en dimetilformamida (3 mL), y se agregó entonces HATU (240 mg, 0.59 mmol) a la solución. La
15 mezcla obtenida se enfrió en hielo bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó trietilamina (0.2 mL, 0.90 mmol) a la solución de reacción, y la mezcla obtenida se agitó entonces bajo enfriamiento en hielo por 30 minutos. Posteriormente, se agregó agua (15 mL) a la solución de reacción, y lo precipitado
20 generado se recolectó entonces por filtración, se lavó con agua y después se secó bajo presión reducida, para así obtener un compuesto éster (130 mg, rendimiento: 71%) en la forma de un polvo incoloro.

(c)-2

25 El compuesto (129 mg, 0.32 mmol) obtenido en el Ejemplo 1(c)-1 se disolvió en una mezcla de THF (3 mL) y metanol (1 mL), y se agregó entonces una solución acuosa de hidróxido de litio (1 mL) 1N a la solución. La mezcla obtenida se agitó a 70°C por 3 horas. La solución de reacción se
30 concentró y después se neutralizó con ácido clorhídrico 2N (0.6

mL). Lo precipitado generado se recolectó por filtración y después se lavó con agua. El sólido obtenido se secó bajo presión reducida, para así obtener el compuesto del título (110 mg, rendimiento: 91%).

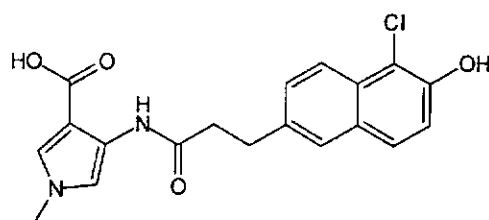
5 (d) Ácido 4-{3-[4-(4-Hidroxifenil)fenil]propanoil}amino-1-metilpirrol-3-carboxílico

Se agregó cloruro de metileno (2 mL) al compuesto (105 mg, 0.28 mmol) obtenido en el Ejemplo 1(c), y la mezcla obtenida entonces se enfrió a -78°C bajo una atmósfera de
 10 nitrógeno. Posteriormente, se agregó una solución de cloruro de metileno-tribromuro de boro 1N (1.4 mL) a la solución de reacción, y la mezcla obtenida se agitó entonces a temperatura ambiente por 1 hora. Después que la terminación de la reacción se ha confirmado, la solución de reacción se enfrió a -78°C .
 15 Posteriormente, se agregó agua a la solución de reacción, la temperatura de la mezcla de reacción se elevó a temperatura ambiente, y la mezcla obtenida se agitó entonces. Lo precipitado generado se recolectó por filtración y después se lavó con agua y cloruro de metileno y secó bajo presión
 20 reducida, para así obtener el compuesto del título (94 mg, rendimiento: 93%) en la forma de un polvo incoloro.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.2 (1H, brs), 9.50 (1H, brs), 9.34 (1H, brs), 7.46 (4H, dd, J = 10.9 y 8.5 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.21
 25 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.82 (2H, d, J = 8.8 Hz), 3.60 (3H, s), 2.90 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.68 (2H, t, J = 7.6 Hz). MS m/z : 363 (M-H) $^-$.

(Ejemplo 2)

Ácido 4-[3-(5-Cloro-6-hidroxi-2-naftil)propanoil]amino-1-metilpirrol-3-carboxílico
 30



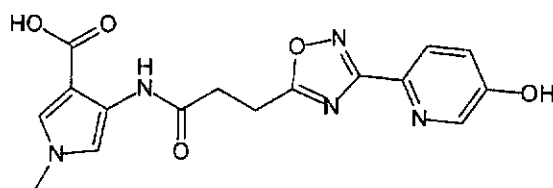
5 Las reacciones se realizaron en la misma manera como en los Ejemplos 1(c) y 1(d) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 1(a) y ácido 3-(5-cloro-6-hidroxi-2-naftil)propiónico sintetizado por el Método similar al Método descrito en el documento WO2007/120575, para así obtener el compuesto del
10 título en la forma de un polvo incoloro.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.2 (1H, brs), 10.3 (1H, s), 9.33 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.72-7.68 (2H, m), 7.52 (1H, dd, J = 8.6, 1.5 Hz), 7.26-7.21 (3H, m), 3.60 (3H, s), 3.03 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.76 (2H, t, J = 7.6
15 Hz). MS m/z : 371 ($M-H$) $^-$.

(Ejemplo 3)

Ácido 4-(3-[(5-Hidroxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil)amino-1-metilpirrol-3-carboxílico

20



(a) 2-Ciano-5-(4-metoxibenciloxi)piridina

Se disolvió hidruro de sodio (1.44 g, 33 mmol) en DMF
25 (20 mL), y se agregó entonces alcohol 4-metoxibencílico (3.74 mL, 33 mmol) a la solución bajo una atmósfera de nitrógeno y bajo enfriamiento en hielo. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Posteriormente, se agregó 5-bromo-2-cianopiridina (4.58 g, 25 mmol) a la solución de
30 reacción, y la mezcla obtenida se agitó además a temperatura

ambiente por 30 minutos. Posteriormente, se agregó agua a la solución de reacción, y después se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. Las capas acuosas se combinaron y extrajeron con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, y después se concentraron. El residuo obtenido se recrystalizó de acetato de etilo, para así obtener el compuesto del título (3.57 g, rendimiento: 60%) en la forma de cristales amarillos.

(b) Ácido 3-([5-(4-Metoxibenciloxi)piridin-2-il]-1, 2,4-oxadiazol-5-il)propiónico

El compuesto (3.57 g, 15 mmol) obtenido en el Ejemplo 2(a) y cloruro de hidroxilamina (1.24 g, 18 mmol) se disolvieron en etanol (70 mL), y se agregó entonces una mezcla de hidróxido de sodio (0.7 g, 16 mmol) y agua (7 mL) a la solución a temperatura ambiente. La mezcla obtenida se dejó a temperatura ambiente durante la noche. Lo precipitado generado se recolectó por filtración, se lavó con etanol y después se secó bajo presión reducida para obtener un compuesto deseado (4.52 g, rendimiento: 100%). El compuesto obtenido se disolvió en piridina (10 mL), y se agregó entonces cloruro de etilmalonilo (2.5 mL, 2.0 mmol) a la solución. La mezcla obtenida se agitó a 130°C por 4 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida. Posteriormente, se agregó agua a lo concentrado, y después se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró. Lo precipitado generado se recolectó por filtración y después se lavó con metanol para obtener un compuesto deseado (2.89 g, rendimiento: 51%) en la forma de cristales rojo pálidos. El compuesto obtenido (2.89 g, 7.5 mmol) se disolvió en una mezcla de THF

(50 mL) y metanol (20 mL), y se agregó entonces una solución acuosa de hidróxido de litio 1N (30 mL) a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y se
 5 agregó entonces ácido clorhídrico 2N (15 mL) a lo concentrado para neutralización. Lo precipitado generado se recolectó por filtración, se lavó con agua y después se secó bajo presión reducida, para así obtener el compuesto del título (2.23 g, rendimiento: 83%) en la forma de cristales amarillo pálido.

10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.54 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.39-7.35 (3H, m), 6.94 (2H, d, J = 8.6 Hz), 5.11 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.29 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.06 (2H, t, J = 7.2 Hz).

(c) Éster etílico del ácido 4-{3-[(5-(4-Metoxibenciloxi)piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-1-metilpirrol-3-carboxílico
 15

Se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 1(c)-1 usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 1(a) y el ácido carboxílico obtenido en el Ejemplo 3(b), para
 20 así obtener el compuesto del título en la forma de un polvo incoloro.

(d) Ácido 4-{3-[(5-Hidroxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-1-metilpirrol-3-carboxílico

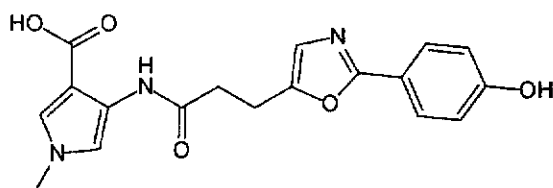
El compuesto (126 mg, 0.25 mmol) obtenido en el
 25 Ejemplo 3(c) se disolvió en cloruro de metileno (2.0 mL), y se agregaron entonces triisopropilsilano (0.51 mL, 2.50 mmol) y ácido trifluoroacético (1.0 mL) a la solución a 0°C. La solución de reacción se agitó por 2 horas, y después se concentró. Etanol (5.0 mL) y una solución acuosa de hidróxido
 30 de litio 1N (2.5 mL) se agregaron al residuo, y la mezcla

obtenida se agitó entonces a 100°C por 3 horas. La solución de reacción se concentró, y se agregaron entonces a esto ácido clorhídrico 1N (3 mL) y cloruro de metileno (3 mL). El sólido precipitado se recolectó por filtración y después se lavó con agua (10 mL). El sólido obtenido se purificó por cromatografía líquida de fase inversa (acetonitrilo/agua), para así obtener el compuesto del título (24 mg, rendimiento: 27%) en la forma de un polvo blanco.

¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄): δ (ppm) = 8.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.22 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.16 (1H, d, J = 2.4 Hz), 3.64 (3H, s), 3.33 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.05 (2H, t, J = 6.9 Hz). MS m/z: 358 (M+H)⁺.

(Ejemplo 4)

Ácido 4-{3-[2-(4-Hidroxifenil)oxazol-5-il]propanoil}amino-1-metilpirrol-3-carboxílico



(a) Éster metílico del ácido 5-(4-Metoxibenzoil)aminolevulínico

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó una cantidad catalítica de dimetilformamida a una solución de ácido p-metoxibenzoico (5 g, 33.0 mmol) en diclorometano (50 mL), y la mezcla obtenida entonces se enfrió a 0°C. Posteriormente, se agregó cloruro de oxalilo (5.8 mL, 66.1 mmol) a la solución de reacción, y la mezcla obtenida se agitó entonces a temperatura ambiente por 30 minutos. Posteriormente, el solvente se destiló separado, y el residuo obtenido se agregó entonces a una

solución de clorhidrato metílico del ácido 5-aminolevulínico (1.0 g, 5.50 mmol) y trietilamina (2.3 mL, 16.5 mmol) en diclorometano (80 mL) que se ha enfriado a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. Posteriormente, el solvente se destiló separado, y el residuo obtenido entonces se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), para así obtener el compuesto del título (6.46 g, rendimiento: 84%).

10 (b) Ácido 3-[2-(4-Metoxifenil)oxazol-5-il]propiónico

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó un Reactivo Burgess (6.65 g, 27.9 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 5-(4-metoxibenzoil)aminolevulínico (4.46 g, 18.6 mmol) y trietilamina (3.41 mL, 24.2 mmol) en acetonitrilo (50 mL). La mezcla obtenida se agitó a 80°C por 5 horas. El solvente se destiló separado, y el residuo obtenido entonces se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto ciclizado (3.7 g, rendimiento: 76%). Una solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (50 mL, 50 mmol) se agregó a una solución del compuesto ciclizado obtenido (3.7 g, 14.2 mmol) en metanol (100 mL), y la mezcla obtenida se agitó entonces a temperatura ambiente por 3 horas. Posteriormente, se agregó ácido clorhídrico 1M (55 mL, 55 mmol) a la solución de reacción, y el sólido generado se recolectó entonces por filtración, se lavó con agua y después se lavó con una mezcla de n-hexano y diclorometano, para así obtener el compuesto del título (3.5 mg, rendimiento: 99%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.94 (2H, dt, J = 9.4 y 2.5 Hz), 6.97 (2H, dt, J = 9.4 y 2.4 Hz), 6.88 (1H, s),

3.86 (3H, s), 3.08 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.79 (2H, t, $J = 7.4$ Hz).

(c) Ácido 4-{3-[2-(4-Hidroxifenil)oxazol-5-il]propanoil}amino-1-metilpirrol-3-carboxílico

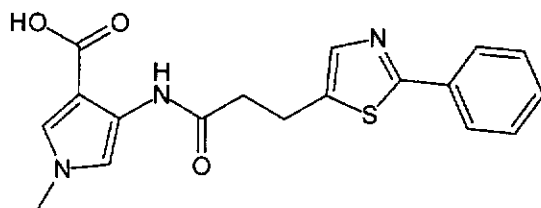
5 Las reacciones se realizaron en la misma manera como en los Ejemplos 1(c) y 1(d) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 1(a) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 4(b), para así obtener el compuesto del título en la forma de un polvo incoloro.

10 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.2 (1H, brs), 10.0 (1H, s), 9.39 (1H, s), 7.74 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.93 (1H, s), 6.85 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 3.62 (3H, s), 3.01 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.76 (2H, t, $J = 7.4$ Hz). MS m/z : 356 ($M+H$) $^+$.

15 (Ejemplo 5)

Ácido 4-{3-(2-Feniltiazol-5-il)propanoil}amino-1-metilpirrol-3-carboxílico

20



(a) Éster metílico del ácido 5-Benzoilaminolevulínico

Bajo una atmósfera de nitrógeno, una solución de clorhidrato metílico del ácido 5-aminolevulínico (1.0 g, 5.5 mmol) y trietilamina (2.3 ml., 16.5 mmol) en diclorometano (50 mL) se enfrió a 0°C, y se agregó entonces cloruro de benzoilo (0.7 ml., 6.1 mmol) a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. Posteriormente, se agregó agua a la solución de reacción, y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salina saturada

y después se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se destiló separado, y el residuo obtenido entonces se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), para así obtener el compuesto del título (1.29 g, 5 rendimiento: 94%).

(b) Ácido 3-(2-Feniltiazol-5-il)propiónico

El compuesto (500 mg, 2.0 mmol) obtenido en el Ejemplo 5(a) se agregó a una solución de piridina (0.3 mL, 4.012 mmol) en tolueno (5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, 10 y se agregó entonces un Reactivo Lawesson (1.1 g, 2.6 mmol) a la solución. La solución de reacción se agitó a 80°C por 7 horas. Posteriormente, se agregó agua a la solución de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salina saturada y después se secó sobre sulfato de 15 sodio. El solvente se destiló separado, y el residuo obtenido entonces se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto deseado (310 mg, rendimiento: 62%). Una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (6.3 mL, 6.3 mmol) se agregó a una 20 solución del compuesto obtenido (310 mg, 1.3 mmol) en metanol (15 mL), y la mezcla obtenida se agitó entonces a temperatura ambiente por 1 hora. Posteriormente, se agregó ácido clorhídrico 1N (10 mL, 10 mmol) a la solución de reacción, y el sólido generado se recolectó por filtración, seguido por lavado 25 con agua, para así obtener el compuesto del título (271 mg, rendimiento: 93%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.90 (2H, dd, J = 7.8 y 1.9 Hz), 7.61 (1H, s), 7.45-7.40 (3H, m), 3.22 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.78 (2H, t, J = 7.2 Hz).

30 (c) Ácido 4-[3-(2-Feniltiazol-5-il)propanoil]amino-1-

metilpirrol-3-carboxílico

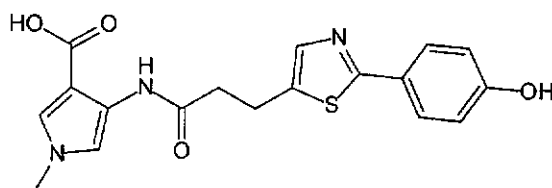
Se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 1(c) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 1(a) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 5(b), para así
5 obtener el compuesto del título en la forma de un polvo incoloro.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.42 (1H, brs), 7.87 (2H, dd, J = 7.2 y 1.8 Hz), 7.68 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.51-7.45 (3H, m), 7.28 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.21 (1H, d, J =
10 2.4 Hz), 3.61 (3H, s), 3.17 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.78 (2H, t, J = 7.0 Hz). MS m/z : 356 ($M+H$) $^+$.

(Ejemplo 6)

Ácido 4-{3-[2-(4-Hidroxifenil)thiazol-5-il]propanoil}amino-1-metilpirrol-3-carboxílico

15



(a) Ácido 3-[2-(4-Metoxifenil)thiazol-5-il]propiónico

Se llevó a cabo una reacción en la misma manera como
20 en el Ejemplo 5(b) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 4(a), para así obtener el compuesto del título en la forma de un polvo incoloro.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.70 (2H, dt, J = 47.3 y 29.2 Hz), 7.54 (1H, s), 6.95 (2H, dt, J = 9.3 y 2.5 Hz),
25 3.86 (3H, s), 3.20 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.77 (2H, t, J = 7.5 Hz).

(b) Ácido 4-{3-[2-(4-Hidroxifenil)thiazol-5-il]propanoil}amino-1-metilpirrol-3-carboxílico

Las reacciones se realizaron en la misma manera como
30 en los Ejemplos 1(c) y 1(d) usando el compuesto obtenido en el

Ejemplo 1(a) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 6(a), para así obtener el compuesto del título en la forma de un polvo incoloro.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.2 (1H, s), 9.94 (1H, s), 9.35 (1H, s), 7.68 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.55 (1H, s), 7.28 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.23 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.84 (2H, d, J = 8.6 Hz), 3.61 (3H, s), 3.13 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.75 (2H, t, J = 7.0 Hz).

MS m/z : 372 ($M+H$) $^+$.

10

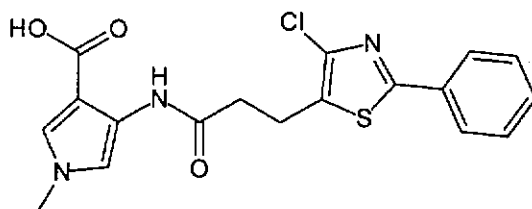
(Ejemplo 7)

Ácido

4-[3-(4-Cloro-2-feniltiazol-5-

il)propanoil]amino-1-metilpirrol-3-carboxílico

15



(a) Éster etílico del ácido 3-(4-Cloro-2-bromotiazol-5-il)propiónico

Se agregó N-clorosuccinimida (2.83 g, 21.3 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 3-(2-bromotiazol-5-il)propiónico sintetizado por el Método similar al Método descrito en J. Med. Chem., 2007, 50, p. 6303 en DMF (50 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después a 80°C por 5 horas. Posteriormente, el solvente se destiló separado, y el residuo obtenido entonces se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto cloro (2.63 g, rendimiento: 62%). Se agregó N-bromosuccinimida (4.2 g, 23.7 mmol) a una solución de DMF (30 mL) del compuesto cloro obtenido (2.6 g, 11.9 mmol) en DMF (30

mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla obtenida se agitó entonces a 80°C por 2 días. Posteriormente, el solvente se destiló separado, y el residuo obtenido entonces se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), para así obtener el compuesto del título (886 mg, rendimiento: 28%).

(b) Éster etílico del ácido 3-(4-Cloro-2-feniltiazol-5-il)propiónico

Una solución acuosa de carbonato de sodio 2M (2.2 mL, 4.42 mmol) y tetraquistrifenilfosfina paladio (85 mg, 0.074 mmol) se agregaron a una solución del compuesto (440 mg, 1.47 mmol) obtenido en el Ejemplo 7(a) y ácido fenilborónico (180 mg, 1.47 mmol) en DMF (7 mL). La mezcla obtenida se agitó a 80°C por 3 horas. Posteriormente, se agregó agua a la solución de reacción, y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N, una solución acuosa de bicarbonato de sodio, y salina saturada. Después se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se destiló separado, y el residuo obtenido entonces se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), para así obtener el compuesto del título (224 mg, rendimiento: 51%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.90-7.86 (2H, m), 7.44-7.41 (3H, m), 4.17 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.16 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.69 (2H, t, J = 7.4 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.4 Hz).

(c) Ácido 4-[3-(4-Cloro-2-feniltiazol-5-il)propanoil]amino-1-metilpirrol-3-carboxílico

Una solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (3.8 mL, 5.3 mmol) se agregó a una solución del compuesto (344 mg, 1.06 mmol) obtenido en el Ejemplo 7(b) en etanol (15 mL). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

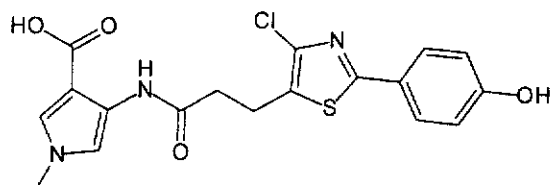
Posteriormente, se agregó ácido clorhídrico 1M (5.0 mL, 7.0 mmol) a la solución de reacción, y el sólido generado se recolectó por filtración, seguido por lavado con agua, para así obtener un compuesto de ácido carboxílico (178 mg, rendimiento: 88%).

Se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 1(c) usando el compuesto de ácido carboxílico obtenido y el compuesto obtenido en el Ejemplo 1(a), para así obtener el compuesto del título en la forma de un polvo incoloro.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.36 (1H, s), 7.84 (2H, dd, J = 6.5 y 3.0 Hz), 7.49 (3H, t, J = 3.1 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.20 (1H, d, J = 2.8 Hz), 3.59 (3H, s), 3.10 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.76 (2H, t, J = 7.0 Hz). MS m/z : 390 (M+H) $^+$.

(Ejemplo 8)

Ácido 4-{3-[4-Cloro-2-(4-hidroxifenil)thiazol-5-il]propanoil}amino-1-metilpirrol-3-carboxílico



(a) Éster etílico del ácido 3-[4-Cloro-2-(4-metoxifenil)thiazol-5-il]propiónico

Se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 7(b) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 7(a) y ácido p-metoxifenilborónico, para así obtener el compuesto del título.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.81 (2H, dt, J = 9.5 y 2.5 Hz), 6.93 (2H, dt, J = 9.4 y 2.4 Hz), 4.17 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.85 (3H, s), 3.13 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.67 (2H, t,

$J = 7.4 \text{ Hz}$), 1.27 (3H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$).

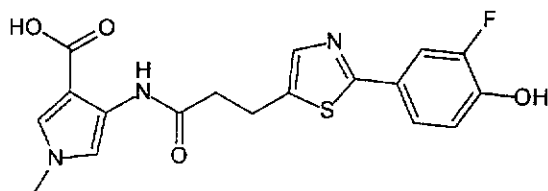
(b) Ácido 4-{3-[4-Cloro-2-(4-hidroxifenil)thiazol-5-il]propanoil}amino-1-metilpirrol-3-carboxílico

Las reacciones se realizaron en la misma manera como en los Ejemplos 7(c) y 1(d) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 8(a) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 1(a), para así obtener el compuesto del título en la forma de un polvo incoloro.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 10.1 (1H, brs), 9.36 (1H, brs), 7.69 (2H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 7.27 (1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 7.23 (1H, d, $J = 2.7 \text{ Hz}$), 6.86 (2H, dd, $J = 8.6$ y 1.1 Hz), 3.61 (3H, s), 3.08 (2H, t, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 2.75 (2H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$). MS m/z : 404 (M-H) $^-$.

(Ejemplo 9)

Ácido 4-{3-[2-(4-Hidroxí-3-fluorofenil)thiazol-5-il]propanoil}amino-1-metilpirrol-3-carboxílico



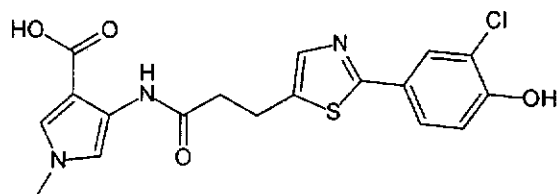
Se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 7(b) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 7(a) y ácido 3-fluoro-4-metoxifenilborónico para obtener un compuesto éster. Posteriormente, las reacciones se realizaron en la misma manera como en los Ejemplos 7(c) y 1(d) usando el compuesto éster obtenido y el compuesto obtenido en el Ejemplo 1(a), para así obtener el compuesto del título en la forma de un polvo incoloro.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.2 (1H, brs), 10.4 (1H, s), 9.34 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.59 (1H, s), 7.50 (1H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.28 (1H, d, $J = 2.3 \text{ Hz}$), 7.23

(1H, d, J = 2.3 Hz), 7.03 (1H, t, J = 8.8 Hz), 3.61 (3H, s), 3.14 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.76 (2H, t, J = 7.0 Hz). MS m/z: 388 (M-H)⁻.

(Ejemplo 10)

5 Ácido 4-{3-[2-(3-Cloro-4-hidroxifenil)thiazol-5-il]propanoil}amino-1-metilpirrol-3-carboxílico

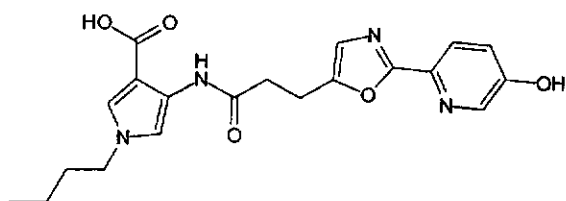


10 Se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 7(b) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 7(a) y ácido 3-cloro-4-metoxifenilborónico para obtener un compuesto éster. Posteriormente, las reacciones se realizaron en la misma manera como en los Ejemplos 7(c) y 1(d) usando el
15 compuesto éster obtenido y el compuesto obtenido en el Ejemplo 1(a), para así obtener el compuesto del título en la forma de un polvo incoloro.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.2 (1H, brs), 10.8 (1H, s), 9.34 (1H, s), 7.80 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.6, 1.9 Hz), 7.60 (1H, s), 7.28 (1H, d, J = 2.3 Hz),
20 7.23 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.61 (3H, s), 3.14 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.76 (2H, t, J = 7.0 Hz). MS m/z: 404 (M-H)⁻.

25 (Ejemplo 11)

 Ácido 4-{3-[2-(5-Hidroxipiridin-2-il)oxazol-5-il]propanoil}amino-1-butilpirrol-3-carboxílico



30

(a) N-Butilglicin-t-butiléster

N-Butilamina (5 mL, 51 mmol) se disolvió en t-butil metiléter (100 mL), y se agregó entonces éster t-butílico del
 5 ácido bromoacético (3.7 mL, 25 mmol) a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Lo precipitado generado se filtró, y lo filtrado después se concentró bajo presión reducida, para así obtener el compuesto del título (4.67 g, rendimiento: 100%) en la forma de una
 10 sustancia aceitosa incolora.

(b) Clorhidrato de éster etílico del ácido 4-Amino-1-butilpirrol-3-carboxílico

Se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 1(a) usando el compuesto obtenido en el
 15 Ejemplo 11(a), para así obtener el compuesto del título en la forma de un polvo amarillo.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 7.55 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.04 (1H, d, J = 2.3 Hz), 4.22 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.95 (2H, t, J = 7.3 Hz), 1.70-1.63 (2H, m), 1.29 (3H, t, J =
 20 7.1 Hz), 1.19 (2H, q, J = 7.5 Hz), 0.88 (3H, t, J = 7.5 Hz).

(c) Ácido 3-[2-(5-metoxipiridin-2-il)oxazol-5-il]propiónico

Las reacciones se realizaron en la misma manera como en los Ejemplos 4(a) y 4(b) usando ácido 5-metoxipicolínico,
 25 para así obtener el compuesto del título.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.42 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.08 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.33 (1H, t, J = 4.1 Hz), 6.96 (1H, s), 3.93 (3H, s), 3.13 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.88 (2H, t, J = 7.6 Hz).

(d) Ácido 4-{3-[2-(5-Hidroxipiridin-2-il)oxazol-5-

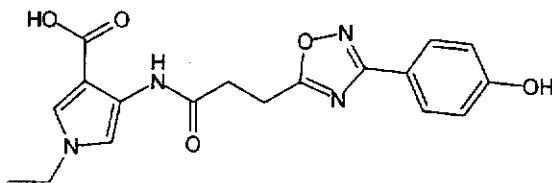
il]propanoil}amino-1-butilpirrol-3-carboxílico

Las reacciones se realizaron en la misma manera como en los Ejemplos 1(c) y 1(d) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 11(b) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 11(c), para así obtener el compuesto del título en la forma de un polvo incoloro.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 10.5 (1H, brs), 9.41 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.31-7.25 (3H, m), 7.03 (1H, s), 3.88 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.77 (2H, t, J = 7.4 Hz), 1.65 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.20 (2H, q, J = 7.8 Hz), 0.87 (3H, t, J = 7.4 Hz). MS m/z : 397 (M-H) $^-$.

(Ejemplo 12)

15 Ácido 4-{3-[3-(4-Hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



20

(a) Clorhidrato de éster etílico del ácido 4-Amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

Las reacciones se realizaron en la misma manera como en los Ejemplos 11(a) y 1(a) usando una solución de THF 2N de etil amina, para así obtener el compuesto del título en la forma de un polvo amarillo pálido.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.81 (2H, brs), 7.58 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.05 (1H, s), 4.23 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.98 (2H, q, J = 7.0 Hz), 1.32 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz).

30

(b) Ácido 3-[3-(4-Metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propiónico

Se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 3(b) usando 4-metoxibenzamidoxima, para así obtener el compuesto del título en la forma de un polvo incoloro.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.99 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.98 (2H, d, J = 9.0 Hz), 3.86 (3H, s), 3.24 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.4 Hz).

10 (c) Ácido 4-{3-[3-(4-Hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

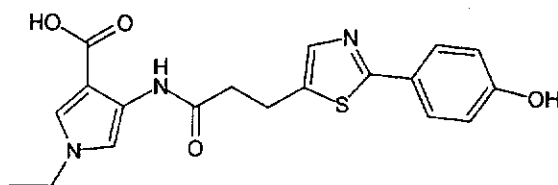
Las reacciones se realizaron en la misma manera como en los Ejemplos 1(c) y 1(d) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 12(a) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 12(b), para así obtener el compuesto del título en la forma de un polvo incoloro.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 12.3 (1H, brs), 10.1 (1H, s), 9.50 (1H, s), 7.82 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.28 (2H, s), 6.90 (2H, d, J = 8.6 Hz), 3.89 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.22 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.97 (2H, t, J = 6.9 Hz), 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz). MS m/z : 371 ($M+H$) $^+$.

(Ejemplo 13)

Ácido 4-{3-[2-(4-Hidroxifenil)thiazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

25



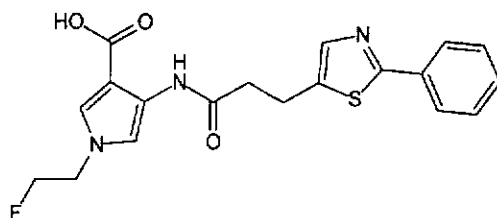
Las reacciones se realizaron en la misma manera como en los Ejemplos 1(c) y 1(d) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 12(a) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 6(a), para

así obtener el compuesto del título en la forma de un polvo incoloro.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.36 (1H, s), 7.70 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.58 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.6 Hz), 3.92 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.13 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.76 (2H, t, J = 7.0 Hz), 1.31 (3H, t, J = 7.0 Hz). MS m/z : 386 ($M+H$) $^+$.

(Ejemplo 14)

Ácido 4-[3-(2-Feniltiazol-5-il)propanoil]amino-1-(2-fluoroetil)pirrol-3-carboxílico



(a) Clorhidrato de éster etílico del ácido 4-Amino-1-(2-fluoroetil)pirrol-3-carboxílico

Las reacciones se realizaron en la misma manera como en los Ejemplos 11(a) y 1(a) usando 2-fluoroetilamina, para así obtener el compuesto del título en la forma de un polvo amarillo pálido.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.79 (2H, brs), 7.58 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.08 (1H, s), 4.75 (1H, t, J = 4.5 Hz), 4.63 (1H, t, J = 4.5 Hz), 4.34 (1H, t, J = 4.5 Hz), 4.27 (1H, t, J = 4.5 Hz), 4.24 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz).

(b) Ácido 4-[3-(2-Feniltiazol-5-il)propanoil]amino-1-(2-fluoroetil)pirrol-3-carboxílico

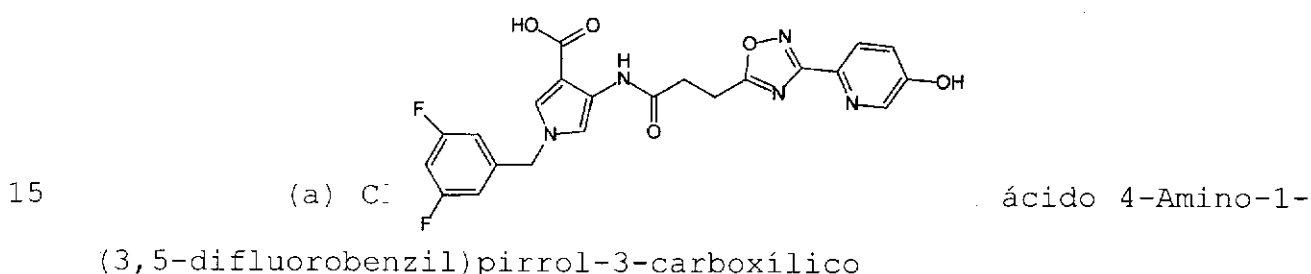
Se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 1(c) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 14(a) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 5(a), para así

obtener el compuesto del título en la forma de un polvo incoloro.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 12.3 (1H, brs), 9.37 (1H, s), 7.87 (2H, dd, J = 7.8, 1.6 Hz), 7.69 (1H, s), 7.51-7.46 (3H, m), 7.40 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.32 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.72 (1H, t, J = 4.5 Hz), 4.61 (1H, t, J = 4.7 Hz), 4.26 (1H, t, J = 4.5 Hz), 4.19 (1H, t, J = 4.7 Hz), 3.17 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.80 (2H, t, J = 7.1 Hz). MS m/z : 388 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo 15)

10 Ácido 4-{3-[(5-Hidroxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-1-(3,5-difluorobenzil)pirrol-3-carboxílico



Las reacciones se realizaron en la misma manera como en los Ejemplos 11(a) y (1a) usando 3,5-difluorobenzilamina, para así obtener el compuesto del título en la forma de un polvo amarillo pálido.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 9.86 (2H, brs), 7.74 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.27-7.21 (1H, m), 7.18 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.11-7.07 (2H, m), 5.20 (2H, s), 4.23 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz).

25 (b) Ácido 4-{3-[(5-Hidroxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-1-(3,5-difluorobencil)pirrol-3-carboxílico

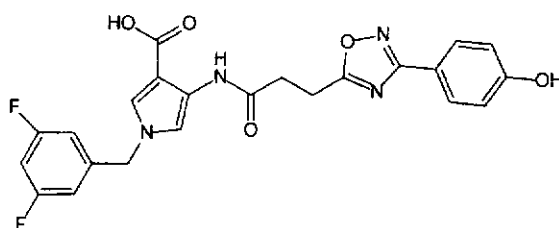
Las reacciones se realizaron en la misma manera como en los Ejemplos 1(c) y 3(d) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 15(a) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 3(b), para

así obtener el compuesto del título en la forma de un polvo incoloro.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 12.4 (1H, brs), 10.6 (1H, s), 9.45 (1H, s), 8.27 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 8.7, 2.8$ Hz), 7.20-7.15 (1H, m), 7.01 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 5.11 (2H, s), 3.23 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.99 (2H, t, $J = 6.9$ Hz). MS m/z : 470 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo 16)

10 Ácido 4-{3-[(4-Hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-1-(3,5-difluorobencil)pirrol-3-carboxílico



15

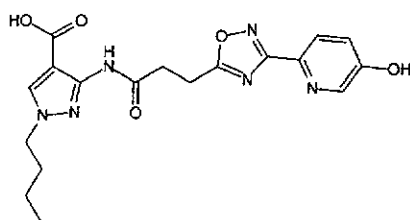
Las reacciones se realizaron en la misma manera como en los Ejemplos 1(c) y 1(d) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 15(a) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 12(b), para así obtener el compuesto del título en la forma de un polvo incoloro.

20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 12.4 (1H, s), 10.1 (1H, s), 9.45 (1H, s), 7.81 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.21-7.16 (1H, m), 7.02 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 6.90 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 5.12 (2H, s), 3.21 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.97 (2H, t, $J = 7.0$ Hz). MS m/z : 469 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo 17)

Etil ester del ácido 5-{3-[(5-Hidroxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-2-butilpirazol-3-carboxílico

30



5 (a) Éster etílico del ácido 5-Amino-2-butilpirazol-3-carboxílico

Se agregó hidruro de sodio (920 mg, 21 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 5-aminopirazol-3-carboxílico (3.10 g, 20 mmol) en acetonitrilo (100 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla obtenida se agitó entonces a temperatura ambiente por 30 minutos. La solución de reacción se enfrió en hielo, y se agregó entonces a esta yoduro de butilo (2.3 mL, 20 mmol). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente por 1 hora, y después a 60°C por 1 hora. La solución de reacción se dejó a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, el solvente se destiló separado, y se agregó entonces agua al residuo, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), para así obtener el compuesto del título (1.60 g, rendimiento: 38%) en la forma de una sustancia aceitosa amarilla pálida.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.58 (1H, s), 4.66 (2H, brs), 4.27 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.90 (2H, t, J = 7.1 Hz), 1.84-1.76 (2H, m), 1.37-1.24 (5H, m), 0.94 (3H, t, J = 7.4 Hz).

(b) Etil ester del ácido 5-{3-[(5-Hidroxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoate}amino-2-butilpirazol-3-carboxílico

30 Las reacciones se realizaron en la misma manera como

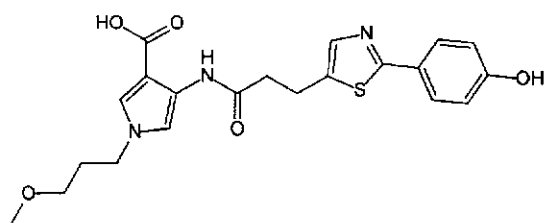
en los Ejemplos 1(c) y 3(d) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 17(a) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 3(b), para así obtener el compuesto del título en la forma de un polvo incoloro.

5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 10.6 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.19 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 8.4 y 3.0 Hz), 4.04 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.45-3.34 (2H, m), 3.22 (2H, t, J = 6.9 Hz), 1.74-1.71 (2H, m), 1.24-1.17 (2H, m), 0.87 (3H, t, J = 7.4 Hz).

10 (Ejemplo 18)

Ácido 4-{3-[2-(4-Hidroxí-2-metilfenol)tiazol-5-il]propanoil}amino-1-(3-metoxipropil)pirrol-3-carboxílico

15



(a) Clorhidrato de éster etílico del ácido 4-Amino-1-(3-metoxipropil)pirrol-3-carboxílico

20 Las reacciones se realizaron en la misma manera como en los Ejemplos 11(a) y 11(b) usando 3-metoxipropilamina, para así obtener el compuesto del título.

25 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.95 (2H, brs), 7.51 (1H, s), 7.07 (1H, s), 4.21 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.99 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.24 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.22 (3H, s), 1.95-1.90 (2H, m), 1.28 (3H, t, J = 7.1 Hz).

(b) Ácido 4-{3-[2-(4-Hidroxí-2-metilfenol)tiazol-5-il]propanoil}amino-1-(3-metoxipropil)pirrol-3-carboxílico

Las reacciones se realizaron en la misma manera como en los Ejemplos 1(c) y 1(d) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 18(a) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 6(a), para

30

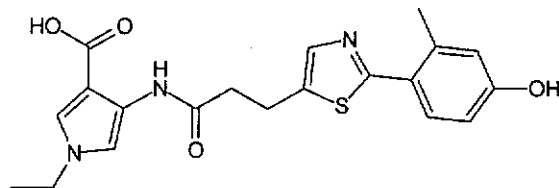
KA

así obtener el compuesto del título en la forma de un polvo incoloro.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 9.35 (1H, s), 7.68 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.55 (1H, s), 7.30 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.84 (2H, d, J = 8.7 Hz), 3.92 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.23 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.22 (3H, s), 3.12 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.75 (2H, t, J = 7.1 Hz), 1.93-1.88 (2H, m) MS m/z : 430 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo 19)

10 Ácido 4-{3-[2-(4-Hidroxí-2-metilfenol)tiazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



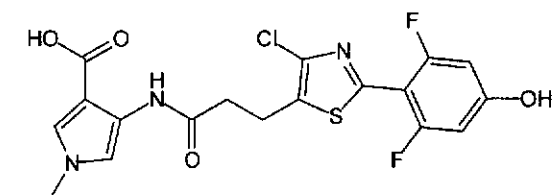
15 Usando éster etílico del ácido 3-(2-bromotiazol-5-il)propiónico sintetizado por el Método similar al Método descrito en J. Med. Chem., 2007, 50, p. 6303 y el compuesto obtenido en el Ejemplo 12(b), se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 1(c)-1 para obtener un
20 compuesto amida. Usando el compuesto amida obtenido y ácido 2-metil-4-metoxifenilborónico, se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 7(b). Usando el compuesto obtenido, las reacciones se realizaron en la misma manera como en los Ejemplos 1(c)-2 y 1(d), para así obtener el compuesto
25 del título en la forma de un polvo.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 12.2 (1H, brs), 9.79 (1H, s), 9.36 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.34 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.71 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 3.92 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.15 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.76 (2H, t, J = 7.3

Hz), 2.44 (3H, s), 1.31 (3H, t, $J = 7.2$ Hz). MS m/z : 398 (M-H)⁻

(Ejemplo 20)

Ácido 4-{3-[4-Cloro-2-(4-hidroxi-2,5-difluorofenol)thiazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



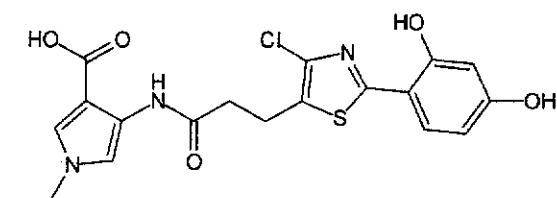
Usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 7(a) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 12(b), se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 1(c)-1 para obtener un compuesto amida. Usando el compuesto amida obtenido y ácido 2,5-difluoro-4-metoxifenilborónico, se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 7(b). Usando el compuesto obtenido, las reacciones se realizaron en la misma manera como en los Ejemplos 1(c) -2 y 1(d), para así obtener el compuesto del título en la forma de un polvo incoloro.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.2 (1H, brs), 11.0 (1H, s), 9.37 (1H, s), 7.33 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.64 (2H, d, $J = 10.6$ Hz), 3.92 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.12 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.78 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.30 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

MS m/z : 456 (M+H)⁺.

(Ejemplo 21)

Ácido 4-{3-[4-Cloro-2-(2,4-dihidroxifenol)thiazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



146

(a) Ácido 2,4-Bis(metoximetilenoxi)fenilborónico

Se agregó hidruro de sodio (10.64 g, 279 mmol) a DMF (200 mL), y a la mezcla de reacción anterior se agregó entonces una suspensión de 4-bromoresorcinol (24.74 g, 127 mmol) en DMF (50 mL) por goteo bajo enfriamiento en hielo. La mezcla obtenida se agitó por 1 hora, y se agregó entonces clorometil metiléter (22.2 mL, 292 mmol) a la solución de reacción. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente por 13 horas. Posteriormente, se agregó agua a la solución de reacción, y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Posteriormente, el solvente se destiló separado. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo) para obtener una sustancia aceitosa incolora (33.5 g, rendimiento: 95%). El compuesto obtenido (33.5 g, 121 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (450 mL), y bis(pinacolato)diboro (61.4 g, 242 mmol), acetato de potasio (35.6 g, 367 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (14.8 g, 18.13 mmol) se agregaron entonces a la solución. La mezcla obtenida se agitó a 95°C por 4 días. Posteriormente, la solución de reacción se concentró, y se agregó entonces agua a esta, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Posteriormente, el solvente se destiló separado. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo), para así obtener el compuesto del título (26.3 g, rendimiento: 67%) en la forma de una sustancia aceitosa amarilla.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.65 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.72 (1H, dd, J = 7.8, 2.3 Hz), 6.70 (1H, d, J = 2.3

K47

Hz), 5.19 (2H, s), 5.18 (2H, s), 3.52 (3H, s), 3.47 (3H, s), 1.33 (12H, s).

(b) Ácido 4-{3-[4-Cloro-2-(2,4-bis(metoximetilenoxi)fenol)tiazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

Usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 7(a) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 12(b), se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 1(c)-1 para obtener un compuesto amida. Usando el compuesto amida obtenido y el compuesto obtenido en el Ejemplo 21(a), se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 7(b), para así obtener el compuesto del título en la forma de polvo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9.34 (1H, brs), 8.25 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.44 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.09 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.89 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.79 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 5.34 (2H, s), 5.21 (2H, s), 4.27 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.90 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.50 (6H, s), 3.24 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.75 (2H, t, J = 7.6 Hz), 1.44 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.1 Hz).

(c) Ácido 4-{3-[4-Cloro-2-(2,4-dihidroxifenol)tiazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

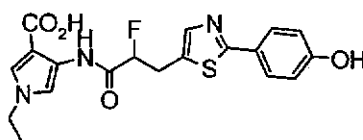
Usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 22(b), se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 1(c)-1. El compuesto de ácido carboxílico obtenido (1.06 g, 2.03 mmol) se disolvió en metanol (15 mL), y se agregó entonces una solución de dioxano-ácido clorhídrico 4N (4.5 mL) a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, y la solución de reacción después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol), para así obtener el compuesto

del título (490 mg, rendimiento: 55%) en la forma de un sólido blanco.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.2 (1H, brs), 10.9 (1H, brs), 9.93 (1H, s), 9.37 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.33 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.43 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.37 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 3.92 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.06 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.73 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.31 (3H, t, J = 7.2 Hz). MS m/z : 436 ($M+H$) $^+$.

(Ejemplo 22)

10 Ácido 4-{3-[2-(4-Hidroxifenil)tiazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



15 (a) Clorhidrato de éster alílico del ácido 4-Amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

Usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 12(a) y 2-(etoximetilen)-2-cianoacetato de alilo sintetizado a partir de cianoacetato de alilo y trietilortoformiato de conformidad con el Método similar al Método descrito en J. Chem. Soc. sección C, 1971, 1501, se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 12(b), para así obtener el compuesto del título en la forma de un polvo amarillo pálido.

^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4): δ (ppm) = 7.51 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.02 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.09-6.01 (1H, m), 5.41-5.36 (1H, m), 5.28-5.25 (1H, m), 4.78-4.76 (2H, m), 4.03 (2H, q, J = 7.2 Hz), 1.43 (3H, t, J = 7.4 Hz).

(b) 5-Hidroximetil-2-(4-metoxifenil)-tiazol

(b)-1

30 Acetato de paladio (0.82 g, 3.66 mmol),

trifenilfosfina (4.80 g, 18.29 mmol), y una solución acuosa de carbonato de sodio 2M (183.0 mL, 366.0 mmol) se agregaron a una solución de 2-bromotiazol (20.00 g, 121.94 mmol) y ácido 4-metoxifenilbórico (25.94 g, 170.71 mmol) en DMF (400 mL). La
5 mezcla obtenida se agitó a 100°C por 3 horas. Posteriormente, se agregó agua a la solución de reacción, y después se extrajo con una mezcla de acetato de etilo y tolueno (1:1). El extracto se lavó con agua y salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El
10 residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto tiazol (20.40 g, rendimiento: 88%) en la forma de una sustancia aceitosa amarilla.

Posteriormente, se agregó por goteo n-butilitio
15 (solución de hexano 2.64 M, 52.5 mL, 138.67 mmol) a una solución del compuesto tiazol obtenido (20.40 g, 106.67 mmol) en THF (500 mL) a -78°C. Después de agitar por 2 horas, se agregó por goteo DMF (16.4 mL, 213.33 mmol) a la solución de reacción, y la temperatura de reacción se elevó entonces a 0°C.
20 La solución se agitó por 2 horas. Posteriormente, se agregó por goteo ácido acético (7.9 mL, 138.67 mmol) a la solución de reacción, y el solvente se destiló entonces separado. El residuo se disolvió en acetato de etilo, y se agregó entonces agua a la solución y las dos capas se separaron. La capa acuosa
25 se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo se recrystalizó de diisopropiléter para obtener un compuesto aldehído (18.31 g, rendimiento: 78%) en la forma de un polvo
30 amarillo.

(b)-2

El compuesto aldehído (18.31 g, 83.51 mmol) obtenido en el Ejemplo 22(b)-1 se disolvió en una mezcla de THF (150 mL) y metanol (100 mL), y se agregó entonces borohidruro de sodio (3.16 g, 83.51 mmol) a la solución a 0°C. La mezcla obtenida se agitó por 15 minutos. Posteriormente, una solución acuosa de ácido cítrico al 10% se agregó a la solución de reacción, y el solvente se destiló entonces separado, seguido por extracción dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración, para así obtener el compuesto del título (18.2 g, rendimiento: 99%) en la forma de un sólido blanco.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.87 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.65 (1H, s), 6.96 (2H, d, 9.0 Hz), 4.88 (2H, s), 3.86 (3H, s).

(c) 5-Bromometil-2-(4-metoxifenil)-tiazol

Tetrabromuro de carbono (21.86 g, 83.35 mmol) y trifenilfosfina (27.64 g, 83.53 mmol) se agregaron a una solución del compuesto (18.20 g, 2.75.78 mmol) obtenido en el Ejemplo 22(b) en diclorometano (500 mL) a temperatura ambiente. La mezcla obtenida se agitó por 15 minutos. Posteriormente, el solvente se destiló separado, y el residuo entonces se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), para así obtener el compuesto del título (21.53 g, rendimiento: 100%) en la forma de un sólido amarillo pálido.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.86 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.73 (1H, s), 6.95 (2H, d, J = 9.0 Hz), 4.75 (2H, s), 3.86 (3H, s).

(d) Ácido 3-[2-(4-Metoxifenil)tiazol-5-il]-2-

fluoropropiónico

Se agregó T-butoxido de potasio a una solución de éster dietílico del ácido fluoromalónico (14.18 g, 79.57 mmol) en THF (250 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla obtenida se agitó entonces por 10 minutos. La solución de reacción se enfrió a 0°C. Una solución del compuesto (21.53 g, 75.78 mmol) obtenido en el Ejemplo 22(c) en THF (50 mL) se agregó a esta, y la temperatura de reacción entonces se elevó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, y se agregó entonces ácido acético (0.87 mL, 15.16 mmol) a la solución de reacción. Posteriormente, el solvente se destiló separado, y se agregó entonces agua al residuo, seguido por extracción dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto diéster (21.50 g, rendimiento: 74%) en la forma de una sustancia aceitosa amarilla.

Se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (140 mL, 140 mmol) a una solución del compuesto diéster obtenido (21.50 g, 56.37 mmol) en etanol (400 mL), y la mezcla obtenida se agitó entonces a temperatura ambiente por 1 hora. Posteriormente, se agregó ácido clorhídrico 5M a la solución de reacción para hacerla acídica, y el solvente se destiló entonces separado hasta que el volumen de la solución de reacción llegó a la mitad del volumen original. Lo precipitado generado se recolectó por filtración. Lo filtrado se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con salina saturada, y después se secó sobre sulfato de

sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo se combinó con lo precipitado recolectado por filtración, y el producto obtenido se disolvió entonces en una mezcla de 1,4-dioxano 250 mL) y xileno (250 mL). La mezcla obtenida se agitó a 130°C por 20 horas. Posteriormente, el solvente se destiló separado, y el residuo después se lavó con acetonitrilo, para así obtener el compuesto del título (14.18 g, rendimiento: 89%) en la forma de un polvo incoloro.

¹H NMR (400 MHz, CD3OD): δ (ppm) = 7.82 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.59 (1H, s), 7.01 (2H, d, J = 9.0 Hz), 5.23 (1H, ddd, J = 3.9, 6.3 y 48.1 Hz), 3.85 (3H, s), 3.60-3.40 (2H, m).

(e) Ácido 4-{3-[2-(4-Metoxifenil)tiazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

HATU (23.00 g, 60.49 mmol) y trietilamina (21.1 mL, 151.23 mmol) se agregaron a 0°C a una solución del compuesto (14.18 g, 50.41 mmol) obtenido en el Ejemplo 22(d) y el compuesto (11.62 g, 50.41 mmol) obtenido en el Ejemplo 22(a) en DMF (300 mL). La temperatura de la mezcla obtenida se elevó a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó entonces por 1 hora. Posteriormente, se agregó agua a la solución de reacción, seguido por extracción dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto amida (19.91 g, rendimiento: 86%) en la forma de una sustancia almibarada amarilla.

Morfolina (7.9 mL, 90.97 mmol) y tetraquistrifenilfosfina paladio (2.50 g, 2.17 mmol) se agregaron a una solución del compuesto amida obtenido (19.82 g,

43.32 mmol) en acetonitrilo (250 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla obtenida se agitó entonces por 6.5 horas. Posteriormente, ácido clorhídrico 5M se agregó a la solución de reacción para hacerla acídica, y lo precipitado generado se recolectó entonces por filtración. Lo precipitado se lavó con diclorometano, para así obtener el compuesto del título (17.43 g, rendimiento: 96%) en la forma de un polvo amarillo pálido.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 10.0 (1H, brs), 7.81 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.65 (1H, s) 7.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.34 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.03 (2H, d, J = 9.0 Hz), 5.49 (1H, ddd, J = 3.9, 6.7 y 48.5 Hz), 3.94 (2H, q, 7.0 Hz), 3.81 (3H, s), 3.63-3.42 (2H, m), 1.32 (3H, t, J = 7.0 Hz).

(f) Ácido 4-{3-[2-(4-hidroxifenil)thiazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

El compuesto obtenido en el Ejemplo 22(d) se trató en la misma manera como en el Ejemplo 1(d), para así obtener el compuesto del título en la forma de un polvo amarillo pálido.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 10.0 (1H, brs), 7.70 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.60 (1H, s) 7.37 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.33 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.84 (2H, d, J = 8.6 Hz), 5.48 (1H, ddd, J = 3.1, 6.3 and 47.3 Hz), 3.94 (2H, q, 7.0 Hz), 3.61-3.40 (2H, m), 1.31 (3H, t, J = 7.0 Hz).

MS m/z : 403 ($M+H$) $^+$.

(Ejemplo 23)

Ácido (-)-4-{3-[2-(4-Hidroxifenil)thiazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico y

Ácido (+)-4-{3-[2-(4-hidroxifenil)thiazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

El ácido ($\pm$)-4-{3-[2-(4-hidroxifenil)thiazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico obtenido en el

BA

Ejemplo 22 se sometió a cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), para así obtener el compuesto del título.

Las condiciones de HPLC para fraccionamiento y análisis fueron como se describe abajo.

5 Condiciones (1) (para fraccionamiento)

Columna: CHIRALPAK IC, 2.5 cm ϕ x 25 cm

Fase móvil: hexano/etanol/ácido trifluoroacético
(70/30/0.1) (V/V/V)

Velocidad de flujo: 15 mL/min

10 Detector: UV (254 nm)

Temperatura de columna: 25°C

Concentración de muestra: 100 mg de forma racémica/10
mL de una mezcla de (hexano:etanol (1:1) (V/V))

Cantidad de muestra vertida: 1 mL

15 Condiciones (2) (para análisis)

Columna: CHIRALPAK IC, 0.46 cm ϕ x 25 cm

Fase móvil: hexano/etanol/ácido trifluoroacético
(70/30/0.1) (V/V/V)

Velocidad de flujo: 1.0 mL/min

20 Detector: UV (254 nm)

Temperatura de columna: 25°C

(a) Ácido (-)-4-{3-[2-(4-Hidroxifenil)tiazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

Propiedad: sólido amarillo pálido

25 Tiempo de retención bajo condiciones (2): 6.1 min

$[\alpha]^{20}_D$: -135.6° (c = 1.00, etanol)

^1H NMR: Es idéntico al ácido ($\pm$)-4-[3-{2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il}-2-fluoropropanoil]amino-1-etilpirrol-3-carboxílico en el Ejemplo 22.

(b) Ácido (+)-4-{3-[2-(4-Hidroxifenil)tiazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

Propiedad: sólido amarillo pálido

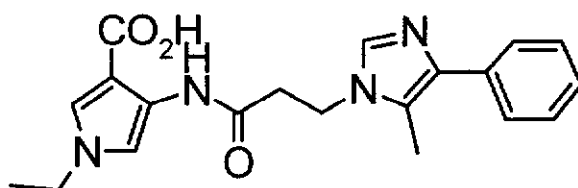
Tiempo de retención bajo condiciones (2): 7.2 min

5 $[\alpha]^{20}_D$: +140.6° (c = 1.00, etanol)

^1H NMR: Es idéntico al ácido ($\pm$)-4-[3-{2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il}-2-fluoropropanoil]amino-1-etilpirrol-3-carboxílico en el Ejemplo 22.

(Ejemplo 24)

10 Ácido 4-{3-(4-Fenil-5-metilimidazol-1-il)propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



15

(a) Éster etílico del ácido 4-[3-(4-Fenil-5-metilimidazol-1-il)propanoil]amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

Acrilato de etilo (242 μL , 2.24 mmol) y poliestireno-1,5,7-triazabicyclo[4,4,0]dec-5-eno (72 mg, 0.19 mmol) se
20 agregaron a una solución de 4-bromo-5-metilimidazol (300 mg, 1.86 mmol) en acetonitrilo (3 mL). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente por 16 horas, y después a 60°C por 8 horas. La solución de reacción se filtró y después se concentró para así obtener un aducto como una mezcla isométrica (6: 1).

25 Tetraquistrifenilfosfina paladio (56.0 mg, 0.05 mmol) y una solución acuosa de carbonato de sodio 2M (1.5 mL, 3.0 mmol) se agregaron a una solución del aducto obtenido (253.2 mg, 0.97 mmol) y ácido fenilborónico (141.9 mg, 1.16 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL), y después se llevó a cabo una reacción
30 usando un reactor de microondas (140°C, 30 minutos).

Posteriormente, se agregó ácido clorhídrico 5 M a la solución de reacción para hacerla acídica, y después se concentró.

HATU (479.5 mg, 1.26 mmol) y trietilamina (540 μ L, 3.88 mmol) se agregaron a 0°C a una solución del residuo
 5 obtenido y el compuesto (212.1 mg, 0.97 mmol) obtenido en el Ejemplo 12(b) en DMF (6 mL). La temperatura de la mezcla obtenida se elevó a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó entonces por 1 hora. Posteriormente, se agregó agua a la solución de reacción, y después se extrajo con acetato de etilo
 10 dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo), para así obtener el compuesto del título (140.0 mg,
 15 rendimiento en tres etapas: 37%) en la forma de una sustancia almibarada amarilla.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9.35 (1H, brs), 7.63 (2H, dd, J = 1, 2 y 8.2 Hz), 7.56 (1H, s), 7.39 (2H, dd, J = 7.4 y 8.2 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.24 (1H, tt, J =
 20 1.2 y 7.4 Hz), 7.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.33 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.25 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.90 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.82 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.43 (3H, s), 1.44 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.32 (3H, t, J = 7.4 Hz).

(b) Ácido 4-[3-(4-Fenil-5-metilimidazol-1-il)propanoil]amino-1-etilpirrol-3-carboxílico
 25

Se agregó solución acuosa de hidróxido de litio 1M (1.14 mL, 1.14 mmol) a una solución del compuesto (140.0 mg, 0.38 mmol) obtenido en el Ejemplo 24(a) en etanol (2.0 mL), y la mezcla obtenida se agitó entonces a 70°C por 3 horas.
 30 Posteriormente, la solución de reacción se neutralizó con ácido

clorhídrico 5M, y el solvente se destiló entonces separado. El residuo se purificó por cromatografía líquida de fase inversa (acetonitrilo/agua), para así obtener el compuesto del título (68.2 mg, rendimiento: 45%) en la forma de un polvo incoloro.

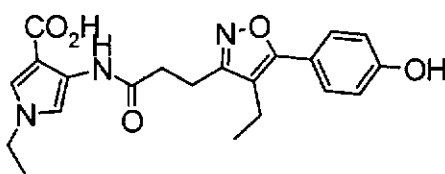
5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.35 (1H, brs), 7.61 (1H, s), 7.58 (2H, dd, J = 1, 2 y 8.6 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 7.4 y 8.6 Hz), 7.33 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.29 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.20 (1H, tt, J = 1.2 y 7.4 Hz), 4.22 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.91 (2H, q, J = 7.0 Hz), 2.90 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.39 (3H, s), 1.30 (3H, t, J = 7.0 Hz).

MS m/z : 367 ($M+H$) $^+$.

(Ejemplo 25)

Ácido 4-{3-[3-(4-Hidroxifenil)-4-etilisoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

15



(a) clorhidrato de éster bencílico del ácido 4-Amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

20

Usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 11(a) y 2-(etoximetilen)-2-cianoacetato de bencilo sintetizado a partir de cianoacetato de bencilo y trietilortoformiato de conformidad con el Método similar al Método descrito en J. Chem. Soc. sección C, 1971, 1501, se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 11(b), para así obtener el compuesto del título en la forma de un polvo amarillo pálido.

25

^1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4): δ (ppm) = 7.51 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.44 (2H, d, J = 6.9 Hz), 7.38-7.31 (3H, m), 7.02 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.31 (2H, s), 4.02 (2H, t, J = 7.4 Hz), 1.42 (3H, t, J = 7.4 Hz).

30

158

(b) Ácido 3-[3-(4-Benciloxifenil)-4-bromoisoxazol-5-il]propiónico

1,4-Fenilendiisocianato (19.95 g, 124.56 mmol) y trietilamina (26.0 mL, 186.73 mmol) se agregaron a una solución de 1-(benciloxi)-4-etinilbenceno (12.97 g, 62.28 mmol) y éster metílico del ácido 4-nitrobutanoico (13.74 g, 93.42 mmol) en tolueno (700 mL). La mezcla obtenida se agitó a 110°C por 6 horas. La solución de reacción se filtró con celite, y el solvente se destiló entonces separado. El residuo se lavó con diisopropiléter para obtener un compuesto isoxazol (14.50 g, rendimiento: 69%) en la forma de un polvo incoloro.

Se agregó N-Bromosuccinimida (15.37 g, 86.33 mmol) a una solución del compuesto isoxazol obtenido (27.73 g, 82.22 mmol) en DMF (220 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla obtenida se agitó entonces por 5.5 horas. Posteriormente, se agregó agua (70 mL) a la solución de reacción, y los cristales crudos precipitados se recolectaron por filtración, para así obtener un compuesto bromo en la forma de un polvo de color gris.

El compuesto bromo obtenido se disolvió en una mezcla de metanol (400 mL) y THF (100 mL), y se agregó entonces una solución acuosa de hidróxido de sodio 3M (55 mL, 165 mmol) a la solución. La mezcla obtenida se agitó a 60°C por 1.5 horas. Posteriormente, se agregó ácido clorhídrico 5 M a la solución de reacción para hacerla acídica, y los cristales crudos precipitados se recolectaron por filtración, para así obtener el compuesto del título (32.20 g, rendimiento en dos etapas: 97%) en la forma de un polvo incoloro.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.97 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.45-7.33 (5H, m), 7.08 (2H, d, J = 8.8 Hz), 5.13 (2H,

139

s), 3.03 (2H, t, $J = 8.3$ Hz), 2.91 (2H, t, $J = 8.3$ Hz).

(c) Éster bencílico del ácido 4-{3-[3-(4-Benciloxifenil)-4-vinilisoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

5 HATU (23.00 g, 60.49 mmol) y trietilamina (21.1 mL, 151.23 mmol) se agregaron a 0°C a una solución del compuesto (19.06 g, 47.37 mmol) obtenido en el Ejemplo 25(b) y el compuesto (13.30 g, 47.37 mmol) obtenido en el Ejemplo 25(a) en DMF (250 mL). La temperatura de la mezcla obtenida se elevó a
10 temperatura ambiente, y la mezcla se agitó entonces por 2 horas. Posteriormente, se agregaron agua y acetato de etilo a la solución de reacción, y los cristales crudos precipitados se recolectaron entonces por filtración seguido por lavado con agua y acetonitrilo, para así obtener un compuesto amida (27.34
15 g, rendimiento: 92%) en la forma de un polvo de color gris.

Tetraquistrifenilfosfina paladio (0.99 g, 0.86 mmol) y una solución acuosa de carbonato de sodio 2M (64 mL, 128 mmol) se agregaron a una solución del compuesto amida obtenido (27.00 g, 42.96 mmol) y pinacoléster del ácido vinilbórico
20 (9.92 g, 64.44 mmol) en DMA (270 mL). La mezcla obtenida se agitó a 130°C por 1 hora. Posteriormente, se agregó agua a la solución de reacción, y después se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro,
25 seguido por concentración. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), para así obtener el compuesto del título (20.43 g, rendimiento: 83%) en la forma de un sólido incoloro.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 9.33 (1H, brs),
30 7.65 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.45-7.31 (6H, m), 7.12 (1H, d, $J =$

2.9 Hz), 7.06 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.60 (1H, dd, $J = 11.7$ y 18.1 Hz), 5.58 (1H, d, $J = 18.1$ Hz), 5.41 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 5.27 (2H, s), 5.12 (2H, s), 3.88 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.19 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.90 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 1.42 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

(d) Ácido 4-{3-[3-(4-Hidroxifenil)-4-etilisoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

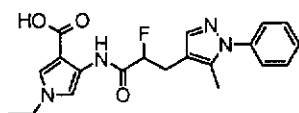
El compuesto (18.52 g, 32.17 mmol) obtenido en el Ejemplo 25(c) se disolvió en una mezcla de etanol (145 mL) y THF (145 mL), y se agregó entonces 20% de hidróxido de paladio-carbono (1.85 g) a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno por 5 horas. Posteriormente, la solución de reacción se filtró con celite y Empore (marca registrada) y después se concentró. Los cristales crudos obtenidos se lavaron con acetonitrilo, para así obtener el compuesto del título (11.51 g, rendimiento: 90%) en la forma de un polvo incoloro.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.23 (1H, s), 9.98 (1H, s), 9.39 (1H, s), 7.50 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.91 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 3.91 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.93 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.79 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.56 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 1.30 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.14 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

MS m/z : 398 (M+H)+.

(Ejemplo 26)

Ácido 4-[2-Fluoro-3-(5-metil-1-fenilpirazol-5-il)propanoil]amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



(a) 5-metil-1-fenilpirazol-4-carboxilato de etilo

Una mezcla de acetoacetato de etilo (1.5 g, 11.5

mmol) y dimetil acetal de dimetilformamida (1.68 mL, 12.7 mmol) se agitó a 120°C por 2 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó entonces a esta una solución de clorhidrato de fenilhidrazina (1.67 g, 11.5 mmol) en etanol (30 mL). La mezcla obtenida se agitó a 80°C por 2.5 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con un aparato de purificación por fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 1:19-3:7), para así obtener el compuesto del título (2.32 g, 87%) en la forma de un producto aceitoso amarillo.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.06 (1H, s), 7.57-7.42 (5H, m), 4.36 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.60 (3H, s), 1.41 (3H, t, J = 7.3 Hz).

15 (b) (5-Metil-1-fenilpirazol-4-il) metanol

El compuesto (2.32 g, 10 mmol) obtenido en el Ejemplo 26(a) se disolvió en THF (25 mL), y la mezcla obtenida se agitó entonces bajo enfriamiento en hielo. Se agregó gradualmente hidruro de aluminio y litio (0.38 g, 10 mmol) a la solución de reacción, y la mezcla obtenida se agitó entonces por 1.5 horas, mientras se eleva la temperatura de la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Posteriormente, se agregó agua a la solución de reacción, y los materiales insolubles se removieron entonces por filtración con celite. Lo filtrado se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración bajo presión reducida. El residuo se purificó con un aparato de purificación por fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 1:1-4:1), para así obtener el compuesto del título (1.46 g, 77%) en la

forma de un sólido incoloro.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.62 (1H, s), 7.50-7.34 (5H, m), 4.59 (2H, s), 2.33 (3H, s), 1.45 (1H, brs).

MS m/z: 189 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 (c) 5-Metil-1-fenilpirazol-4-carbaldehído

El compuesto (700 mg, 3.7 mmol) obtenido en el Ejemplo 26(b) se disolvió en THF (15 mL), y se agregó entonces dióxido de manganeso (1102 mg, 11.2 mmol) a la solución. La mezcla obtenida se agitó a 70°C por 3 horas. Posteriormente, 10 los materiales insolubles se removieron por filtración, y lo filtrado después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con un aparato de purificación por fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 1:9-3:7), para así obtener el compuesto del título (575 mg, 83%) en la forma de un 15 producto aceitoso incoloro.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 9.97 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.55-7.40 (5H, m), 2.58 (3H, s).

(d) 2-fluoro-3-(5-metil-1-fenilpirazol-4-il) acrilato de etilo

20 Se suspendió hidruro de sodio (32 mg, 0.83 mmol) en THF (3 mL), y bajo enfriamiento en hielo, se agregó por goteo 2-fluoro-2-fosfonoacetato de trietilo (0.17 mL, 0.83 mmol) a la suspensión. Quince minutos después, una solución del compuesto (140 mg, 0.75 mmol) obtenido en el Ejemplo 26(c) en THF (3 mL) 25 se agregó por goteo a la solución de reacción, y la mezcla obtenida se agitó entonces por 2 horas, mientras se eleva la temperatura de la solución de reacción a temperatura ambiente. Posteriormente, se agregó una solución acuosa de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, seguido por extracción tres 30 veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salina

saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración bajo presión reducida. El residuo se purificó con un aparato de purificación por fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 1:9-3:7), para así obtener
 5 el compuesto del título (123 mg, 60%, mezcla E/Z) en la forma de un sólido incoloro.

MS m/z: 275 (M+H)⁺.

(e) 2-fluoro-3-(5-metil-1-fenilpirazol-4-il) propionato de etilo

10 El compuesto (120 mg, 0.44 mmol) obtenido en el Ejemplo 26(d) se disolvió en una mezcla de etanol (5 mL) y THF (5 mL), y se agregó entonces 10% de paladio-carbono (24 mg) a la solución. La mezcla obtenida se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente por 10 horas. Posteriormente,
 15 se agregó 10% de paladio en carbono (24 mg) a la solución de reacción, y la mezcla obtenida se agitó además por 10 horas. Posteriormente, se removió el catalizador por filtración, y lo filtrado después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con un aparato de purificación por fraccionamiento
 20 (Biotage, acetato de etilo:hexano = 1:9-3:7), para así obtener el compuesto del título (67 mg, 55%) en la forma de un producto aceitoso incoloro.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.51 (tH, s), 7.48-7.33 (5H, m), 5.04 (tH, ddd, J = 49, 6.7, 4.7 Hz), 4.29-4.20
 25 (2H, m), 3.10 (tH, t, J = 5.9 Hz), 3.04 (1H, t, J = 5.9 Hz), 2.26 (3H, s), 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz).

MS m/z: 277 (M+H)⁺.

(f) Ácido 4-[2-Fluoro-3-(5-metil-1-fenilpirazol-5-il)propanoil]amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

30 Usando una solución acuosa de hidróxido de sodio 5N,

el compuesto obtenido en el Ejemplo 26(e) se convirtió a un compuesto de ácido carboxílico. La reacción se llevó a cabo en la misma manera como en el Ejemplo 1(c) usando el compuesto de ácido carboxílico obtenido y el compuesto obtenido en el

5 Ejemplo 12(b), para así obtener el compuesto del título en la forma de un polvo incoloro.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.3 (tH, brs), 9.92 (tH, brs), 7.52-7.31 (8H, m), 5.36 (1H, ddd, J = 48, 6.7, 3.9 Hz), 3.93 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.19-2.93 (2H, m), 2.21 (3H, s), 1.30 (3H, t, J = 7.4 Hz).

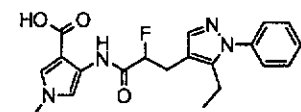
10

MS m/z: 383 (M-H) $^-$.

(Ejemplo 27)

Ácido 4-[3-(5-Etil-1-fenilpirazol-5-il)-2-fluoropropanoil]amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

15



Usando acetato de metilpropanoilo en lugar de macetoacetato de etilo, se llevó a cabo una reacción en la

20 misma manera como en el Ejemplo 26 para obtener el compuesto del título.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.3 (1H, brs), 9.94 (1H, brs), 7.52-7.31 (8H, m), 5.35 (1H, ddd, J = 48, 7.0, 3.9 Hz), 3.91 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.19-2.93 (2H, m), 2.63 (2H, dq J = 7.4, 3.1 Hz), 1.28 (3H, t, J = 7.4 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz).

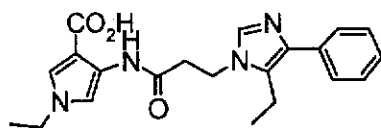
25

MS m/z: 397 (M-H) $^-$.

(Ejemplo 28)

Ácido 4-{3-(4-Fenil-5-etilimidazol-1-il)propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

30



5 (a) 5-Etil-4-fenilimidazol

Se agregó una solución acuosa (5 mL) de ácido clorhídrico concentrado (0.6 mL) y tiocianato de sodio (1.62 g, 20.03 mmol) a una solución de clorhidrato de 2-aminopropiofenona (2.00 g, 10.02 mmol) en etanol (20 mL). La
10 mezcla obtenida se agitó a 70°C por 1 hora. El solvente se destiló separado, y se agregó entonces ácido acético (20 mL) al residuo. La mezcla obtenida se agitó a 100°C por 3 horas. Posteriormente, se agregó agua a la solución de reacción, y los cristales crudos precipitados se recolectaron por
15 filtración. Se agregó Ni Raney a una solución de los cristales crudos obtenidos en etanol (40 mL), y la mezcla obtenida se agitó entonces a 70°C por 2 horas. La solución de reacción se filtró con celite, y lo filtrado después se concentró. El residuo se lavó con acetonitrilo, para así
20 obtener el compuesto del título (0.88 g, rendimiento en dos etapas: 45%).

(b) Éster bencílico del ácido 4-{3-(4-Fenil-5-etilimidazol-1-il)propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

El compuesto (774.2 mg, 3.83 mmol) obtenido en el
25 Ejemplo 28(a) se suspendió en acetonitrilo (15 mL), y se agregaron entonces carbonato de potasio (1058.1 mg, 7.66 mmol), 3-bromopropionato de etilo (736 µL, 5.74 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (28.3 mg, 0.08 mmol) a la suspensión. La mezcla obtenida se agitó a 70°C por 5.5 horas.
30 Posteriormente, se agregaron adicionalmente carbonato de

potasio (525.0 mg, 3.80 mmol) y 3-bromopropionato de etilo (370 μ L, 2.81 mmol) a la solución de reacción, y la mezcla obtenida se agitó entonces por 2.5 horas. Posteriormente, la solución de reacción se filtró con celite, y lo filtrado
5 después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto éster en la forma de una sustancia almibarada amarilla.

Una solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (5.2
10 mL, 5.2 mmol) se agregó a una solución del compuesto éster obtenido en etanol (10 mL), y la mezcla obtenida se agitó entonces por 1 hora. La solución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 5M y después se concentró.

HATU (988.6 mg, 2.60 mmol) y trietilamina (557 μ L,
15 4.00 mmol) se agregaron a 0°C a una solución del residuo obtenido y el compuesto (437.4 mg, 2.00 mmol) obtenido en el Ejemplo 25(a) en DMF (10 mL). La temperatura de la mezcla obtenida se elevó a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó entonces por 1 hora. Posteriormente, se agregó agua a
20 la solución de reacción, y después se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH,
25 hexano/acetato de etilo), para así obtener el compuesto del título (654.4 mg, rendimiento en tres etapas: 56%) en la forma de una sustancia almibarada amarilla.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 9.28 (1H, br.s), 7.65 (2H, dd, J = 8.2 y 1.2 Hz), 7.54 (1H, s), 7.41-7.32 (9H, m), 7.25 (1H, m), 7.13 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.25 (2H, s), 4.32
30

(2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.89 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.84 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.81 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.44 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.26 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

(c) Ácido 4-{3-(4-Fenil-5-etilimidazol-1-il)propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

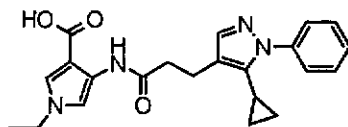
Se agregó 10% Paladio-carbono (59.0 mg) a una solución del compuesto (590.0 mg, 1.25 mmol) obtenida en el Ejemplo 28(b) en etanol (10 mL), y la mezcla obtenida después se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente por 5 horas. Posteriormente, se agregó metanol a la solución de reacción, y la mezcla después se calentó. La solución de reacción se filtró con celite, y lo filtrado después se concentró. El residuo se lavó con metanol, a fin de obtener el compuesto del título (380.2 mg, rendimiento: 80%) en la forma de un polvo incoloro.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.21 (1H, br.s), 9.39 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.59 (2H, dd, $J = 1.2$ y 7.8 Hz), 7.37 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.21 (1H, tt, 1.2 y 7.8 Hz), 4.21 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.91 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 2.94 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.82 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 1.30 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.21 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

MS m/z : 381 ($M + H$) $^+$.

(Ejemplo 29)

25 Ácido 4-[3-(5-Ciclopropil-1-fenilpirazol-5-il)propanilamino]-1-etilpirrol-3-carboxílico



30 (a) 5-Ciclopropil-1-fenilpirazol-4-carbaldehído

Se llevaron a cabo reacciones en la misma manera como en los Ejemplos 26(a) hasta (c) usando 3-ciclopropil-3-oxopropionato de metilo, a fin de obtener el compuesto del título en la forma de un sólido incoloro.

5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 10.0 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.55-7.41 (5H, m), 2.03-1.95 (1H, m), 1.03-0.97 (2H, m), 0.81-0.76 (2H, m).

(b) (5-ciclopropil-1-fenilpirazol-4-il)acrilato de etilo

10 Se llevaron a cabo reacciones en la misma manera como en los Ejemplos 26(d) y 26(e) usando el compuesto obtenido en el ejemplo 29(a) y fosfonoacetato de trietilo, a fin de obtener el compuesto del título en la forma de un producto aceitoso incoloro.

15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.54-7.49 (2H, m), 7.45-7.39 (3H, m), 7.35-7.30 (1H, m), 4.15 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 2.86 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.62 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.82-1.73 (1H, m), 1.25 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 0.86-0.80 (2H, m), 0.45-0.39 (2H, m). MS m/z : 285 ($M + H$) $^+$.

20 (c) Ácido 4-[3-(5-Ciclopropil-1-fenilpirazol-5-il)propanoil]amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

25 Se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en los Ejemplos 26(f) usando el compuesto obtenido en el ejemplo 29(b), a fin de obtener el compuesto del título en la forma de un producto aceitoso incoloro.

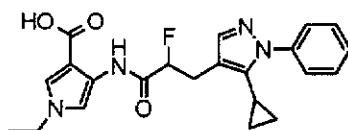
30 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 12.2 (1H, brs), 9.34 (1H, brs), 7.57-7.52 (2H, m), 7.49-7.44 (3H, m), 7.38-7.33 (1H, m), 7.31 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.27 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 3.90 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.79 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.65 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 1.99-1.90 (1H, m), 1.29 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 0.83-

0.76 (2H, m), 0.36-0.30 (2H, m). MS m/z: 391 (M - H)⁻.

(Ejemplo 30)

Ácido 4-[3-(5-Ciclopropil-1-fenilpirazol-5-il)-2-fluoropropanilamino]-1-etilpirrol-3-carboxílico

5



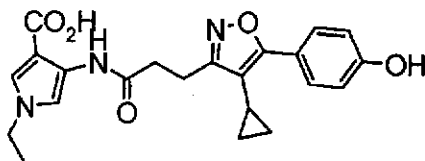
Se llevaron a cabo reacciones en la misma manera como en los Ejemplos 26(d) hasta (f) usando el compuesto obtenido en el ejemplo 29(a), a fin de obtener el compuesto del título en la forma de un sólido incoloro.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.4 (1H, brs), 9.99 (1H, brs), 7.58-7.51 (2H, m), 7.50-7.44 (3H, m), 7.40-7.32 (3H, m), 5.40 (1H, ddd, J = 48, 7.4, 3.1 Hz), 3.93 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.22 (1H, ddd, J = 27, 16, 3.1 Hz), 3.06 (1H, ddd J = 27, 16, 7.4 Hz), 1.98-1.89 (1H, m), 1.31 (3H, t, J = 7.4 Hz), 0.82-0.75 (2H, m), 0.37-0.26 (2H, m).

MS m/z: 409 (M-H)⁻.

(Ejemplo 31)

20 Ácido 4-{3-[3-(4-Hidroxifenil)-4-ciclopropilisoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



25 (a) éster etílico del ácido 4-{3-[3-(4-Metoxifenil)-4-ciclopropilisoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

Se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 25(b) usando 1-metoxi-4-propanoilbenceno. Usando el compuesto obtenido de la reacción anteriormente descrita, el

compuesto obtenido en el ejemplo 12(b) y ácido ciclopropilbórico, llevaron a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 25(c), a fin de obtener el compuesto del título.

5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 9.38 (1H, br.s), 7.80 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.43 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.09 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.98 (2H, d, J = 9.0 Hz), 4.28 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.89 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.87 (3H, s), 3.17 (2H, dd, J = 7.4 y 8.2 Hz), 2.93 (2H, dd, J = 7.4 y 8.2 Hz), 1.66 (1H, m),
10 1.43 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.0 Hz), 0.97 (2H, m), 0.43 (2H, m).

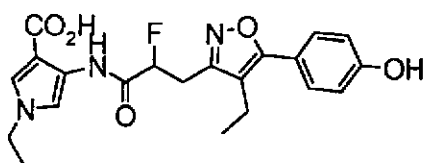
(b) ácido 4-{3-[3-(4-Hidroxifenil)-4-ciclopropilisoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

15 Se llevaron a cabo reacciones en la misma manera como en los Ejemplos 1(c)-2 y 1(d) usando el compuesto obtenido en el ejemplo 31(a), a fin de obtener el compuesto del título en la forma de un polvo amarillo pálido.

20 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 12.21 (1H, br.s), 9.97 (1H, s), 9.30 (1H, br.s), 7.66 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.29 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.90 (2H, d, J = 8.8 Hz), 3.91 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.83 (2H, t, J = 7.3 Hz), 1.74 (1H, m), 1.30 (3H, t, J = 7.3 Hz), 0.94 (2H, m), 0.35 (2H, m). MS m/z : 410 ($M + H$) $^+$.

25 (Ejemplo 32)

Ácido 4-{3-[3-(4-Hidroxifenil)-4-etilisoxazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



(a) 3-(4-Metoxifenil)-5-hidroximatilisoxazol

(a)-1

Se agregó 20% étoxido de sodio (28.3 mL, 73.3 mmol) a una solución de 4-metoxiacetofenona (10.0 g, 66.6 mmol) y oxalato de dietilo (10.0 mL, 73.6 mmol) en etanol (125 mL), y la mezcla obtenida después se agitó a 80°C por 6 horas. Posteriormente, se agregaron adicionalmente oxalato de dietilo (4.0 mL, 29.4 mmol) y 20% étoxido de sodio (10.0 mL, 25.9 mmol) a la solución de reacción, y la mezcla obtenida después se agitó a 80°C por 2 horas. Posteriormente, los cristales crudos precipitados se recolectaron por filtración y después se lavaron con etanol para obtener un polvo marrón rojizo.

El polvo marrón rojizo obtenido se suspendió en etanol, y después se agregó clorhidrato de hidroxilamina (4.63 g, 66.6 mmol) a la suspensión. La mezcla obtenida se agitó a 80°C por 1.5 horas. Posteriormente, el solvente se destiló lejos, y después se agregó agua al residuo, seguido por extracción dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con una salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración.

El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/etilacetato) para obtener un compuesto de isoxazol (8.4 g, rendimiento en dos etapas: 51%) en la forma de polvo incoloro.

25 (a)-2

Hidruro de aluminio y litio (1.29 g, 33.97 mmol) se agregó a 0°C a una solución del compuesto isoxazol (8.40 g, 33.97 mmol) obtenido en el ejemplo 32(a)-1 en THF (170 mL). La temperatura de la mezcla obtenida se elevó a temperatura ambiente, y la mezcla después se agitó por 2 horas.

Posteriormente, agua (1.3 mL), se agregaron sucesivamente una solución acuosa de hidróxido de sodio 3M (1.3 mL) y agua (3.6 mL) a la solución de reacción, y la mezcla obtenida después se agitó. La mezcla de reacción se filtró con celite, y lo
5 filtrado después se concentró, a fin de obtener el compuesto del título (6.09 g, rendimiento: 87%) en la forma de un sólido incoloro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.72 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.46 (1H, s), 4.79 (2H, s), 3.86 (3H, s).

10 (b) 3-(4-Metoxifenil)-5-bromometilisoaxazol

Se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 22(c) usando el compuesto obtenido en el ejemplo 32(a) para obtener el compuesto del título.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.72 (2H, d, J =
15 9.0 Hz), 6.99 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.50 (1H, s), 4.46 (2H, s), 3.87 (3H, s).

(c) ácido 3-[3-(4-Metoxifenil)-4-bromoisoxazol-5-il]-2-fluoropropiónico

Se agregó T-butoxido de potasio (3.62 g, 32.23 mmol)
20 a una solución de éster dietílico del ácido fluoromalónico (5.02 g, 28.20 mmol) en DMF (70 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla obtenida después se agitó por 10 minutos. Posteriormente, se agregó una solución del compuesto obtenida en el ejemplo 32(b) (7.20 g, 26.85 mmol) en solución DMF (10
25 mL) a la solución de reacción, y la temperatura de la mezcla obtenida después se elevó a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Posteriormente, se agregaron acetato de etilo (80 mL), tolueno (80 mL) y agua (80 mL) a la solución de reacción y las dos capas se separaron. La
30 capa orgánica obtenida se lavó con agua y una salina saturada,

y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración.

El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/etilacetato) para obtener un compuesto
5 de diéster (9.48 g, rendimiento: 97%) en la forma de una sustancia aceitosa incolora.

Se agregó N-Bromosuccinimida (5.08 g, 28.54 mmol) a una solución del compuesto de diéster obtenido (9.48 g, 25.95 mmol) en DMF (80 mL), y la mezcla obtenida después se agitó a
10 temperatura ambiente por 13 horas. Posteriormente, se agregaron acetato de etilo (80 mL), tolueno (80 mL) y agua (80 mL) a la solución de reacción y las dos capas se separaron. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por
15 concentración. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/etilacetato) para obtener un compuesto de bromo (11.53 g, rendimiento: 100%) en la forma de una sustancia aceitosa incolora.

Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio
20 1M (80 mL, 80 mmol) a una solución del compuesto de bromo obtenido (11.53 g, 25.95 mmol) en etanol (120 mL), y la mezcla obtenida después se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Posteriormente, se agregó ácido clorhídrico 5M a la solución de reacción para volverla ácida, y después se extrajo con
25 acetato de etilo dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con una salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo obtenido se disolvió en 1,4-dioxano (100 mL) y xileno (100 mL), y la mezcla obtenida después se agitó a 130°C por 8 horas.
30 Posteriormente, la solución de reacción se concentró, a fin de

obtener el compuesto del título (8.68 g, rendimiento: 99%) en la forma de un polvo incoloro.

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.98 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.01 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.07 (1H, br.s), 5.45 (1H, ddd, J = 5.1, 7.8 y 48.1 Hz), 3.88 (3H, s), 3.50-3.33 (2H, m).

(d) ácido 4-[3-(3-(4-Hidroxifenil)-4-etilisoxazol-5-il)-2-fluoropropanoil]amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

Se agregaron HATU (2.65 g, 6.97 mmol) y trietilamina(2.43 mL, 17.44 mmol) a 0°C a una solución del compuesto (2.00 g, 5.81 mmol) obtenido en el ejemplo 32(c) y el compuesto (1.63 g, 5.81 mmol) obtenido en el ejemplo 25(a) en DMF (25 mL). La temperatura de la mezcla obtenida se elevó a temperatura ambiente, y la mezcla después se agitó por 1 hora. Posteriormente, se agregó agua a la solución de reacción, y después se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con una salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/etilacetato) para obtener un compuesto de amida (3.18 g, rendimiento: 96%) en la forma de una sustancia acaramelada amarilla.

Se agregaron Tributyl(vinil)estaño (1.45 mL, 4.96 mmol) y tetraquistrifenilfosfina paladio(0.14 g, 0.12 mmol) a una solución del compuesto de amida obtenido (2.36 g, 4.14 mmol) en tolueno (25 mL). La mezcla obtenida se agitó a 110°C por 3 horas. Posteriormente, se agregó una solución acuosa (10 mL) de fluoruro de potasio dihidratada (1.87 g, 19.86 mmol) a la solución de reacción, y la mezcla obtenida después se agitó a temperatura ambiente por 1 hora, y entonces las dos capas se

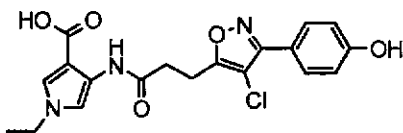
separaron. La capa orgánica se lavó con agua, y entonces se filtró con celite, seguido por concentración. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/etilacetato) para obtener un compuesto de isoxazol de vinilo (1.80g, rendimiento: 84%).

El compuesto de isoxazol de vinilo obtenido (1.25 g, 2.43 mmol) se disolvió en una mezcla de etanol (20 mL) y acetato de etilo (20 mL), y después se agregó 20% hidróxido de paladio-carbono (125 mg) a la solución. La mezcla obtenida se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente por 3 horas. La solución de reacción se filtró con celite, y lo filtrado después se concentró. El residuo se lavó con acetato de etilo, a fin de obtener el compuesto del título (1.00 g, rendimiento: 94%) en la forma de polvo incoloro.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.39 (1H, s), 10.06 (1H, d, J = 3.5 Hz), 9.99 (1H, s), 7.64 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.36 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.92 (2H, d, J = 9.0 Hz), 5.55 (1H, ddd, J = 3.5, 7.8 y 48.1 Hz), 3.95 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.43-3.21 (2H, m), 2.57 (2H, q, J = 7.4 Hz), 1.32 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.12 (3H, t, J = 7.4 Hz).
MS m/z : 430 ($M + H$) $^+$.

(Ejemplo 33)

Ácido 4-{3-[4-Cloro-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



(a) [3-(4-Metoxifenil)isoxazol-5-il]metanol

Se disolvió p-Anisaldehído (3.0 g, 22 mol) en etanol (30 mL), y bicarbonato de sodio (2.2 g, 26 mmol) después se

agregó a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente, y después se agregó una solución acuosa (15 mL) de clorhidrato de hidroxilamina (1.7 g, 24 mmol) a la solución de reacción. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Posteriormente, la solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y una solución acuosa de bicarbonato de sodio después se agregó al residuo, seguido por extracción tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración bajo presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilformamida (40 mL), y la mezcla después se agitó bajo enfriamiento con hielo. Subsecuentemente, se agregó N-clorosuccinimida (2.9 g, 22 mmol) a la solución de reacción. La mezcla obtenida se agitó por 2.5 horas, mientras se elevó la temperatura de la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Posteriormente, se agregó agua a la solución de reacción, y después se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con una salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración bajo presión reducida. El residuo se purificó con un aparato de purificación por fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 2:98 - 2:3). El compuesto de cloro obtenido (2.5g, 13.5 mmol) se disolvió en diclorometano (30 mL), y entonces se agregaron alcohol propargílico (1.2 mL, 20.2 mmol) y trietilamina (2.3 mL, 16.2 mmol) a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó con un aparato de purificación por fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 1:3 - 3:1), a fin de obtener el compuesto del

título (1.8 g, 65%) en la forma de un sólido amarillo.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.71 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.95 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.49 (1H, s), 4.79 (2H, d, J = 5.1 Hz), 3.84 (3H, s), 2.23 (1H, t, J = 5.1 Hz).

5 MS m/z : 206 ($M + H$) $^+$.

(b) 5-Bromometil-3-(4-metoxifenil)isoxazol

El compuesto (1.4 g, 6.8 mmol) obtenido en el ejemplo 33(a) se disolvió en diclorometano (30 mL), y se agregaron trifenilfosfina (2.0 g, 7.5 mmol) y tetrabromuro de carbonato
10 (2.5 g, 7.5 mmol) a la solución bajo enfriamiento con hielo. La mezcla obtenida se agitó por 1 hora. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo entonces se purificó con un aparato de purificación por fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 2:98 - 1:3), a fin de
15 obtener el compuesto del título (1.66 g, 97%) en la forma de un sólido incoloro.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.71 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.96 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.56 (1H, s), 4.48 (2H, s), 3.84 (3H, s).

20 (c) 3-[3-(4-metoxifenil)isoxazol-5-il]propionato de metilo

El compuesto (0.80 g, 2.98 mmol) obtenido en el ejemplo 33(b) se disolvió en acetonitrilo (12 mL), y entonces se agregaron metantricarboxilato de trietilo (0.70 mL, 3.3
25 mmol) y carbonato de potasio (0.49 g, 3.6 mmol) a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, materiales insolubles se removieron por filtración, y lo filtrado después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con un aparato de purificación
30 por fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 1:9 -

3:7) para obtener un compuesto de triéster (1.25 g, cuantitativamente) en la forma de un producto aceitoso incoloro. El compuesto de triéster obtenido se disolvió en una mezcla de etanol (10 mL) y THF (10 mL), y después se agregó una
5 solución acuosa de hidróxido de sodio 5N (4.5 mL, 22 mmol) a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente por 3 días. Posteriormente, la solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y después se agregó ácido acético (30 mL) al residuo. La mezcla obtenida se agitó a 120°C
10 por 6.5 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se concentró bajo presión reducida. Posteriormente, se agregó agua al residuo, y materiales insolubles entonces se recolectaron por filtración. Estos entonces se disolvieron en una mezcla de metanol (6 mL) y THF
15 (6 mL), y después se agregó una solución de trimetilsilildiazometano 2N (3 mL) a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente por 2 días. Posteriormente, la solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo entonces se purificó con un
20 aparato de purificación por fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 1:19 - 2:3), a fin de obtener el compuesto del título (0.71g, 91 %) en la forma de un sólido incoloro.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.70 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.94 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.27 (1H, s), 3.83 (3H, s),
25 3.70 (3H, s), 3.11 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.76 (2H, t, J = 7.4 Hz). MS m/z : 262 ($M + H$) $^+$.

(d) 3-[4-cloro-3-(4-metoxifenil)isoxazol-5-il]propionato de metilo

El compuesto (0.68 g, 2.6 mmol) obtenido en el
30 ejemplo 33(c) se disolvió en ácido acético (10 mL), y después

se agregó N-clorosuccinimida (0.38 g, 2.9 mmol) a la solución. La mezcla obtenida se agitó a 70°C por 2 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y después se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N al residuo, 5 seguido por extracción tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una 10% solución acuosa de ácido cítrico y una salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración bajo presión reducida. El residuo se purificó con un aparato de 10 purificación por fraccionamiento (acetato de etilo: hexano = 1:19 - 1:3), a fin de obtener el compuesto del título (0.23 g, 29%) en la forma de un sólido incoloro.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.80 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.6 Hz), 3.85 (3H, s), 3.71 (3H, s), 15 3.14 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.79 (2H, t, J = 7.4 Hz).

(e) ácido 4-{3-[4-Cloro-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

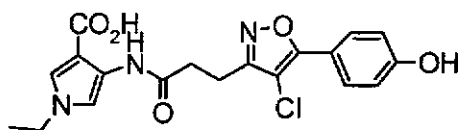
Se llevaron a cabo reacciones en la misma manera como en los Ejemplos 26(f) y 1(d) usando el compuesto obtenido en el 20 ejemplo 33(d), a fin de obtener el compuesto del título en la forma de un sólido amarillo pálido.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.2 (1H, brs), 9.99 (1H, brs), 9.36 (1H, brs), 7.62 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.29 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.90 (2H, d, J = 25 8.6 Hz), 3.89 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.10 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.84 (2H, t, J = 7.4 Hz), 1.28 (3H, t, J = 7.4 Hz).

MS m/z: 402 (M - H)⁻.

(Ejemplo 34)

Ácido 4-{3-[5-(4-Hidroxifenil)-4-cloroisoxazol-3-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico 30



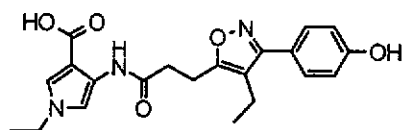
Se llevó a cabo una reacción en la misma manera como
 5 en el Ejemplo 25(b) usando 1-metoxi-4-propanoilbenceno y N-
 clorosuccinimida para obtener un compuesto de ácido
 carboxílico. Usando el compuesto de ácido carboxílico obtenido
 y el compuesto obtenido en el ejemplo 12(b), se llevaron a cabo
 reacciones en la misma manera como en los Ejemplos 1(c) y 1(d),
 10 a fin de obtener el compuesto del título.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.21 (1H, br.s),
 10.23 (1H, br.s), 9.41 (1H, s), 7.79 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.30
 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.29 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.96 (2H, d, J =
 9.0 Hz), 3.91 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.97 (2H, t, J = 7.0 Hz),
 15 2.83 (2H, t, J = 7.0 Hz), 1.30 (3H, t, J = 7.4 Hz). MS m/z : 404
 ($M + H$) $^+$.

(Ejemplo 35)

Ácido 4-{3-[4-Etil-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-
 il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

20



(a) 3-[4-bromo-3-(4-metoxifenil)isoxazol-5-il]propionato de
 metilo

25

El compuesto (0.71 g, 2.7 mmol) obtenido en el
 ejemplo 33(c) se disolvió en ácido acético (14 mL), y después
 se agregó N-bromosuccinimida (0.53 g, 3.0 mmol) a la solución.
 La mezcla obtenida se agitó a 70°C por 4 horas. Posteriormente,
 la solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y
 30 después se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N

al residuo, seguido por extracción tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración bajo presión reducida. El residuo se purificó con un aparato de purificación por fraccionamiento (acetato de etilo:hexano = 1:19 - 3:7), a fin de obtener el compuesto del título (0.65g, 70%) en la forma de un producto aceitoso incoloro.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.79 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.98 (2H, d, J = 9.0 Hz), 3.85 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.15 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.79 (2H, t, J = 7.4 Hz).

MS m/z : 340 ($M + H$) $^+$.

(b) 4-{3-[4-bromo-3-(4-metoxifenil)isoxazol-5-il]propanilamino}-1-etilpirrol-3-carboxilato de etilo

El compuesto (0.65 g, 1.9 mmol) obtenido en el ejemplo 35(a) se disolvió en una mezcla de metanol (6 mL) y THF (6 mL), y después se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 N (1.1 mL, 5.6 mmol) a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Posteriormente, se agregó ácido clorhídrico concentrado (0.47 mL) a la solución de reacción, y la mezcla después se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilformamida (12 mL). A esta solución, se agregaron clorhidrato 4-amino-1-etilpirrol-3-carboxilato de etilo (0.42 g, 1.9 mmol), HATU (0.79 g, 2.1 mmol), y diisopropiletilamina (0.66 mL, 3.8 mmol), y la mezcla obtenida después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, una solución acuosa de bicarbonato de sodio se agregó a la solución de reacción, y después se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con una salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio

anhidro, seguido por concentración bajo presión reducida. El residuo se purificó con un aparato de purificación por fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 3:7.- 3:2), a fin de obtener el compuesto del título (0.93 g, 5 cuantitativamente) en la forma de un sólido amarillo.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 9.35 (1H, brs), 7.85 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.11 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.02 (2H, d, J = 8.8 Hz), 4.31 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.92 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.89 (3H, s), 3.28 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.89 (2H, t, J = 7.8 Hz), 1.47 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.37 (3H, t, J = 7.3 Hz). MS m/z : 446 ($M + H$) $^+$.

(c) 4-{3-[4-etil-3-(4-metoxifenil)isoxazol-5-il]propanilamino}-1-etilpirrol-3-carboxilato de etilo

El compuesto (150 mg, 0.31 mmol) obtenido en el ejemplo 35(b) se disolvió en dioxano (3 mL). Posteriormente, se agregaron éster pinacol del ácido vinil borónico (0.10 mL, 0.61 mmol), tetraquistrifenilfosfina paladio (35 mg, 0.03 mmol), y una solución acuosa de bicarbonato de sodio 2N (0.93 mL) a la solución, y la mezcla obtenida después se agitó a 110°C por 4 15 horas. Posteriormente, se agregaron éster pinacol del ácido vinil borónico (0.11 mL) y tetraquistrifenilfosfina paladio (35 mg) a la solución de reacción, y la mezcla obtenida se agitó adicionalmente por 3 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y una solución acuosa de bicarbonato de 20 sodio después se agregó a esto, seguido por extracción tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración bajo presión reducida. El residuo se purificó con un aparato de purificación por 25 fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 1:9 - 2:3) 30

para obtener un compuesto de vinilo (87 mg, 65%). El compuesto de vinilo obtenido se disolvió en una mezcla de etanol (5 mL) y THF (5 mL), y después se agregó 20% hidróxido de paladio (17 mg) a la solución. La mezcla obtenida se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente por 2 horas. Posteriormente, el catalizador se removió por filtración, y lo filtrado después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con un aparato de purificación por fraccionamiento (acetato de etilo:hexano = 1:4 - 1:1), a fin de obtener el compuesto del título (75 mg, 86%) en la forma de un producto aceitoso incoloro.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 9.31 (1H, brs), 7.54 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.07 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.96 (2H, d, J = 8.6 Hz), 4.26 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.87 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.84 (3H, s), 3.15 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.81 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.51 (2H, q, J = 7.4 Hz), 1.42 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.05 (3H, t, J = 7.4 Hz). MS m/z : 440 ($M + H$) $^+$.

(d) ácido 4-{3-[4-Etil-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]propanilamino}-1-etilpirrol-3-carboxílico

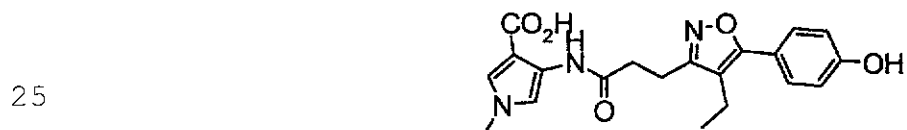
El compuesto (125 mg, 0.28 mmol) obtenido en el ejemplo 35(c) se disolvió en una mezcla de etanol (5 mL) y THF (5 mL), y después se agregó una solución acuosa de hidróxido de litio 1N (1.14 mL) a la solución. La mezcla obtenida se agitó a 85°C por 7 horas. Posteriormente, se agregó ácido clorhídrico concentrado (0.095 mL) a la solución de reacción, y la mezcla después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con un aparato de purificación por fraccionamiento (diclorometano, y después, diclorometano:metanol = 85:15) para obtener un compuesto de ácido carboxílico (77 mg, 66%) en la

forma de un sólido incoloro. El compuesto de ácido carboxílico
 obtenido (134 mg, 0.33 mmol) se suspendió en diclorometano (4
 mL), y se agregó tribromuro de boro 1N (1.3 mL) a la suspensión
 bajo enfriamiento con hielo. Mientras gradualmente se elevó la
 5 temperatura de la mezcla obtenida a temperatura ambiente, la
 mezcla se agitó durante la noche. Posteriormente, se agregó
 agua a la solución de reacción, y después se extrajo con una
 mezcla de acetato de etilo y THF tres veces. La capa orgánica
 se lavó con una salina saturada, y después se secó sobre
 10 sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración bajo
 presión reducida. El residuo se purificó con un aparato de
 purificación por fraccionamiento (Biotage, diclorometano, y
 después, diclorometano : metanol = 80:20), a fin de obtener el
 compuesto del título (80 mg, 53%) en la forma de un sólido
 15 amarillo pálido.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.50 (1H, brs),
 7.40 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.24 (1H,
 d, J = 2.4 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.6 Hz), 3.88 (2H, q, J = 7.4
 Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.74 (2H, t, J = 7.0 Hz), 1.28
 20 (3H, t, J = 7.4 Hz), 0.97 (3H, t, J = 7.4 Hz).

(Ejemplo 36)

Ácido 4-{3-[3-(4-Hidroxifenil)-4-etilisoxazol-5-
 il]propanoil}amino-1-metilpirrol-3-carboxílico



Usando el compuesto obtenido en el ejemplo 1(a) y el
 compuesto de ácido carboxílico obtenido en el ejemplo 25(b), se
 llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo
 25(c). El compuesto de isoxazol de vinilo obtenido (363.5 mg,
 30 0.65 mmol) se disolvió en una mezcla de etanol (7 mL) y

diclorometano (3 mL), y después se agregó 20% hidróxido de paladio-carbono (36.0 mg) a la solución. La mezcla obtenida se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente por 2 horas. La solución de reacción se filtró con celite y

5 Empore (marca registrada), y después se concentró.

Una solución acuosa de hidróxido de litio 1M (2 mL, 2.0 mmol) se agregó a una solución de los cristales crudos obtenidos en etanol (5 mL), y la mezcla obtenida después se agitó a 70°C por 7 horas. La solución de reacción se hizo ácida

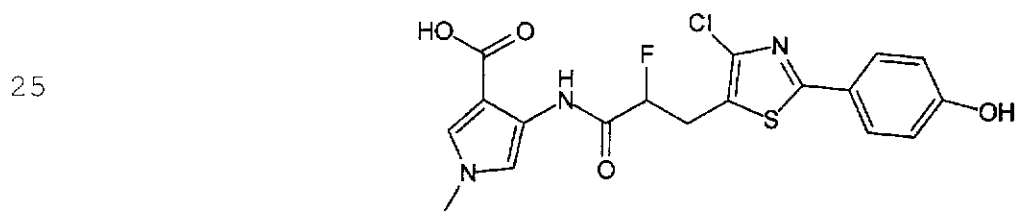
10 por adición de ácido clorhídrico 5M. Los cristales crudos precipitados se recolectaron por filtración y después se lavaron con acetonitrilo, a fin de obtener el compuesto del título (235.8 mg, rendimiento en dos etapas: 83%) en la forma de un polvo incoloro.

15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.22 (1H, s), 9.96 (1H, s), 9.37 (1H, s), 7.49 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.24 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.22 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.91 (2H, d, J = 8.8 Hz), 3.60 (3H, s), 2.93 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.79 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.56 (2H, q, J = 7.3 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.3 Hz). MS

20 m/z: 384 ($M + H$) $^+$.

(Ejemplo 37)

Ácido 4-{3-[4-Cloro-2-(4-hidroxifenil)thiazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



(a) ácido 3-[4-Cloro-2-(4-hidroxifenil)thiazol-5-il]-2-fluoropropiónico

30 Usando 4-clorotiazol-5-carbaldehído sintetizado por

un método similar al método descrito en J. C. S. Perkin Trans. 1, 1992, 8, p.973, se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 22(c) para obtener un compuesto de bromo. Usando el compuesto de bromo obtenido, se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 22(d), a fin de obtener el compuesto del título.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.18 (1H, ddd, J = 48.1, 7.0 y 4.3 Hz), 3.55-3.36 (2H, m).

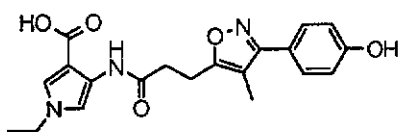
(b) ácido 4-{3-[4-Cloro-2-(4-hidroxifenil)thiazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

Usando el compuesto obtenido en el ejemplo 37(a) y el compuesto obtenido en el ejemplo 22(a), se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 1(c)-1. El compuesto de amida obtenido se hizo reaccionar con ácido 4-metoxiborónico en la misma manera como en el Ejemplo 1(b) para obtener un compuesto de éster. Usando el compuesto de éster obtenido, se llevaron a cabo reacciones en la misma manera como en los Ejemplos 1(c)- 2 y 1(d), a fin de obtener el compuesto del título en la forma de un sólido.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 10.1 (1H, brs), 7.71 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.37 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.33 (1H, brs), 6.86 (2H, d, J = 8.6 Hz), 5.57-5.44 (1H, m), 4.03 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.94 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.55-3.43 (2H, m), 1.31 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.18 (3H, t, J = 7.2 Hz) MS 438 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo 38)

Ácido 4-{3-[(4-Hidroxifenil)-4-metilisoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



(a) [3-(4-Benciloxifenil)-4-metilisoxazol-5-

il]metanol

Se disolvió 4-Benciloxibenzaldehído (5.0 g, 23.6 mmol) en una mezcla de etanol (40 mL) y THF (10 mL), y después se agregó bicarbonato de sodio (2.4 g, 28.3 mmol) a la
5 solución. Mientras se agitó la mezcla a temperatura ambiente, una solución acuosa (25 mL) de clorhidrato de hidroxilamina (1.86 g, 25.9 mmol) se agregó a esto. La mezcla obtenida se agitó por 1.5 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y después se agregó agua al residuo, seguido
10 por extracción tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración bajo presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilformamida (40 mL), y después se agregó N-clorosuccinimida (3.15 g, 23.6
15 mmol) a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, se agregó agua a la solución de reacción, y después se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con una salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por
20 concentración bajo presión reducida. El residuo se purificó con un aparato de purificación de fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 2:98 - 3:7). El compuesto obtenido (3.0 g, 11.5 mmol) se disolvió en dicloroetano (30 mL), y entonces se agregaron 2-butin-1-ol (2.6 mL, 34.4 mmol) y trietilamina (1.9
25 mL, 13.8 mmol) a la solución. La mezcla obtenida se agitó a 90°C por 4 horas. Posteriormente, la solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo entonces se purificó con un aparato de purificación por fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 1:4 - 4:1), a fin de
30 obtener el compuesto del título (0.88 g, 26%) en la forma de

una mezcla isométrica. MS m/z: 296 (M + H)⁺.

(b) 3-(4-Benciloxifenil)-5-bromometil-4-metilisoxazol

Se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 22(c) usando el compuesto obtenido en el ejemplo 5 38(a), a fin de obtener una mezcla isométrica del compuesto del título en la forma de un sólido incoloro.

(c) 3-[3-(4-benciloxifenil)-4-metilisoxazol-5-il]propionato de metilo

Se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 33(b) usando el compuesto obtenido en el ejemplo 10 38(b), a fin de obtener el compuesto del título en la forma de un producto aceitoso incoloro.

(d) éster etílico del ácido 1-Etil-4-{3-[3-(4-hidroxifenil)-4-metilisoxazol-5-il]propanoil}aminopirrol-3-
15 carboxílico

El compuesto (200 mg, 0.57 mmol) obtenido en el ejemplo 38(c) se disolvió en una mezcla de metanol (3 mL) y THF (3 mL), y después se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 5N (0.34 mL) a la solución. La mezcla obtenida se agitó a 20 temperatura ambiente por 1.5 horas. Posteriormente, se agregó ácido clorhídrico concentrado (0.14 mL) a la solución de reacción, y la mezcla después se concentró bajo presión reducida. El residuo se suspendió en dimetilformamida (3 mL), y entonces se agregaron el compuesto (124 mg, 0.57 mmol) 25 obtenido en el ejemplo 12(b), HATU (238 mg, 0.63 mmol) y diisopropiletilamina (0.20 mL, 1.14 mmol) a la suspensión. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, se agregó solución acuosa de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y la mezcla entonces se 30 extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se

lavó con una salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración bajo presión reducida. El residuo se purificó con un aparato de purificación por fraccionamiento (acetato de etilo:hexano = 1:4 - 1:1). El
 5 compuesto obtenido se disolvió en una mezcla de etanol (5 mL) y THF (5 mL), y después se agregó 20% hidróxido de paladio (53 mg) a la solución. La mezcla obtenida se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente por 2 horas. Posteriormente, el catalizador se removió por filtración, y lo
 10 filtrado después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con un aparato de purificación por fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 3:7 - 7:3), y entonces se purificó cromatografía de capa delgada por separación (éter diisopropílico:acetato de etilo = 1:4), a fin de obtener el
 15 compuesto del título (52 mg, 24%) en la forma de un producto aceitoso incoloro.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 9.38 (1H, brs), 7.54 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.43 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.11 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.92 (2H, d, J = 8.8 Hz), 4.31 (2H, q, J = 7.3
 20 Hz), 3.91 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.18 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.85 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.09 (3H, s), 1.46 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.37 (3H, t, J = 7.3 Hz).

(e) ácido 4-{3-[(4-Hidroxifenil)-4-metilisoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

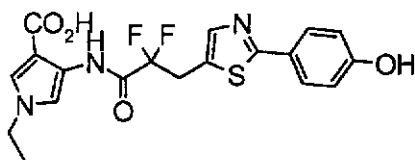
25 Se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 1(c)-2 usando el compuesto obtenido en el ejemplo 38(d), a fin de obtener el compuesto del título en la forma de un sólido incoloro.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 12.2 (1H, brs),
 30 9.79 (1H, brs), 9.34 (1H, brs), 7.44 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.29

(1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.27 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 3.89 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.74 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.02 (3H, s), 1.28 (3H, t, $J = 7.0$ Hz). MS m/z : 382 ($M - H$)⁻.

5 (Ejemplo 39)

Ácido 4-{3-[2-(4-Hidroxifenil)tiazol-5-il]-2,2-difluoropropanoil} amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



10

(a) ácido 3-[2-(4-Metoxifenil)tiazol-5-il]-2,2-difluoropropiónico

Se suspendió polvo de cobre (447 mg, 7.04 mmol) en DMSO (8 ml), y después se agregó una solución de yododifluoroacetato de etilo en DMSO (2 mL) a la suspensión. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Posteriormente, el compuesto de bromo (500.0 mg, 1.76 mmol) obtenido en el ejemplo 22(c) se agregó adicionalmente a la solución de reacción, y la mezcla obtenida después se agitó por 15 minutos. Posteriormente, se agregó agua a la solución de reacción, y después se extrajo con acetato de etilo. Lo resultante se lavó con una salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto de difluoroéster (339.3 mg, rendimiento: 59%) en la forma de una sustancia aceitosa amarilla.

Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1M a una solución del compuesto de difluoroéster obtenido (339.3 mg, 1.04 mmol) en etanol (6 ml), y la mezcla obtenida

después se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos. Posteriormente, la solución de reacción se hizo ácida por adición de ácido clorhídrico 5M, y después se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con una salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración, a fin de obtener el compuesto del título (310.2 mg, rendimiento: 100%) en la forma de un sólido amarillo pálido.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.78 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.64 (1H, s), 6.97 (2H, d, J = 9.0 Hz), 3.86 (3H, s), 3.65 (2H, t, J = 13.3 Hz).

(b) ácido 4-{3-[2-(4-Hidroxifenil)tiazol-5-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

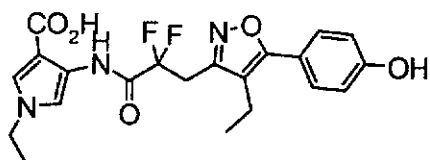
Se llevaron a cabo reacciones en la misma manera como en los Ejemplos 22(e) y 22(f) usando el compuesto obtenido en el ejemplo 30(a), a fin de obtener el compuesto del título en la forma de un polvo amarillo pálido.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 10.32 (1H, br.s), 7.72 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.68 (1H, s), 7.40 (2H, s), 6.85 (2H, d, J = 8.6 Hz), 3.96 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.89 (2H, t, J = 17.2 Hz), 1.32 (3H, t, J = 7.0 Hz). MS m/z : 422 ($M + H$) $^+$.

(Ejemplo 40)

Ácido 4-{3-[4-Etil-3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

25



(a) 4-Vinil-3-(4-benciloxifenil)isoxazol-5-carbaldehído

30

Se agregó N-Bromosuccinimida (1.99 g, 11.20 mmol) a

una solución del compuesto (3.00 g, 8.61 mmol) obtenido en el ejemplo 32(a)-1 en DMF (30 mL), y la mezcla obtenida después se agitó a temperatura ambiente por 8 horas. Posteriormente, se agregó agua (30 mL) a la solución de reacción, y los cristales
5 crudos precipitados se recolectaron por filtración para obtener un compuesto de bromo isoxazol (3.46 g, rendimiento: 100%) en la forma de polvo incoloro.

Se agregaron tributil(vinil)estaño (2.66 mL, 9.10 mmol) y tetraquistrifenilfosfina paladio(0.26 g, 0.23 mmol) a
10 una solución del compuesto de bromo isoxazol obtenido (3.05 g, 7.58 mmol) en tolueno (40 mL). La mezcla obtenida se agitó a 110°C por 5.5 horas. Posteriormente, se agregó una solución acuosa (20 mL) de fluoruro de potasio dihidratada (3.43 g, 36.40 mmol) a la solución de reacción, y la mezcla obtenida
15 después se agitó a temperatura ambiente por 1 hora, y entonces las dos capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, y se filtró con celite, seguido por concentración. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/etilacetato) para obtener un compuesto de isoxazol de
20 vinilo (1.75g, rendimiento: 45%).

Se agregó 10% Hidróxido de paladio-carbono (200.0 mg) a una solución del compuesto de isoxazol de vinilo obtenido (1.75 g, 5.01 mmol) en etanol (35 mL), y la mezcla obtenida después se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura
25 ambiente por 2 horas. La solución de reacción se filtró con celite, y después se concentró. Se agregaron carbonato de potasio (415.4 mg, 3.01 mmol) y bromuro de bencilo (238 µl, 2.00 mmol) a una solución del residuo en acetona (35 mL), y la mezcla obtenida después se agitó a 60°C por 3.5 horas. La
30 solución de reacción se filtró con celite, y después se

concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/etilacetato) para obtener un compuesto de isoxazol de etilo (1.27 g, rendimiento: 72%).

Se agregó hidruro de aluminio y litio (137.6 mg, 3.61 mmol) a 0°C a una solución del compuesto de isoxazol de etilo obtenido (1.27 g, 3.61 mmol) en THF (25 mL). La temperatura de la mezcla obtenida se elevó a temperatura ambiente, y la mezcla después se agitó por 15 minutos. Posteriormente, se agregaron agua (0.14 mL), a solución acuosa de hidróxido de sodio 3 M (0.14 mL), y agua (0.42 mL) sucesivamente a la solución de reacción a 0°C, y la mezcla obtenida después se agitó por 30 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se filtró con celite, y lo filtrado después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/etilacetato) para obtener un compuesto de alcohol (1.05 g, rendimiento: 94%).

Se agregó dióxido de manganeso (843.1 mg, 9.70 mmol) a una solución del compuesto de alcohol obtenido (500 mg, 1.62 mmol) en diclorometano (10 mL), y la mezcla obtenida después se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. La solución de reacción se filtró con celite, seguido por concentración, a fin de obtener el compuesto del título (475.3 mg, rendimiento: 96%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 10.24 (1H, s), 7.65 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.46-7.54 (5H, m), 7.10 (2H, d, J = 9.0 Hz), 5.15 (2H, s), 2.85 (2H, q, J = 7.4 Hz), 1.25 (3h, t, J = 7.4 Hz).

(b) ácido 3-[4-Vinil-3-(4-benciloxifenil)isoxazol-5-il]-2,2-difluoropropiónico

Se suspendió polvo de zinc (225.2 mg, 3.44 mmol) en

THF (7 mL), y entonces se agregaron 1,2-dibromoetano (10 μ L) y bromodifluoroacetato de etilo a la suspensión. La mezcla obtenida se agitó a 60°C por 15 minutos. Una solución del compuesto obtenida en el ejemplo 40(a) en THF (5 mL) se agregó
5 a la solución de reacción, y la mezcla obtenida después se agitó a 60°C por 1.5 horas. La solución de reacción se vertió en una solución acuosa de hidrogensulfato de potasio, y después se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con una salina saturada, y se secó sobre
10 sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/etilacetato) para obtener un compuesto de alcohol (244.2 mg, rendimiento: 49%) en la forma de una sustancia aceitosa incolora.

15 Se agregaron disulfuro de carbonato (292.1 μ L, 5.66 mmol) y DBU (338 μ L, 2.26 mmol) a una solución del compuesto de alcohol obtenido (244.0 mg, 0.57 mmol) en DMF (4 mL), y la mezcla obtenida después se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Subsecuentemente, se agregó yoduro de metilo (352 μ L,
20 5.66 mmol) a la solución de reacción, y la mezcla obtenida después se agitó por 15 minutos.

Posteriormente, la solución de reacción se vertió en agua, y después se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con una salina saturada, y
25 después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/etilacetato) para obtener un compuesto de xantato (244.2 mg, rendimiento: 83%) en la forma de una sustancia aceitosa amarilla.

30 Se agregaron hidruro de tributil(vinil)estaño (138

5 μL , 0.51 mmol) y azobisisobutironitrilo (7.7 mg, 0.05 mmol) a una solución del compuesto de xantato obtenido (244.2 mg, 0.47 mmol) en benceno (2.5 mL), y la mezcla obtenida después se agitó a 70°C por 2 horas. La solución de reacción se concentró, y el residuo entonces se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/etilacetato) para obtener un compuesto de difluoroéster (140.0 mg, rendimiento: 72%) en la forma de un sólido incoloro.

10 El compuesto obtenido de difluoroéster (156.0 mg, 0.38 mmol) se disolvió en una mezcla de etanol (2 mL) y THF (0.5 mL), y después se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (570 μL , 0.57 mmol) a la solución a 0°C. La mezcla obtenida se agitó por 5 minutos. Posteriormente, la solución de reacción se hizo ácida por adición de ácido clorhídrico 5M, y
 15 después se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una salina saturada, y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración, a fin de obtener el compuesto del título (142.1 mg, 98%) en la forma de un sólido incoloro.

20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.65 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.46-7.36 (5H, m), 7.08 (2H, d, J = 8.6 Hz), 5.13 (2H, s), 3.61 (2H, t, J = 14.2 Hz), 2.67 (2H, q, J = 7.4 Hz), 1.22 (3H, t, J = 7.6 Hz).

(c) ácido 4-{3-[4-Etil-3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]-2,2- difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

25 Se agregaron HATU (179.6 mg, 0.47 mmol) y trietilamina (152 μL , 1.09 mmol) a 0°C a una solución del compuesto (140.7 mg, 0.36 mmol) obtenida en el ejemplo 40(b) y el compuesto (102.0 mg, 0.36 mmol) obtenida en el ejemplo 25(a) en DMF (3 mL). La temperatura de la mezcla obtenida se elevó a
 30 temperatura ambiente, y la mezcla después se agitó por 1 hora.

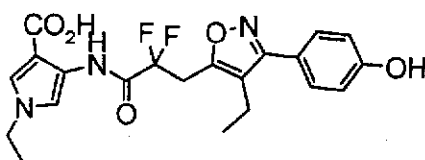
Posteriormente, se agregó agua a la solución de reacción, y después se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con una salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por
 5 concentración. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/etilacetato) para obtener un compuesto de amida (141.1 mg, rendimiento: 63%) en la forma de una sustancia acaramelada amarilla.

El compuesto de amida obtenido (141.1 mg, 0.23 mmol)
 10 se disolvió en una mezcla de etanol (2 mL) y THF (1 mL), y después se agregó 20% hidróxido de paladio-carbono (14.0 mg) a la solución. La mezcla obtenida se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente por 3 horas. Posteriormente, la solución de reacción se filtró con celite y Empore (marca
 15 registrada), y después se concentró. Los cristales crudos obtenidos se lavaron con acetonitrilo, a fin de obtener el compuesto del título (68.5 mg, rendimiento: 69%) en la forma de un polvo incoloro.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.6 (1H, brs),
 20 10.4 (1H, brs), 10.0 (1H, s), 7.53 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.42 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.40 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.93 (2H, d, J = 8.6 Hz), 3.97 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.71 (2H, t, J = 17.0 Hz), 2.60 (2H, q, J = 7.9 Hz), 1.32 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.11 (3H, t, J = 7.2 Hz). MS m/z : 432 ($M + H$) $^+$.

25 (Ejemplo 41)

Ácido 4-{3-[4-Etil-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



(a) 3-Hidroxiimatil-5-(4-benciloxifenil)isoxazol

Una solución acuosa (50 mL) de carbonato de sodio (4.75 g, 56.54 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (3.71 g, 51.83 mmol) se agregó a una solución de benzaldehído p-benciloxi (10.00 g, 41.12 mmol) en etanol (100 mL). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Posteriormente, el solvente se destiló lejos, después se agregó agua al residuo, y los cristales crudos entonces se recolectaron por filtración.

Una solución acuosa de hipoclorito de sodio al 10% (56 mL, 75.4 mmol) se agregó a 0°C a una solución de los cristales crudos obtenidos en diclorometano (120 mL), y la mezcla obtenida después se agitó por 1 hora. Posteriormente, se agregó alcohol propargílico (3.96 g, 50.68 mmol) a la solución de reacción, y la mezcla obtenida después se agitó a 55°C por 2 horas. Posteriormente, el solvente se destiló lejos, después se agregó agua al residuo, y los cristales crudos entonces se recolectaron por filtración. Los cristales crudos obtenidos se disolvieron en acetato de etilo, y se removieron materiales insolubles por filtración. Lo filtrado obtenido se concentró para obtener los cristales crudos. Los cristales crudos obtenidos se recrystalizaron con acetato de etilo para obtener un compuesto de isoxazol (6.43 g, rendimiento en dos etapas: 49%) en la forma de polvo incoloro.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.75 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.47-7.33 (5R, m), 7.06 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.52 (1H, s), 5.13 (2R, s), 4.82 (2H, d, J = 5.8 Hz), 1.97 (1H, t, J = 5.8 Hz).

(b) 4-Etil-5-(4-benciloxifenil)isoxazol-3-carbaldehído

(b)-1

Se agregó N-Bromosuccinimida (2.82 g, 15.84 mmol) a una solución del compuesto isoxazol (3.00 g, 13.20 mmol) obtenido en el ejemplo 40(a) en DMF (30 mL), y la mezcla
5 obtenida después se agitó a 60°C por 2 horas. Posteriormente, se agregó agua a la solución de reacción, y después se extrajo con una mezcla de acetato de etilo y tolueno dos veces, se lavó con agua y una salina saturada, y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo
10 se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/etilacetato) para obtener un compuesto de bromo (3.02 g, rendimiento: 81 %) en la forma de una sustancia aceitosa amarilla pálida.

Se agregaron éster pinacol del ácido vinil borónico
15 (1.90 g, 12.37 mmol), tetraquistrifenilfosfina paladio (0.19 g, 0.16 mmol), y una solución acuosa de carbonato de sodio 2M (12 mL, 24.0 mmol) a una solución del compuesto de bromo obtenido (2.97 g, 8.25 mmol) en DMA (40 mL). La mezcla obtenida se agitó a 130°C por 2 horas. Posteriormente, se agregó agua a la
20 solución de reacción, y después se extrajo con una mezcla de acetato de etilo y tolueno dos veces, se lavó con agua y una salina saturada, y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/etilacetato)
25 para obtener un compuesto de isoxazol de vinilo (1.93 g, rendimiento: 76%) en la forma de un sólido incoloro.

Se agregó 10% Paladio-carbono (0.13 g) a una solución del compuesto de isoxazol de vinilo obtenido (1.80 g, 5.86 mmol) en acetato de etilo (40 mL), y la mezcla obtenida después
30 se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente

por 30 minutos. La solución de reacción se filtró con celite, y lo filtrado después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/etilacetato) para obtener un compuesto de isoxazol de etilo (1.59 g, 5 rendimiento: 82%) en la forma de un sólido incoloro.

(b)-2

Se agregó dióxido de manganeso (1.29 g, 14.84 mmol) a una solución del compuesto isoxazol de etilo (570.0 mg, 1.85 mmol) obtenido en el ejemplo 41(b)-1 en diclorometano (12 mL), 10 y la mezcla obtenida después se agitó a temperatura ambiente por 4.5 horas. La solución de reacción se filtró con celite, y lo filtrado después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/etilacetato) para obtener un compuesto de aldehído (387.0 mg, rendimiento: 15 68%) en la forma de un sólido incoloro.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 10.1 (1H, s), 7.59 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.47-7.34 (5H, m), 7.11 (2H, d, J = 9.0 Hz), 5.14 (2H, s), 2.88 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.20 (3H, t, J = 7.6 Hz).

20 (c) ácido 3-[4-Etil-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]-2,2-difluoropropiónico

Se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 40(b) usando el compuesto obtenido en el ejemplo 41 (b) para obtener un compuesto de ácido carboxílico en la 25 forma de un sólido incoloro.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.58 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.46-7.33 (5H, m), 7.08 (2H, d, J = 8.8 Hz), 5.12 (2H, s), 4.12 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.64 (2H, t, J = 14.2 Hz), 2.58 (2H, q, J = 7.4 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.09 (3H, t, J = 30 7.4 Hz).

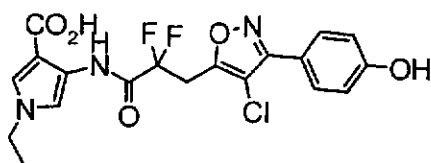
(d) ácido 4-{3-[4-etil-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

Se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 40(c) usando el compuesto obtenido en el ejemplo 41(c) para obtener el compuesto del título en la forma de un polvo incoloro.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.6 (1H, brs), 10.3 (1H, brs), 9.86 (1H, s), 7.45 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.42 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.89 (2H, d, J = 8.7 Hz), 3.97 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.88 (2H, t, J = 17.4 Hz), 2.55 (2H, q, J = 7.4 Hz), 1.32 (3H, t, J = 7.4 Hz), 0.95 (3H, t, J = 7.4 Hz). MS m/z : 432 ($M + H$) $^+$.

(Ejemplo 42)

Ácido 4-{3-[4-Cloro-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



(a) 4-Cloro-3-bromometil-5-(4-metoxifenil)isoxazol

Se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 41(a) usando p-anisaldehído para obtener un compuesto de isoxazol (2.50 g, 8.89 mmol). A una solución del compuesto de isoxazol así obtenido en DMF (25 mL), N-clorosuccinimida se agregó, y la mezcla obtenida después se agitó a 60°C por 2 horas. Posteriormente, se agregó agua a la solución de reacción, y después se extrajo con una mezcla de acetato de etilo y tolueno dos veces, se lavó con agua y una salina saturada, y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/etilacetato)

para obtener un compuesto de cloroisoxazol (1.44 g, rendimiento: 51 %) en la forma de una sustancia acaramelada amarilla.

Se agregaron tetrabromuro de carbonato (2.39 g, 7.21 mmol) y trifenilfosfina (1.73 g, 6.61 mmol) a una solución del compuesto de cloroisoxazol obtenido (1.44 g, 6.01 mmol) en diclorometano (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla obtenida se agitó por 30 minutos. Posteriormente, el solvente se destiló lejos, y el residuo entonces se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/etilacetato), a fin de obtener el compuesto del título (0.75 g, rendimiento: 41 %) en la forma de un sólido incoloro.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.85 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.02 (2H, d, J = 9.0 Hz), 4.53 (2H, s), 3.88 (3H, s).

(b) ácido 3-[4-Cloro-5-(4-metoxifenil)isoxazol-3-il]-2,2-difluoropropiónico

Se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 39(a) usando el compuesto obtenido en el ejemplo 42(a) para obtener el compuesto del título en la forma de una sustancia acaramelada incolora.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.84 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.02 (2H, d, J = 9.0 Hz), 3.88 (3H, s), 3.73 (2H, t, J = 14.6 Hz).

(c) ácido 4-{3-[4-Cloro-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

Se llevaron a cabo reacciones en la misma manera como en los Ejemplos 22(e) y 22(f) usando el compuesto obtenido en el ejemplo 42(b), a fin de obtener el compuesto del título en la forma de un polvo amarillo pálido.

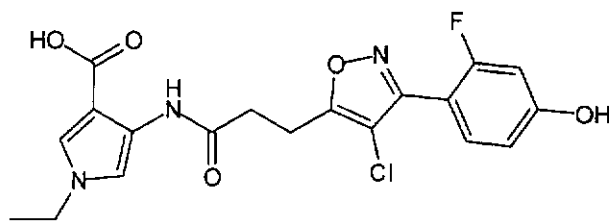
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 12.6 (1R, brs),

10.4 (1H, brs), 10.1 (1H, s), 7.67 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.94 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.00 (2H, t, $J = 17.4$ Hz), 3.97 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 1.33 (3R, t, $J = 7.2$ Hz). MS m/z : 432 ($M + H$)⁺.

5 (Ejemplo 43)

Ácido 4-{3-[4-Cloro-3-(4-hidroxi-2-fluorofenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

10



(a) ácido 3-[4-Cloro-3-(4-metoxi-2-fluorofenil)isoxazol-5-il]propiónico

15 Se llevaron a cabo reacciones en la misma manera como en los Ejemplos 33(a) hasta (d) y 33(e)-1 usando 4-metoxi-2-fluorobenzaldehído, a fin de obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.49 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 8.6, 2.8$ Hz), 6.77 (1H, dd, $J = 12.0, 2.5$ Hz), 3.87 (3H, s), 3.19 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.89 (2H, t, $J = 7.6$ Hz).

(b) ácido 4-{3-[4-Cloro-3-(4-hidroxi-2-fluorofenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

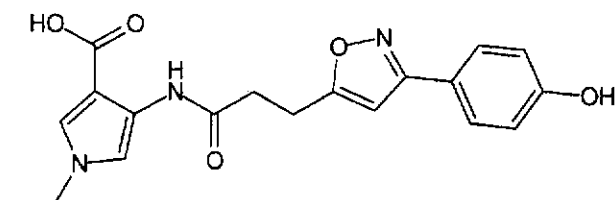
25 Se llevaron a cabo reacciones en la misma manera como en los Ejemplos 33(e)-2 y 33(f) usando el compuesto obtenido en el ejemplo 43(a), a fin de obtener el compuesto del título en la forma de un polvo.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.2 (1H, brs), 10.5 (1H, s), 9.40 (1H, s), 7.39 (1H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.32 (1H,

d, $J = 2.3$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.79-6.75 (2H, m), 3.91 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.14 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.88 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.30 (3H, t, $J = 7.2$ Hz). MS m/z : 422 ($M + H$)⁺.

(Ejemplo 44)

5 ácido 4-{3-[3-(4-Hidroxifenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



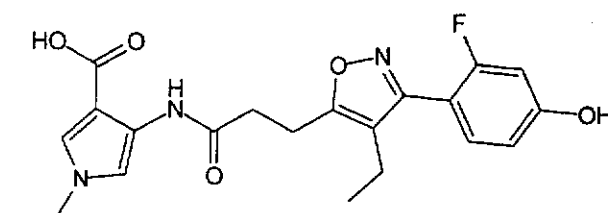
10

Se llevaron a cabo reacciones en la misma manera como en los Ejemplos 33(e) y 33(f) usando el compuesto obtenido en el ejemplo 33(c), a fin de obtener el compuesto del título en la forma de un polvo.

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.2 (1H, brs), 9.87 (1H, s), 9.40 (1H, s), 7.64 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.71 (1H, s), 3.91 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.06 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.83 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.30 (3H, t, $J = 7.2$ Hz). MS
20 m/z : 370 ($M + H$)⁺.

(Ejemplo 45)

Ácido 4-{3-[4-Etil-3-(4-hidroxi-2-fluorofenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-
25 carboxílico



30

(a) ácido 3-[4-Etil-3-(4-metoxi-2-

fluorofenil)isoxazol-5-il]propiónico

Se llevaron a cabo reacciones en la misma manera como en los Ejemplos 33(a) hasta (c) y 8(a) usando 4-metoxi-2-fluorobenzaldehído. Usando el compuesto obtenido, se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 33(e)-1, a fin de obtener el compuesto del título.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.40 (1H, t, J = 8.4 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 6.73 (1H, dd, J = 11.8, 2.3 Hz), 6.40-6.33 (1H, m), 5.28 (1H, d, J = 5.5 Hz), 5.27 (1H, d, J = 12.5 Hz), 3.86 (3H, s), 3.21 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.86 (2H, t, J = 7.6 Hz).

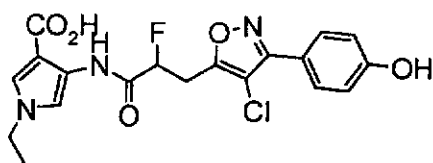
(b) ácido 4-{3-[4-Etil-3-(4-hidroxi-2-fluorofenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

Se llevaron a cabo reacciones en la misma manera como en los Ejemplos 33(e)-2 y 33(f) usando el compuesto obtenido en el ejemplo 45(a), a fin de obtener el compuesto del título en la forma de un polvo.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 12.2 (1H, brs), 10.3 (1H, s), 9.37 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.27 (1H, t, J = 8.8 Hz), 6.75-6.71 (2H, m), 3.92 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.07 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.78 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.35 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz), 0.91 (3H, t, J = 7.6 Hz). MS m/z : 416 ($M + H$) $^+$.

(Ejemplo 46)

Ácido 4-{3-[4-Cloro-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



(a) ácido 3-[4-Cloro-5-(4-metoxifenil)isoxazol-3-il]-
2-fluoropropiónico

Se llevó a cabo una reacción en la misma manera como
en el Ejemplo 22(d) usando el compuesto obtenido en el ejemplo
5 42(a), a fin de obtener el compuesto del título.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.83 (2H, d, J =
8.3 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.8 Hz), 5.38 (1H, ddd, J = 4.4, 7.3
y 47.9 Hz), 3.87 (3H, s), 3.59-3.46 (2H, m).

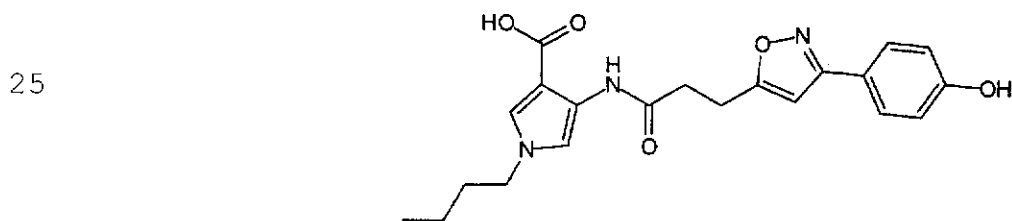
(b) ácido 4-{3-[4-Cloro-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-
10 il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

Se llevaron a cabo reacciones en la misma manera como
en los Ejemplos 22(e) y 22(f) usando el compuesto obtenido en
el ejemplo 46(a), a fin de obtener el compuesto del título en
la forma de un polvo amarillo pálido.

15 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 12.4 (1H, brs),
10.1 (1H, s), 7.65 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.40 (1H, d, J = 2.4
Hz), 7.37 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.93 (2H, d, J = 9.0 Hz), 5.64
(1H, ddd, J = 4.3, 7.4 y 47.7 Hz), 3.95 (2H, q, J = 7.4 Hz),
3.66-3.47 (2H, m), 1.32 (3H, t, J = 7.4 Hz). MS m/z : 421 (M +
20 H^+).

(Ejemplo 47)

Ácido 4-{3-[3-(4-Hidroxifenil)isoxazol-5-
il]propanoil}amino-1-butilpirrol-3-carboxílico



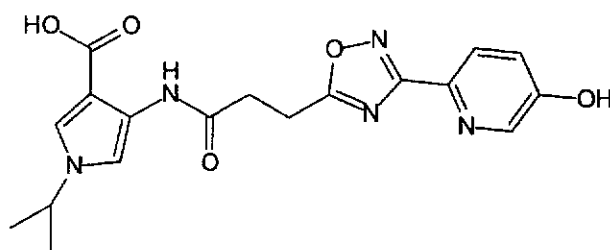
Se llevaron a cabo reacciones en la misma manera como
en los Ejemplos 1(c) y 1(d) usando el compuesto obtenido en el
30 ejemplo 33(c) y el compuesto obtenido en el ejemplo 11(b), a

fin de obtener el compuesto del título en la forma de un polvo.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.2 (1H, brs), 9.85 (1H, s), 9.38 (1H, s), 7.63 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.29 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.70 (1H, s), 3.87 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.06 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.83 (2H, t, J = 7.4 Hz), 1.68-1.62 (2H, m), 1.23-1.16 (2H, m), 0.87 (3H, t, J = 7.3 Hz). MS m/z : 398 ($M + H$) $^+$.

(Ejemplo 48)

Ácido 4-{3-[3-(5-Hidroxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-1-isopropilpirrol-3-carboxílico



(a) clorhidrato de éster etílico del ácido 4-Amino-1-isopropilpirrol-3-carboxílico

Se llevaron a cabo reacciones en la misma manera como en los Ejemplos 11(a) y 11(b) usando isopropilamina, a fin de obtener el compuesto del título.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.90 (2H, brs), 7.61 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.10 (1H, s), 4.43-4.36 (1H, m), 4.23 (2H, q, J = 7.2 Hz), 1.38 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.2 Hz).

(b) ácido 4-{3-[3-(5-Hidroxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-1-isopropilpirrol-3-carboxílico

Se llevaron a cabo reacciones en la misma manera como en los Ejemplos 3(c) y 3(d) usando el compuesto obtenido en el ejemplo 48(a) y el compuesto obtenido en el ejemplo 3(b), a fin de obtener el compuesto del título en la forma de un polvo.

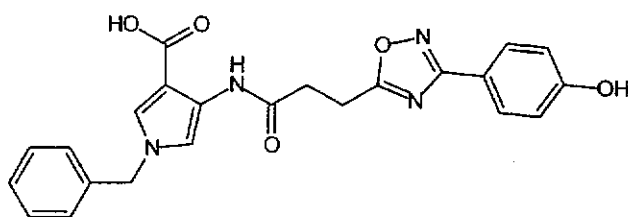
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.3 (1H, brs),

10.6 (1H, s), 9.45 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.35-7.32 (2H, m), 7.30 (1H, d, J = 2.7 Hz), 4.31-4.25 (1H, m), 3.24 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.00 (2H, t, J = 6.9 Hz), 1.34 (6H, d, J = 6.6 Hz). MS m/z: 384 (M - H)⁻.

5 (Ejemplo 49)

Ácido 4-{3-[3-(4-Hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-1-bencilpirrol-3-carboxílico

10



(a) clorhidrato éster etílico del ácido 4-Amino-1-bencilpirrol-3-carboxílico

Se llevaron a cabo reacciones en la misma manera como en los Ejemplos 11(a) y 11(b) usando bencilamina, a fin de obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.91 (2H, brs), 7.67 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.41-7.30 (5H, m), 7.12 (1H, s), 5.19 (2H, s), 4.22 (2H, q, J = 7.0 Hz), 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz).

20 (b) ácido 4-{3-[3-(4-Hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-1-bencilpirrol-3-carboxílico

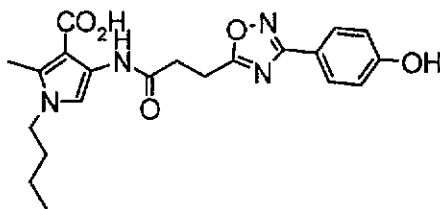
Se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 12(c) usando el compuesto obtenido en el ejemplo 49(a) y el compuesto obtenido en el ejemplo 12(b), a fin de obtener el compuesto del título en la forma de un polvo.

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.3 (1H, brs), 10.1 (1H, s), 9.44 (1H, s), 7.81 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.42 (1H, s), 7.41-7.25 (6H, m), 6.90 (2H, d, J = 9.0 Hz), 5.09 (2H, s), 3.20 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.96 (2H, t, J = 7.0 Hz). MS m/z: 433 (M + H)⁺.

(Ejemplo 50)

Ácido 4-{3-[3-(4-Hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-1-butir-2-metilpirrol-3-carboxílico

5



(a) éster etílico del ácido 4-t-Butoxicarbonilamino-2-metilpirrol-3-carboxílico

10 Se agregó trietilamina (8.25 mL, 59.17 mmol) a una solución de amino clorhidrato de acetonitrilo (7.00 g, 53.79 mmol) en etanol (23 mL), y la mezcla obtenida después se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. Posteriormente, se agregó acetoacetato de etilo (5.47 g, 59.17 mmol) a la solución
15 de reacción, y la mezcla obtenida después se agitó a 70°C por 1 hora. Posteriormente, el solvente se destiló lejos, y después se agregó agua helada (50 mL) a la solución de reacción, seguido por agitación a 0°C. Lo precipitado generado se recolectó por filtración para obtener un compuesto de enamina
20 (7.35 g, rendimiento: 81%) en la forma de polvo incoloro.

El compuesto de enamina obtenido (7.35 g, 43.7 mmol) se agregó a una solución de étoxido de sodio en etanol preparado del metal de sodio (1.11 g, 48.1 mmol), y la mezcla obtenida después se agitó a temperatura ambiente por 18 horas.
25 Posteriormente, una solución de ácido clorhídrico-acetato de etilo 4M se agregó a la solución de reacción para neutralizarla (PH = 6), y el solvente entonces se destiló lejos. Lo precipitado generado se recolectó por filtración para obtener un compuesto de aminopirrol en la forma de un sólido marrón.

30 Se agregaron trietilamina (4.74 mL, 34.0 mmol), Boc2O

(7.42 g, 34.0 mmol), y DMAP (3.12 g, 25.5 mmol) a una solución del compuesto de aminopirrol obtenido en diclorometano (150 mL). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. Posteriormente, se agregó agua a la solución de reacción, y después se extrajo con acetato de etilo dos veces, se lavó con una salina saturada, y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/etilacetato), a fin de obtener el compuesto del título (1.84 g, rendimiento en dos etapas: 20%) en la forma de una sustancia aceitosa incolora.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.49 (1H, brs), 7.90 (1H, brs), 7.01 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 4.31 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 2.45 (3H, s), 1.49 (9H, s), 1.37 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

(b) clorhidrato éster etílico del ácido 4-Amino-1-butil-2-metilpirrol-3-carboxílico

Se agregó 60% de hidruro de sodio (178.9 mg, 4.47 mmol) a una solución del compuesto (1.00 g, 3.73 mmol) obtenida en el ejemplo 50(a) en DMF (10 mL), y la mezcla obtenida después se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos. Posteriormente, se agregó yoduro de n-butilo (470 μL , 4.10 mmol) a 0°C a la solución de reacción, y la temperatura de la mezcla obtenida se elevó a temperatura ambiente, seguido por agitación por 1 hora. Posteriormente, se agregó agua a la solución de reacción, y después se extrajo con acetato de etilo dos veces, se lavó con una salina saturada, y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/etilacetato) para obtener un compuesto de butilpirrol (0.78 g, rendimiento: 64%) en la forma de una

sustancia aceitosa incolora.

Se agregó una solución de ácido clorhídrico-acetato de etilo 4M al compuesto de butilpirrol obtenido (0.78 g, 2.4 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla obtenida entonces se dejó reposar por 6 horas. Posteriormente, el solvente se destiló lejos, a fin de obtener el compuesto del título (0.62 g, rendimiento: 100%) en la forma de un polvo marrón amarillo pálido.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 7.05 (tH, brs), 5.24 (2H, brs), 4.34 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.69 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.63 (3H, s), 1.71 (2H, m), 1.39-1.32 (5H, m), 0.98 (3H, t, J = 7.4 Hz).

(c) ácido 4-{3-[3-(4-Hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-1-butyl-2- metilpirrol-3-carboxílico

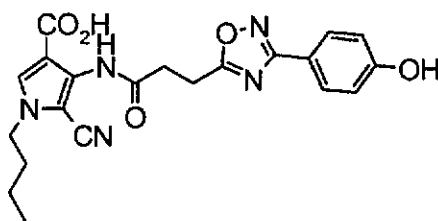
Se llevaron a cabo reacciones en la misma manera como en los Ejemplos 3(c) y 3(d) usando el compuesto obtenido en el ejemplo 50(c) y el compuesto obtenido en el ejemplo 3(b) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.4 (tH, brs), 10.6 (tH, s), 9.61 (tH, s), 8.26 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.90 (tH, d, J = 8.8 Hz), 7.30 (tH, dd, J = 8.8 y 3.0 Hz), 7.18 (1H, s), 3.81 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.23 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.96 (2H, t, J = 7.0 Hz), 1.56 (2H, m), 1.23 (2H, m), 0.86 (3H, t, J = 7.3 Hz). MS m/z: 414 (M + H)+.

(Ejemplo 51)

Ácido 4-{3-[3-(4-Hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-5-ciano-1-butylpirrol-3-carboxílico

(a) clorhidrato de éster etílico del ácido 4-Amino-5-ciano-1-butylpirrol-3-carboxílico



5 Se agregaron Boc_2O (8.84 g, 40.6 mmol) y piridina (2.46 mL, 30.4 mmol) a una solución del compuesto (5.00 g, 20.3 mmol) obtenida en el ejemplo 11(b) en diclorometano (100 mL), y la mezcla obtenida después se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Posteriormente, se agregó agua a la solución de reacción, 10 y la mezcla entonces se extrajo con diclorometano dos veces, se lavó con una salina saturada, y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto 15 Boc-aminopirrol (6.29 g, rendimiento: 100%) en la forma de una sustancia aceitosa incolora.

Se agregó isocianato de clorosulfonilo (28 μL , 0.32 mmol) a 0°C a una solución del compuesto Boc-aminopirrol obtenido (100 mg, 0.32 mmol) en acetonitrilo (1 mL), y la 20 mezcla obtenida después se agitó por 2 horas. Posteriormente, se agregaron DMF (51 μL , 0.64 mmol) y trietilamina (90 μL , 0.64 mmol) a la solución de reacción, y la mezcla obtenida después se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La solución de reacción se filtró, y lo filtrado entonces se diluyó con 25 acetato de etilo, se lavó con agua, y entonces se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/etilacetato) para obtener un compuesto de cianoaminopirrol (67.9 mg, rendimiento: 63%) en la forma de una sustancia aceitosa amarilla pálida.

30 Se agregó una solución de ácido clorhídrico-dioxano

4M al compuesto de cianoaminopirrol obtenido (67.9 mg, 0.20 mmol), y la mezcla obtenida se dejó reposar a temperatura ambiente por 24 horas. Posteriormente, la solución de reacción se concentró, a fin de obtener el compuesto del título (54.3 mg, rendimiento: 100%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.09 (1H, s), 4.85 (2H, brs), 4.28 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.87 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.79 (2H, m), 1.38-1.28 (5H, m), 0.95 (2H, t, $J = 7.4$ Hz).

(b) ácido 4-{3-[3-(4-Hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-5-ciano-1-butilpirrol-3-carboxílico

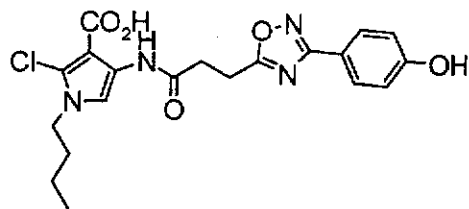
Se llevaron a cabo reacciones en la misma manera como en los Ejemplos 3-(c) y 3(d) usando el compuesto obtenido en el ejemplo 51(a) y el compuesto de ácido carboxílico obtenido en el ejemplo 3(b) para obtener el compuesto del título.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 12.7 (1H, brs), 10.6 (1H, brs), 9.97 (1H, brs), 8.28 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.75 (1H, s), 7.31 (1H, dd, $J = 8.6$ y 3.0 Hz), 4.03 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.25 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.00 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.70 (2H, m), 1.23 (2H, m), 0.88 (3H, t, $J = 7.4$ Hz). MS m/s: 425 ($M + H$) $^+$.

(Ejemplo 52)

Ácido 4-{3-[3-(4-Hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-2-cloro-1-butilpirrol-3-carboxílico

25



(a) clorhidrato de éster etílico del ácido 4-Amino-2-cloro-1-butilpirrol-3-carboxílico

Se agregó N-Clorosuccinimida (0.47 g, 3.54 mmol) a

0°C a una solución del compuesto (1.00 g, 3.22 mmol) obtenida en el ejemplo 11(b) en tetracloruro de carbono (10 mL). La temperatura de la mezcla obtenida se elevó a temperatura ambiente, y la mezcla después se agitó por 1.5 horas.

5 Posteriormente, el solvente se destiló lejos, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener un compuesto de cloroaminopirrol (0.24 g, rendimiento: 22%) en la forma de una sustancia aceitosa amarilla pálida.

10 Se agregó una solución de ácido clorhídrico-dioxano 4M al compuesto de cloroaminopirrol obtenido (190 mg, 0.61 mmol), y la mezcla obtenida entonces se dejó reposar a temperatura ambiente por 8 horas. Posteriormente, la solución de reacción se concentró para obtener el compuesto del título
15 (172.1 mg, rendimiento: 100%) en la forma de un sólido violeta pálido.

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ (ppm) = 9.79 (2H, brs), 7.15 (1H, s), 4.26 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.02 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.64 (2H, m), 1.31 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.25 (2H, m), 0.89
20 (3H, t, J = 7.4 Hz).

(b) ácido 4-{3-[3-(4-Hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-2-cloro-1-butilpirrol-3-carboxílico

Se llevaron a cabo reacciones en la misma manera como en los Ejemplos 3(c) y 3(d) usando el compuesto obtenido en el
25 ejemplo 51(a) y el compuesto obtenido en el ejemplo 3(b) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 10.7 (1H, brs), 9.64 (1H, brs), 8.27 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.38 (1H, s), 7.31 (1H, dd, J = 8.6 y 3.0 Hz), 3.93 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.24 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.99 (2H, t, J = 7.0
30

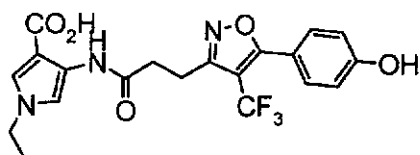
Hz), 1.61 (2H, m), 1.23 (2H, m), 0.86 (3H, t, $J = 7.5$ Hz). MS
 m/z: 434 (M + H)⁺.

(Ejemplo 53)

Ácido

4-{3-[4-Trifluorometil-5-(4-

5 hidroxifenil)isoxazol-3-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-
 carboxílico



10

(a)

ácido

3-[4-Trifluorometil-5-(4-

hidroxifenil)isoxazol-3-il]propiónico

15

Se agregaron 1,4-Fenilen diisocianato (597.1 mg, 3.73 mol) y trietilamina (780 μ l, 5.60 mmol) a una solución de 1-metoxi-4-trifluoropropinilbenceno (373.2 mg, 1.86 mmol) y éster metílico del ácido 4-nitrobutanoico (441.5 mg, 2.80 mmol) en tolueno (10 mL). Usando un reactor de microondas, la mezcla obtenida se agitó a 150°C por 2 horas. La solución de reacción se filtró con celite, y el solvente entonces se destiló lejos. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/etilacetato) para obtener un compuesto de trifluorometilisoxazol (144.0 mg, rendimiento: 25%).

20

25

30

Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (880 μ L, 0.88 mmol) a una solución del compuesto de trifluorometilisoxazol obtenido (144.0 mg, 0.44 mmol) en etanol (3 mL), y la mezcla obtenida después se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Posteriormente, se agregó ácido clorhídrico 5M a la solución de reacción, y lo precipitado generado entonces se recolectó por filtración, a fin de obtener el compuesto del título (129.7 mg, rendimiento: 94%) en la forma de polvo incoloro.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.66 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.8 Hz), 3.88 (3H, s), 3.15 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.92 (2H, t, J = 7.3 Hz).

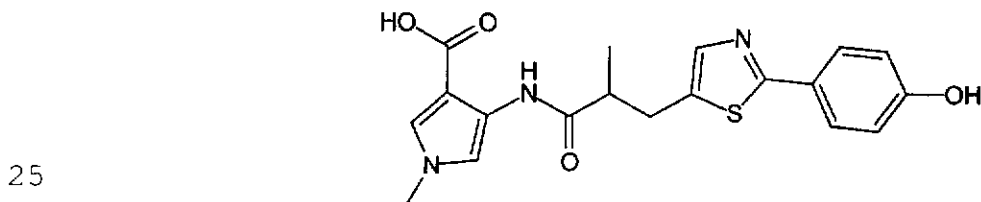
(b) ácido 4-{3-[4-Trifluorometil-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

Se llevaron a cabo reacciones en la misma manera como en los Ejemplos 1(c) y 1(d) usando el compuesto obtenido en el ejemplo 53(a) para obtener el compuesto del título en la forma de polvo incoloro.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 12.2 (1H, s), 10.4 (1H, s), 9.41 (1R, s), 7.55 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.31 (1R, d, J = 2.3 Hz), 7.30 (1R, d, J = 2.3 Hz), 6.97 (2H, d, J = 8.6 Hz), 3.91 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.09 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.85 (2H, t, J = 7.1 Hz), 1.30 (3H, t, J = 7.1 Hz). MS m/z : 438 ($M + H$) $^+$.

(Ejemplo 54)

20 Ácido 4-{3-[2-(4-Hidroxifenil)thiazol-5-il]-2-metilpropanoil} amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



Una solución de hidruro de sodio (450 mg, 11.7 mmol) en THF (100 mL) se enfrió en hielo bajo una atmósfera de nitrógeno, y después se agregó por goteo éster dietílico del ácido metil malónico (2 mL, 11.7 mmol) a la solución de reacción. La temperatura de la solución de reacción se elevó a

temperatura ambiente, y después se agitó por 1 hora. Posteriormente, se agregó 2-cloro-5-clorometiltiazol (2.0 g, 13 mmol) a la solución de reacción, y la mezcla obtenida después se agitó a temperatura ambiente por 1 día. Subsecuentemente, se
5 agregó agua a la solución de reacción, y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una salina saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente entonces se destiló lejos. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de
10 gel de sílice (hexano/etilacetato) para obtener una sustancia aceitosa (1.7 g, rendimiento: 48%).

El compuesto obtenido se disolvió en etanol (15 mL), y una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N (15 mL) después se agregó a la solución. La mezcla obtenida se agitó a
15 temperatura ambiente por 1 día. Posteriormente, la solución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2N, cloruro de sodio después se agregó a la solución de reacción, y la capa orgánica entonces se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una salina saturada, y después se
20 secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló lejos para obtener un sólido incoloro (0.98 g, rendimiento: 71 %). El sólido obtenido se disolvió en xileno (70 mL), y la mezcla obtenida después se calentó a reflujo por 4 horas. Posteriormente, el solvente se destiló lejos para obtener una
25 sustancia aceitosa (860 mg, rendimiento: 99%).

Se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 1(c)-1 usando el compuesto obtenido anteriormente (205 mg, 1.0 mmol) y el compuesto obtenido en el ejemplo 12(a). Subsecuentemente, se llevó a cabo una reacción en la misma
30 manera como en el Ejemplo 7(b) usando ácido 4-

metoxifenilborónico. Usando el compuesto de éster obtenido, se llevaron a cabo reacciones en la misma manera como en el Ejemplo 1(c)-2 y 1(d), a fin de obtener el compuesto del título (85.5 mg) en la forma de un sólido amarillo.

5 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 9.49 (1H, brs), 7.68 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.46 (1H, s), 7.14 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.8 Hz), 3.92 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.28 (1H, dd, J = 14.6 y 7.8 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 14.8 y 6.5 Hz), 2.76-2.75 (1H, m), 1.45 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.32 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.1 Hz).

(Ejemplo 55)

Ácido 4-{3-[4-(4-Hidroxifenil)-fenil-2-il]propanoil}amino-1-metilpirrol-3-carboxílico



(a) 3-[5-(4-metoxifenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]propionato de etilo

Se suspendió hidrazida de 4-metoxibenzoilo (1.0 g, 6.02 mmol) en diclorometano (18 mL), y entonces se agregaron éster monoetílico de cloruro del ácido succínico (0.86 mL, 6.02 mmol) y piridina (0.54 mL, 6.62 mmol) a la suspensión bajo enfriamiento con hielo. Mientras gradualmente se elevó la temperatura de la mezcla obtenida a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante la noche. Posteriormente, se agregó ácido clorhídrico 1 N a la solución de reacción, y la mezcla obtenida entonces se extrajo con diclorometano tres veces. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración bajo presión reducida.

30 El residuo obtenido se suspendió en tolueno (25 mL),

y entonces se agregaron un reactivo Lawesson (1.95 g, 4.81 mmol) y piridina (0.97 mL) a la suspensión. La mezcla obtenida se agitó a 100°C por 1 hora. Posteriormente, la solución de reacción se concentró, y el residuo entonces se purificó con un
 5 aparato de purificación por fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 1:19 - 2:3), a fin de obtener el compuesto del título (1.76 g, cuantitativamente) en la forma de un aceite incoloro.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.85 (2H, d, J =
 10 9.3 Hz), 6.95 (2H, d, J = 9.3 Hz), 4.16 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.85 (3H, s), 3.41 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.89 (2H, t, J = 7.0 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.4 Hz). MS m/z: 293 (M + H)⁺.

(b) ácido 3-[5-(4-Metoxifenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]propiónico

15 El compuesto (1.76 g, 6.02 mmol) obtenido en el ejemplo 55(a) se disolvió en una mezcla de etanol (15 mL) y THF (15 mL), y después se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 5N (3.60 mL) a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Posteriormente, se
 20 agregó ácido clorhídrico 1 N a la solución de reacción, y la mezcla obtenida entonces se extrajo con un solvente mezclado de acetato de etilo y THF tres veces. La capa orgánica se lavó con una salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración bajo presión reducida. El
 25 residuo se purificó con un aparato de purificación por fraccionamiento (Biotage, diclorometano : metanol = 98:2 - 80:20), a fin de obtener el compuesto del título (1.25 g, 79%) en la forma de un sólido incoloro.

(c) éster etílico del ácido 4-{3-[5-(4-Metoxifenil)[1,3,4]tiadiazol-2-il]propanilamino}-1-metilpirrol-

30

3-carboxílico

El compuesto (80 mg, 0.39 mmol) obtenido en el ejemplo 55(b) y clorhidrato 4-amino-1-metilpirrol-3-carboxilato de etilo (103 mg, 0.39 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (3 mL). Posteriormente, se agregaron HATU (163 mg, 0.43 mmol) y diisopropiletilamina (0.089 mL, 0.51 mmol) a la solución, y la mezcla obtenida después se agitó a temperatura ambiente por 5 horas. Una solución acuosa de bicarbonato de sodio se agregó a la solución de reacción, y la mezcla obtenida entonces se extrajo con una mezcla de acetato de etilo y THF tres veces.

La capa orgánica se lavó con una salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración bajo presión reducida. El residuo se purificó con un aparato de purificación por fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 3:7, y entonces acetato de etilo), a fin de obtener el compuesto del título (162 mg, cuantitativamente) en la forma de un sólido incoloro.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 9.36 (1H, brs), 7.84 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.07 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.94 (2H, d, J = 8.6 Hz), 4.26 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.87 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.81 (3H, s), 3.51 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.96 (2H, t, J = 7.0 Hz), 1.42 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.32 (3H, t, J = 7.0 Hz). MS m/z : 429 ($M + H$) $^+$.

(d) ácido 4-{3-[5-(4-Metoxifenil)[1,3,4]tiadiazol-2-il]propanilamino}-1-metilpirrol-3-carboxílico

El compuesto (162 mg, 0.39 mmol) obtenido en el ejemplo 55(c) se disolvió en etanol (6 mL) THF (6 mL), después se agregó y una solución acuosa de hidróxido de litio 1N (1.56 mL) a la solución. La mezcla obtenida se agitó a 75°C por 6.5 horas. Posteriormente, se agregó ácido clorhídrico concentrado

(0.13 mL) a la solución de reacción, y la mezcla obtenida después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con un aparato de purificación por fraccionamiento (Biotage, diclorometano : metanol = 98:2 -75:25), a fin de
 5 obtener el compuesto del título (93 mg) en la forma de un sólido incoloro. El compuesto obtenido se suspendió en diclorometano (5 mL), y entonces se enfrió en un baño hielo seco/acetona. Se agregó una solución de tribromuro de boro-diclorometano 1N (1.68 mL) a la solución de reacción. Mientras
 10 gradualmente se elevó la temperatura de la mezcla de reacción a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante la noche. Posteriormente, se agregó agua a la solución de reacción, y la mezcla entonces se extrajo con una mezcla de acetato de etilo-THF tres veces. La capa orgánica se lavó con una salina
 15 saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración bajo presión reducida. El residuo se purificó con un aparato de purificación por fraccionamiento (Biotage, diclorometano: metanol = 97:3 - 60:40), a fin de obtener el compuesto del título (65 mg, 73%).

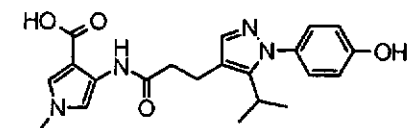
20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.3 (1H, brs), 10.2 (1H, brs), 9.47 (1H, brs), 7.78 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.34 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.32 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.92 (2H, d, J = 8.8 Hz), 3.93 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.40 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.95 (2H, t, J = 7.3 Hz), 1.33 (2H, t, J = 7.3 Hz).

25 MS m/z : 385 ($M - H$) $^-$.

(Ejemplo 56)

Ácido 4-{3-[1-(4-Hidroxifenil)-5-isopropilpirazol-4-il]propanilamino}-1-etilpirrol-3-carboxílico

30



(a) éster etílico del ácido 5-Isopropil-1-(4-metoxifenil)pirazol-4-carboxílico

Una mezcla de etil isobutiril acetato (500 mg, 3.16 mmol) y dimetilacetal de dimetilformamida (414 mg, 3.48 mmol) se agitó a 120°C por 2 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y entonces se agregaron clorhidrato de 4-metoxifenilhidrazina (552 mg, 3.16 mmol) y etanol (8 mL) a esto. La mezcla obtenida se agitó a 80°C por 1.5 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con un aparato de purificación por fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 1:19 - 1:4), a fin de obtener el compuesto del título (682 mg, 75%) en la forma de un sólido amarillo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.98 (1H, s), 7.25 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.97 (2H, d, J = 8.6 Hz), 4.30 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.85 (3H, s), 3.24 (1H, sept, J = 7.0 Hz), 1.36 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.31 (6H, d, J = 7.0 Hz). MS m/z: 289 (M + H)⁺.

(b) [5-Isopropil-1-(4-metoxifenil)pirazol-4-il]metanol

El compuesto (680 mg, 2.36 mmol) obtenida en el ejemplo 56(a) se disolvió en THF (10 mL). Mientras se agitó la solución bajo enfriamiento con hielo, hidruro de litio y aluminio (98 mg, 2.59 mmol) gradualmente se agregó a la solución de reacción, y la mezcla obtenida se agitó a la misma temperatura por 1 hora. Posteriormente, se agregó agua a la solución de reacción, y se removieron materiales insolubles por filtración con celite, y lo filtrado entonces se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con una

salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración bajo presión reducida. El residuo se purificó con un aparato de purificación por fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 1:1, y entonces acetato de etilo), a fin de obtener el compuesto del título (490 mg, 84%) en la forma de un sólido incoloro.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.55 (1H, s), 7.25 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.95 (2H, d, J = 8.6 Hz), 4.67 (2H, s), 3.84 (3H, s), 3.04 (1H, sept, J = 7.0 Hz), 1.56 (1H, brs), 1.27 (6H, d, J = 7.0 Hz). MS m/z : 247 ($M + H$) $^+$.

(c) 5-Isopropil-1-(4-metoxifenil)pirazol-4-carbaldehído

El compuesto (490 mg, 1.99 mmol) obtenido en el ejemplo 56(b) se disolvió en THF (10 mL), y después se agregó dióxido de manganeso (590 mg, 5.97 mmol) a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente por 42 horas. Posteriormente, se agregó dióxido de manganeso (295 mg, 2.98 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla obtenida se agitó adicionalmente por 24 horas. Posteriormente, materiales insolubles se removieron por filtración, y lo filtrado después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con un aparato de purificación por fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 1:9 - 2:3), a fin de obtener el compuesto del título (486 mg, cuantitativamente) en la forma de un sólido incoloro.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 10.04 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.27 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.99 (2H, d, J = 9.0 Hz), 3.86 (3H, s), 3.16 (1H, sept, J = 7.0 Hz), 1.35 (6H, d, J = 7.0 Hz).

(d) 3-[5-isopropil-1-(4-metoxifenil)pirazol-4-il]acrilato de etilo

Se suspendió hidruro de sodio (37 mg, 0.98 mmol) en THF (4 mL), y fosfonoacetato de trietilo (220 mg, 0.98 mmol) después se agregó por goteo a la suspensión bajo enfriamiento con hielo. La mezcla obtenida se agitó a la misma temperatura por 30 minutos. Posteriormente, una solución del compuesto (200 mg, 0.82 mmol) obtenido en el ejemplo 56(c) en THF (3 mL) se agregó a la solución de reacción. Mientras gradualmente se elevó la temperatura de la mezcla de reacción a temperatura ambiente, la solución de reacción se agitó por 2.5 horas. Posteriormente, una salina saturada se agregó a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con una salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración bajo presión reducida. El residuo se purificó con un aparato de purificación por fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 1:9 - 2:3), a fin de obtener el compuesto del título (256 mg, cuantitativamente) en la forma de un sólido incoloro.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.86 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.23 (1H, d, J = 16.1 Hz), 4.28 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.89 (3H, s), 3.14 (1H, sept, J = 6.8 Hz), 1.36 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.34 (6H, d, J = 6.8 Hz). MS m/z : 315 ($M + H$) $^+$.

(e) 3-[5-isopropil-1-(4-metoxifenil)pirazol-4-il]propionato de etilo

El compuesto (254 mg, 0.81 mmol) obtenido en el ejemplo 56(d) se disolvió en una mezcla de etanol (5 mL) y THF (5 mL), y después se agregó 10% de paladio-carbono (50 mg) a la solución. La mezcla obtenida se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente por 2 horas. Posteriormente, el catalizador se

removió por filtración, y la solución de reacción después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con un aparato de purificación por fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 1:4 - 2:3), a fin de obtener el compuesto del título (243 mg, 95%) en la forma de un producto aceitoso incoloro.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.39 (1H, s), 7.24 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.94 (2H, d, J = 9.0 Hz), 4.15 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.83 (3H, s), 3.01 (1H, sept, J = 6.7 Hz), 2.89 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.62 (2H, t, J = 7.4 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.34 (6H, d, J = 6.7 Hz). MS m/z: 317 (M + H)⁺.

(f) 4-{3-[5-Isopropil-1-(4-metoxifenil)pirazol-4-il]propionato

El compuesto (120 mg, 0.38 mmol) obtenido en el ejemplo 56(e) se disolvió en una mezcla de etanol (2 mL) y THF (2 mL), y después se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 5N (228 µl) a la solución. Posteriormente, la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. Posteriormente, se agregó ácido clorhídrico concentrado (95 µl) a la solución de reacción, y la solución de reacción después se concentró bajo presión reducida, a fin de obtener un producto crudo del compuesto del título.

(g) 4-{3-[5-isopropil-1-(4-metoxifenil)pirazol-4-il]propanilamino}-1-etilpirrolcarboxilato de etilo

Se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 1(c)-1 usando el compuesto (0.38 mmol) obtenido en el ejemplo 56(f), clorhidrato 4-amino-1-metilpirrol-3-carboxilato de etilo (83 mg, 0.38 mmol), HATU (159 mg, 0.42 mmol), y diisopropiletilamina (132 µl, 0.76 mmol), a fin de obtener el compuesto del título (172 mg, cuantitativamente) en la forma de un producto aceitoso incoloro.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9.32 (1H, brs),

7.43 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.41 (1H, s), 7.24 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.93 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.27 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.88 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 3.83 (3H, s), 3.06-2.96 (3H, m), 2.68 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.42 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.33 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.24 (6H, d, $J = 6.7$ Hz).

MS m/z : 453 ($M + H$)⁺.

(h) ácido 4-{3-[5-Isopropil-1-(4-hidroxifenil)pirazol-4-il]propanilamino}-1-etilpirrolcarboxílico

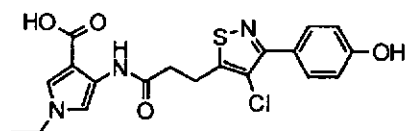
10 Se llevaron a cabo reacciones en la misma manera como en los Ejemplos 1(c)-2 y 1(d) usando el compuesto obtenido en el ejemplo 56(g), a fin de obtener el compuesto del título en la forma de un sólido incoloro.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.2 (1H, brs), 15 9.77 (1H, brs), 9.37 (1H, brs), 7.35 (1H, s), 7.31 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.27 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 3.90 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.93 (1H, sept, $J = 7.4$ Hz), 2.82 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.63 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.29 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.17 (6H, d, $J = 7.4$ Hz). MS 20 m/z : 409 ($M - H$)⁻.

(Ejemplo 57)

Ácido 4-{3-[4-Cloro-3-(4-hidroxifenil)isotiazol-5-il]propanilamino}-1-etilpirrol-3-carboxílico

25



(a) 5-(4-Metoxifenil)-[1,3,4]oxatiazol-2-ona

Se suspendió 4-Metoxibenzamida (3.0 g, 19.9 mmol) en una mezcla de tolueno (30 mL) y THF (15 mL), y cloruro de 30 clorosulfenilo (3.35 mL, 39.7 mmol) después se agregó a la

suspensión. La mezcla obtenida se agitó a 80°C por 2.5 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se concentró bajo presión reducida. Posteriormente, se agregó éter dietílico al residuo, y entonces se removieron
5 materiales insolubles por filtración, a fin de obtener el compuesto del título (3.64 g, 88%) en la forma de un sólido incoloro.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.94 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.00 (2H, d, J = 8.8 Hz), 3.91 (3H, s).

10 (b) 3-(4-metoxifenil)isotiazol-5-carboxilato de etilo

El compuesto (1.8 g, 8.6 mmol) obtenido en el ejemplo 57(a) se disolvió en xileno (10 mL), y propionato de etilo (2.2 mL, 21.5 mmol) después se agregó a la solución. Usando un reactor de microondas, la mezcla obtenida se agitó a 170°C por
15 30 minutos. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con un aparato de purificación por fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 2:98 - 1:4), a fin de obtener el compuesto del título (1.25 g, 55%) en
20 la forma de un producto aceitoso amarillo.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.03 (1H, s), 7.89 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.96 (2H, d, J = 8.6 Hz), 4.40 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.85 (3H, s), 1.40 (3H, t, J = 7.4 Hz). MS m/z : 264 ($M + H$) $^+$.

25 (c) [3-(4-Metoxifenil)isotiazol-5-il]metanol

El compuesto (1.1 g, 4.18 mmol) obtenido en el ejemplo 57(b) se disolvió en una mezcla de etanol (5 mL) y THF (5 mL), y después se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 5N (0.84 mL, 16.7 mmol) a la solución. La mezcla obtenida
30 se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. Posteriormente, se

agregó ácido clorhídrico 1 N a la solución de reacción, y la mezcla entonces se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con una salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración bajo presión reducida. El residuo se disolvió en THF (5 mL), y se agregó un complejo borano-sulfuro de dimetilo (0.51 mL, 5.42 mmol) a la solución. La mezcla obtenida se agitó a 60°C por 1.5 horas. Posteriormente, se agregó agua a la solución de reacción, y la mezcla obtenida después se agitó por 10 minutos. Posteriormente, una salina saturada se agregó a la solución de reacción, y la mezcla entonces se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con una salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración bajo presión reducida. El residuo se purificó con un aparato de purificación por fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 1:4 - 4:1), a fin de obtener el compuesto del título (0.67 g, 72%) en la forma de un sólido amarillo pálido.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.90 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, s), 6.99 (2H, d, J = 8.8 Hz), 5.05 (2H, s), 3.88 (3H, s). MS m/z : 222 ($M + H$) $^+$.

(d) [4-Cloro-3-(4-metoxifenil)isotiazol-5-il]metanol

El compuesto (332 mg, 1.5 mmol) obtenido en el ejemplo 57(c) se disolvió en dimetilformamida (5 mL), y después se agregó N-clorosuccinimida (220 mg, 1.65 mmol) a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, una salina saturada se agregó a la solución de reacción, y la mezcla entonces se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con una salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio

anhidro, seguido por concentración bajo presión reducida. El residuo se purificó con un aparato de purificación por fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 1:4 - 1:1), a fin de obtener el compuesto del título (210 mg, 55%) en la forma de un sólido incoloro.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.82 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.97 (2H, d, J = 8.6 Hz), 4.98 (2H, s), 3.85 (3H, s).

(e) ácido 3-[4-Cloro-3-(4-metoxifenil)isotiazol-5-il]propiónico

10 (e)-1

El compuesto (206 mg, 0.81 mmol) obtenido en el ejemplo 57(d) se disolvió en diclorometano (5 mL), y tribromuro fosforoso (0.03 mL, 0.32 mmol) después se agregó a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo entonces se disolvió en una mezcla de acetonitrilo (3 mL) y dimetilformamida (1 mL). Metantricarboxilato de trietilo (0.26 mL, 1.22 mmol) y carbonato de potasio (390 mg, 2.82 mmol) se agregaron a la solución obtenida, y la mezcla obtenida después se agitó a 60°C por 3 horas. Posteriormente, una salina saturada se agregó a la solución de reacción, y la mezcla entonces se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con una salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración bajo presión reducida. El residuo se purificó con un aparato de purificación por fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 2:98 - 1:3) para obtener un compuesto de triéster (320 mg, 72%) en la forma de un producto aceitoso amarillo.

30 (e)-2

El compuesto de triéster obtenido en el ejemplo 57(e)-1 se disolvió en una mezcla de etanol (5 mL) y THF (5 mL), y hidróxido de sodio 5 N (1.23 mL, 6.13 mmol) después se agregó a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y después se agregó ácido acético (5 mL) al residuo. La mezcla obtenida se agitó a 120°C por 4 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y ácido clorhídrico 1 N después se agregó al residuo, seguido por extracción tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración bajo presión reducida, para obtener un producto crudo del compuesto del título.

15 (f) 4-{3-[4-cloro-3-(4-metoxifenil)isotiazol-5-il]propanilamino}-1-etilpirrol-3-carboxilato de alilo

Usando el compuesto (195 mg, 0.65 mmol) obtenido en el ejemplo 57(e), 4-amino-1-etilpirrol-3-carboxilato de alilo (151 mg, 0.65 mmol), HATU (274 mg, 0.72 mmol), y diisopropiletilamina (0.14 mL, 0.79 mmol), se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 1(c)-1, a fin de obtener el compuesto del título (171 mg, 55%) en la forma de un producto aceitoso amarillo.

25 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 9.32 (1H, brs), 7.86 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.15 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.08-5.96 (1H, m), 5.39 (1H, dd, J = 18, 1.5 Hz), 5.29 (1H, dd, J = 10, 1.5 Hz), 4.75 (2H, d, J = 5.9 Hz), 3.94 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.89 (3H, s), 3.38 (2H,

30

t. $J = 7.3$ Hz), 2.83 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.48 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

(g) ácido 4-{3-[4-Cloro-3-(hidroxifenil)isotiazol-5-il]propanilamino}-1-etilpirrol-3-carboxílico

5 El compuesto (170 mg, 0.36 mmol) obtenido en el ejemplo 57(f) se disolvió en THF (4 mL), entonces se agregaron y tetraquistrifenilfosfina paladio (17 mg, 0.01 mmol) y pirrolidina (0.060 mL, 0.72 mmol) a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. La
10 solución de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con un aparato de purificación por fraccionamiento (Biotage, diclorometano, y entonces diclorometano: metanol= 85:15) para obtener un compuesto de ácido carboxílico (155 mg, cuantitativamente) en la forma de un
15 sólido amarillo amorfo. El compuesto de ácido carboxílico obtenido se suspendió en diclorometano (5 mL), y entonces se enfrió en un baño de hielo seco-acetona. Posteriormente, se agregó tribromuro de boro 1N (1.8 mL) a la solución de reacción. Mientras gradualmente se elevó la temperatura de la
20 mezcla de reacción a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante la noche. Posteriormente, se agregó agua a la solución de reacción, y la mezcla entonces se extrajo con una mezcla de acetato de etilo y THF tres veces. La capa orgánica se lavó con una salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio
25 anhidro, seguido por concentración bajo presión reducida. El residuo se purificó con un aparato de purificación por fraccionamiento (Biotage, diclorometano, y después, diclorometano : metanol = 4:1), y entonces se purificó por cromatografía de capa delgada por separación (diclorometano :
30 metanol = 92:8), a fin de obtener el compuesto del título (50

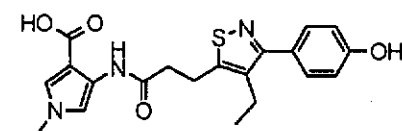
mg, 33%) en la forma de un sólido amarillo.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.49 (1H, brs), 7.64 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.6 Hz), 3.90 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.20 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.81 (2H, t, J = 7.0 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.0 Hz). MS m/z : 418 ($M - H$) $^-$.

(Ejemplo 58)

Ácido 4-{3-[4-Etil-3-(4-hidroxifenil)isotiazol-5-il]propanilamino}-1-etilpirrol-3-carboxílico

10



(a) [4-Bromo-3-(4-metoxifenil)isotiazol-5-il]metanol

El compuesto (410 mg, 1.85 mmol) obtenido en el ejemplo 57(c) se disolvió en dimetilformamida (5 mL), y después se agregó N-bromosuccinimida (363 mg, 2.04 mmol) a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, una salina saturada se agregó a la solución de reacción, y la mezcla entonces se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con una salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración bajo presión reducida. El residuo se purificó con un aparato de purificación por fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 1:4 - 2:3), a fin de obtener el compuesto del título (190 mg, 34%) en la forma de un sólido amarillo.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.78 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.97 (2H, d, J = 8.6 Hz), 4.96 (2H, s), 3.85 (3H, s), 2.19 (1H, brs).

30

(b) 2-[4-bromo-3-(4-metoxifenil)isotiazol-5-

il]etantricarboxilato de trietilo

El compuesto (190 mg, 0.63 mmol) obtenido en el ejemplo 58(a) se suspendió en tolueno (3 mL), y entonces se agregaron cloruro de tionilo (0.055 mL, 0.76 mmol) y piridina 5 (1 gota) a la suspensión. La mezcla obtenida se agitó a 120°C por 10 minutos. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo (3 mL), y entonces se agregaron metantricarboxilato de trietilo (0.17 mL, 0.82 mmol), 10 carbonato de potasio (218 mg, 1.58 mmol) y yoduro de sodio (9 mg, 0.06 mmol) a la solución. La mezcla obtenida se agitó a 100°C por 1.5 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y después se agregó una solución acuosa de bicarbonato de sodio al residuo, seguido por extracción tres 15 veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración bajo presión reducida. El residuo se purificó con un aparato de purificación por fraccionamiento (Biotage, acetato de etilo:hexano = 1:9 - 2:3), 20 a fin de obtener el compuesto del título (324 mg, cuantitativamente) en la forma de un producto aceitoso amarillo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.78 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.00 (2H, d, J = 8.8 Hz), 4.31 (6H, q, J = 7.3 Hz), 25 3.89 (3H, s), 1.29 (9H, t, J = 7.3 Hz). MS m/z: 514 (M + H)⁺.

(c) ácido 1-etil-4-{3-[4-etil-3-(4-hidroxifenil)isotiazol-5-il]propanilamino}pirrol-3-carboxílico

Se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 57(e)-2 usando el compuesto obtenido en el 30 ejemplo 58(b) para obtener un compuesto de ácido carboxílico en

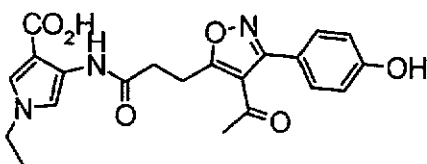
la forma de sólido incoloro. Usando el compuesto de ácido carboxílico obtenido, se llevaron a cabo reacciones en la misma manera como en los Ejemplos 25(c) y 25(d).

Usando el compuesto de amida obtenido, se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 1(d), a fin de obtener el compuesto del título en la forma de un sólido incoloro.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.2 (1H, brs), 9.67 (1H, brs), 9.36 (1H, brs), 7.36 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.32 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.28 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.82 (2H, d, J = 8.6 Hz), 3.90 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.16 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.76 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.64 (2H, q, J = 7.4 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.01 (3H, t, J = 7.4 Hz). MS m/z : 412 ($M - H$) $^-$.

(Ejemplo 59)

Ácido 4-{3-[4-Acetil-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



(a) 4-Acetil-3-tetrahidropiraniioximatil-5-(4-benciloxifenil)isoxazol

Se agregó por goteo n -Butyllitio (solución de hexano 2.64 M, 17.70 mL) a una solución de 2-propil-2-iloxitetrahidropirano (5.48 g, 39.09 mmol) en THF (60 mL) a -78°C . La mezcla obtenida se agitó por 1 hora. Se agregó por goteo una solución de N -acetilmorfolino (6.06 g, 46.91 mmol) en THF (10 mL) a la solución de reacción. La temperatura de la mezcla obtenida se elevó a 0°C , y la mezcla después se agitó por 1.5 horas. La solución de reacción se vertió en una solución acuosa de cloruro de amonio saturada, y la mezcla

obtenida entonces se extrajo con una mezcla de hexano y acetato de etilo dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con una salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo se purificó por
 5 cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/etilacetato) para obtener un compuesto de acetilo (2.43 g, rendimiento: 34%) en la forma de una sustancia aceitosa amarilla pálida.

Se agregó una solución acuosa de hipoclorito de sodio al 10% (15.7 mL, 21.07 mmol) a 0°C a una solución del compuesto
 10 de acetilo obtenido (2.40 g, 13.17 mmol) y oxima de 4-benciloxibenzaldehído (2.99 g, 13.17 mmol) en THF (40 mL). La temperatura de la mezcla obtenida se elevó a temperatura ambiente, y la mezcla después se agitó por 18 horas. Posteriormente, el solvente se destiló lejos, y el residuo
 15 entonces se extrajo con acetato de etilo dos veces, se lavó con una salina saturada, y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/etilacetato), a fin de obtener el compuesto del título
 20 (2.70 g, rendimiento: 50%) en la forma de una sustancia aceitosa amarilla.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.47 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.47-7.33 (5H, m), 7.08 (2H, d, J = 8.8 Hz), 5.12 (2H, s), 5.04 (1H, d, J = 14.2 Hz), 4.88 (1H, d, J = 14.2 Hz), 4.83
 25 (1H, t, J = 3.4 Hz), 3.89 (1H, m), 3.57 (1H, m), 2.17 (3H, s), 1.88-1.55 (6H, m).

(b) 4-Acetil-3-bromometil-5-(4-benciloxifenil)isoxazol

Una solución de ácido clorhídrico-metanol al 10% (1
 30 mL) se agregó a 0°C a una solución del compuesto (2.62 g, 6.43

mmol) obtenido en el ejemplo 59(a) en metanol (50 ml), y la mezcla obtenida después se agitó por 1 hora. La solución de reacción se concentró para obtener un compuesto de alcohol (2.08 g, rendimiento: 100%) en la forma de un sólido marrón amarillento.

Se agregaron tetrabromuro de carbonato (3.20 g, 9.65 mmol) y trifenilfosfina (2.36 g, 9.01 mmol) a una solución del compuesto de alcohol obtenido (2.08 g, 6.43 mmol) en diclorometano (40 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla obtenida después se agitó por 1 hora. El solvente se destiló lejos, y el residuo entonces se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/etilacetato), a fin de obtener el compuesto del título (2.48 g, rendimiento: 100%) en la forma de una sustancia aceitosa amarilla pálida.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.46-7.34 (5H, m), 7.45 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.13 (2H, s), 4.74 (2H, s), 2.16 (3H, s).

(c) ácido 3-[4-Acetil-5-(4-benciloxifenil)isoxazol-3-il]propiónico

Se agregaron metantricarboxilato de trietilo (1.64 g, 7.06 mmol) y carbonato de potasio (1.15 g, 8.35 mmol) a una solución del compuesto (2.48 g, 6.42 mmol) obtenido en el ejemplo 59(b) en acetonitrilo (40 mL). La mezcla obtenida se agitó a 60°C por 1.5 horas. La mezcla de reacción se filtró con celite, y lo filtrado después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/etilacetato) para obtener un compuesto de triéster (2.91 g, rendimiento: 87%) en la forma de un sólido incoloro. Se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio-AIM (11.2 ml, 11.2 mmol) a una solución del compuesto de triéster obtenido

(1.50 g, 2.79 mmol) en etanol (15 ml), y la mezcla obtenida después se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. La solución de reacción se concentró, y ácido acético (10 mL) después se agregó a esto, seguido por agitación a 110°C por 5 horas. Posteriormente, se agregó agua a la solución de reacción, y después se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con agua y una salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración, a fin de obtener el compuesto del título en la forma de una sustancia acaramelada amarilla.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.47-7.33 (7H, m), 7.08 (2H, d, J = 8.8 Hz), 5.12 (2H, s), 3.38 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.90 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.11 (3H, s).

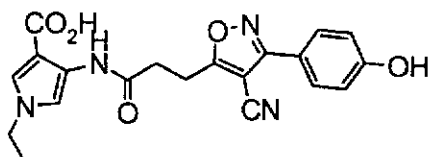
(d) ácido 4-{3-[4-Acetil-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

Se llevaron a cabo reacciones en la misma manera como en los Ejemplos 22(e) y 22(f) usando el compuesto obtenido en el ejemplo 59(c), a fin de obtener el compuesto del título en la forma de polvo incoloro.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 12.2 (1H, brs), 9.92 (1H, s), 9.38 (1H, s), 7.37 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.31 (2H, s), 6.88 (2H, d, J = 9.0 Hz), 3.91 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.32 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.88 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.16 (3H, s), 1.30 (3H, t, J = 7.4 Hz). MS m/z : 412 ($M + H$) $^+$.

(Ejemplo 60)

Ácido 4-{3-[4-Ciano-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



(a) éster metílico del ácido 3-tetrahidropiraniioximatil-5-(4-benciloxifenil)isoxazol-4-carboxílico

Se agregó por goteo n-Butillitio (2.64 M-solución de
5 hexano, 11.9 mL) a una solución de 2-propil-2-
iloxitetrahidropirano (4.00 g, 28.53 mmol) en THF (40 mL) a -
78°C. La mezcla obtenida se agitó por 1 hora. Una solución de
cloroformiato de metilo (2.97 g, 31.39 mmol) en THF (10 mL) se
agregó por goteo a la solución de reacción. La temperatura de
10 la mezcla obtenida se elevó a 0°C, y la mezcla después se agitó
por 1.5 horas. La solución de reacción se vertió en una
solución acuosa de cloruro de amonio saturada, y la mezcla
obtenida entonces se extrajo con una mezcla de hexano y acetato
de etilo dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con una
15 salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio
anhidro, seguido por concentración. El residuo se purificó por
cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/etilacetato)
para obtener un compuesto de éster metílico (4.66 g,
rendimiento: 90%) en la forma de una sustancia aceitosa
20 amarilla pálida.

Se agregó una solución acuosa de hipoclorito de sodio
al 10% (52.4 mL, 70.38 mmol) a 0°C a una solución del compuesto
de éster metílico obtenido (4.65 g, 23.46 mmol) en THF (80 mL)
y oxima de 4-metoxibenzaldehído (3.55 g, 23.46 mmol). La
25 temperatura de la mezcla obtenida se elevó a temperatura
ambiente, y la mezcla después se agitó por 19 horas.
Posteriormente, el solvente se destiló lejos, y el residuo
entonces se extrajo con acetato de etilo dos veces, se lavó
con una salina saturada, y entonces se secó sobre sulfato de
30 sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo se

purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/etilacetato), a fin de obtener el compuesto del título (6.60 g, rendimiento: 81 %) en la forma de una sustancia aceitosa amarilla.

5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.62 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.98 (2H, d, J = 9.0 Hz), 5.10 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.97 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.86 (1H, t, J = 3.5 Hz), 3.92 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.59 (1H, m), 1.88-1.55 (6H, m).

10 (b) 4-Ciano-3-tetrahidropiraniioximatil-5-(4-benciloxifenil)isoxazol

El compuesto (6.60 g, 19.00 mmol) obtenido en el ejemplo 60(a) se disolvió en una mezcla de metanol (30 mL) y THF (30 mL), y después se agregó una solución acuosa de 15 hidróxido de sodio 5 M (7.6 mL, 38.0 mmol) a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. La solución de reacción se hizo débilmente ácida (PH 5 a 6) por adición de una solución acuosa de ácido cítrico, y después se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica 20 combinada se lavó con una salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro para obtener un compuesto de ácido carboxílico en la forma de una sustancia acaramelada amarilla. A una solución del compuesto de ácido carboxílico obtenido en DMF (70 mL), se agregaron cloruro de amonio (4.07 25 g, 76.0 mmol), WSCI (4.37 g, 22.8 mmol), HOBt (3.49 g, 22.8 mmol) y diisopropiletilamina (13.2 mL, 76.0 mmol). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente por 15 horas. Posteriormente, se agregó agua a la solución de reacción, y después se extrajo con una mezcla de tolueno y acetato de etilo 30 dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con agua y una

salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/etilacetato) para obtener un compuesto de amida (3.29 g, rendimiento en dos etapas: 52%) en la forma de un sólido incoloro.

Se agregaron trietilamina (3.45 mL, 14.85 mmol) y anhídrido trifluoroacético (2.08 mL, 14.85 mmol) a 0°C a una solución del compuesto de amida obtenido (3.29 g, 9.90 mmol) en diclorometano (60 mL), y la mezcla obtenida después se agitó por 1 hora. Posteriormente, se agregó agua a la solución de reacción, y la mezcla entonces se extrajo con diclorometano, se lavó con una salina saturada, y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), a fin de obtener el compuesto del título (2.28 g, rendimiento: 100%) en la forma de una sustancia aceitosa incolora.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.92 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.8 Hz), 4.97 (1H, d, J = 14.6 Hz), 4.85 (1H, t, J = 3.2 Hz), 4.81 (1H, d, J = 14.6 Hz), 3.89 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.61 (1H, m), 1.90 (1H, m), 1.79 (2H, m), 1.65 (1H, m), 1.62-1.55 (2H, m).

(c) 4-Ciano-3-bromometil-5-(4-benciloxifenil)isoxazol

Se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 59(b) usando el compuesto obtenido en el ejemplo 60(b), a fin de obtener el compuesto del título en la forma de una sustancia aceitosa incolora.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.92 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.04 (2H, d, J = 9.0 Hz), 4.60 (2H, s), 3.89 (3H, s).

(d) ácido 3-[4-Ciano-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]propiónico

Se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 59(c) usando el compuesto obtenido en el ejemplo 60(c), a fin de obtener el compuesto del título en la forma de un polvo marrón rojizo.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.89 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.02 (2H, d, J = 8.8 Hz), 3.87 (3H, s), 3.32 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.95 (2H, t, J = 7.4 Hz).

10 (e) ácido 4-{3-[4-Ciano-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

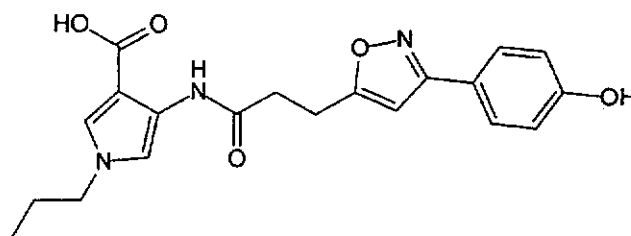
Se llevaron a cabo reacciones en la misma manera como en los Ejemplos 22(e) y 1(d) usando el compuesto obtenido en el ejemplo 60(d), a fin de obtener el compuesto del título en la forma de polvo incoloro.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 12.2 (1H, brs), 10.2 (1H, s), 9.40 (1H, s), 7.70 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.29 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.96 (2H, d, J = 8.8 Hz), 3.90 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.29 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.98 (2H, t, J = 7.1 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.3 Hz). MS m/z : 395 ($M + H$) $^+$.

(Ejemplo 61)

Ácido 4-{3-[3-(4-Hidroxifenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-propilpirrol-3-carboxílico

25



Se llevaron a cabo reacciones en la misma manera como en los Ejemplos 12(a) y 12(b) usando propilamina. Usando el

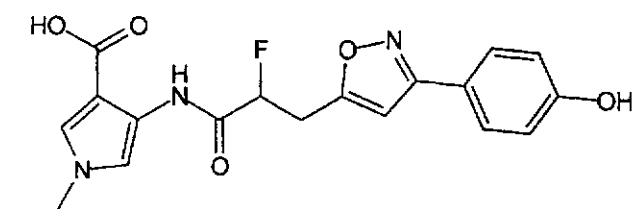
compuesto de esta forma obtenido y el compuesto obtenido en el ejemplo 33(c), se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo (47), a fin de obtener el compuesto del título.

5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.3 (1H, brs), 9.88 (1H, s), 9.40 (1H, s), 7.64 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.28 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.71 (1H, s), 3.84 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.06 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.83 (2H, t, J = 7.4 Hz), 1.71-1.64 (2H, m), 0.79 (3H, t, J = 7.2 Hz). MS m/z : 384 ($M + H$) $^+$.

(Ejemplo 62)

Ácido 4-{3-[3-(4-Hidroxifenil)isoxazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

15



(a) ácido 3-[3-(4-Benciloxifenil)isoxazol-5-il]-2-fluoropropiónico

20

Se llevaron a cabo reacciones en la misma manera como en los Ejemplos 7(b) y 22(c) usando el compuesto obtenido en el ejemplo 41(a), a fin de obtener el compuesto del título.

25 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 7.78 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.47 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.40 (2H, dd, J = 7.4, 7.4 Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.84 (1H, s), 5.43-5.31 (1H, m), 5.17 (2H, s), 3.51-3.31 (2H, m).

(b) ácido 4-{3-[3-(4-Hidroxifenil)isoxazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

30

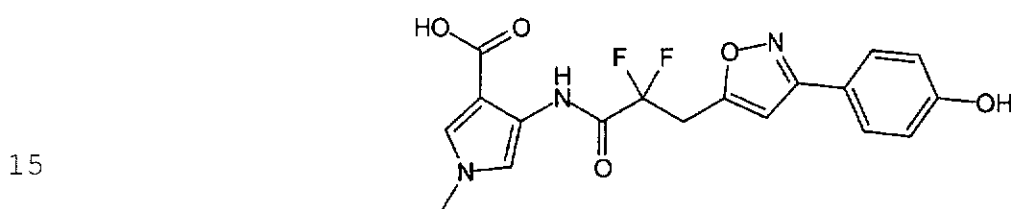
Se llevaron a cabo reacciones en la misma manera como

en los Ejemplos 1(c) y 1(d) usando el compuesto obtenido en el ejemplo 62(a) y el compuesto obtenido en el ejemplo 22(a), a fin de obtener el compuesto del título en la forma de un polvo.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.4 (1H, brs), 10.1 (1H, brs), 9.91 (1H, s), 7.65 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.40 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.37 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.81 (1H, s), 5.68-5.54 (1H, m), 3.95 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.60-3.40 (2H, m), 1.32 (3H, t, J = 7.1 Hz). MS m/z: 388 (M + H)⁺.

(Ejemplo 63)

Ácido 4-{3-[3-(4-Hidroxifenil)isoxazol-5-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



(a) ácido 3-[3-(4-Benciloxifenil)isoxazol-5-il]-2,2-difluoropropiónico

Se llevaron a cabo reacciones en la misma manera como en los Ejemplos 41 (b)-2 y 40(b) usando el compuesto obtenido en el ejemplo 41(a), a fin de obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 7.80 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.48 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.42-7.39 (2H, m), 7.36 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.80 (1H, s), 5.18 (2H, s), 3.49 (2H, t, J = 16.4 Hz).

(b) ácido 4-{3-[3-(4-Hidroxifenil)isoxazol-5-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

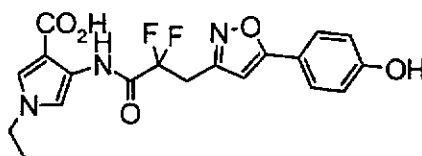
Se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 40(c) usando el compuesto obtenido en el ejemplo

63(a), a fin de obtener el compuesto del título en la forma de un polvo.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.6 (1H, brs), 10.4 (1H, s), 9.93 (1H, s), 7.68 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.43 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.92 (1H, s), 6.87 (2H, d, J = 8.6 Hz), 3.97 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.93 (2H, t, J = 18.0 Hz), 1.32 (3H, t, J = 7.2 Hz). MS m/z : 406 ($M + H$) $^+$.

(Ejemplo 64)

Ácido 4-{3-[5-(4-Hidroxifenil)isoxazol-3-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



(a) ácido 3-[5-(4-Hidroxifenil)isoxazol-3-il]-2,2-difluoropropiónico

Se llevaron a cabo reacciones en la misma manera como en los Ejemplos 32(a) y 32(b) usando 4-benciloxiacetofenona para obtener bromometilisoxazol. Usando el compuesto de esta forma obtenido, se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 39(a), a fin de obtener el compuesto del título en la forma de polvo incoloro.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.71 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.46-7.34 (5H, m), 7.05 (2H, d, J = 9.0 Hz), 5.13 (1H, s), 3.59 (2H, t, J = 15.6 Hz).

(b) ácido 4-{3-[5-(4-Hidroxifenil)isoxazol-3-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

Se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 40(c) usando el compuesto obtenido en el ejemplo 64(a), a fin de obtener el compuesto del título.

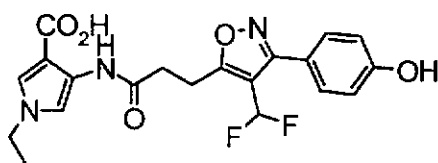
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 10.2 (1H, brs),

7.69 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.34 (1H, brs), 7.27 (1H, brs), 6.89 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.77 (1H, s), 3.93 (2H, q, $J = 5.5$ Hz), 3.69 (2H, t, $J = 17.6$ Hz), 1.32 (3H, t, $J = 7.2$ Hz). MS m/z : 406 ($M + H$)⁺.

5 (Ejemplo 65)

Ácido 4-{3-[4-Difluorometil-3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

10



(a) 3-Tetrahidropiraniioximatil-5-(4-benciloxifenil)isoxazol-4-carbaldehído

Se agregó hidruro de aluminio y litio (0.66 g, 17.42 mmol) a 0°C a una solución del compuesto (6.05 g, 17.42 mmol) obtenido en el ejemplo 60(a) en THF (90 mL). La temperatura de la mezcla obtenida se elevó a temperatura ambiente, y la mezcla después se agitó por 15 minutos. Posteriormente, se agregaron sucesivamente agua (0.66 mL), una solución acuosa de hidróxido de sodio 3M (0.66 mL), y agua (1.98 mL) a la solución de reacción a 0°C, y la mezcla obtenida después se agitó por 30 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se filtró con celite, y lo filtrado después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/etilacetato), a fin de obtener un compuesto de alcohol (4.04 g, rendimiento: 73%) en la forma de una sustancia aceitosa incolora.

Posteriormente, se agregó 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona (reactivo Dess-Martin; 1.64 g, 3.76 mmol) a 0°C a una solución del compuesto de alcohol

obtenido (1.00 g, 3.13 mmol) en diclorometano(20 mL). La temperatura de la mezcla obtenida se elevó a temperatura ambiente, y la mezcla después se agitó por 4 horas. Posteriormente, una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 5% se agregó a la solución de reacción, y la mezcla entonces se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/etilacetato), a fin de obtener el compuesto del título (0.84 g, 85%) en la forma de una sustancia aceitosa amarilla pálida.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 10.1 (1H, s), 7.70 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.04 (2H, d, J = 9.0 Hz), 5.14 (1H, d, J = 14.5 Hz), 4.98 (1H, d, J = 14.4 Hz), 4.86 (1H, t, J = 3.1 Hz), 3.93-3.87 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.62-3.57 (1H, m), 1.90-1.57 (8H, m).

(b) 4-Difluorometil-3-tetrahidropiraniioximatil-5-(4-benciloxifenil)isoxazol

Se agregó trifluoruro de Bis(metoxietil)aminoazufre (Deoxofluor; 976 μL , 5.29 mmol) a 0°C a una solución del compuesto (840 mg, 2.65 mmol) obtenido en el ejemplo 65(a) en diclorometano(20 mL). La temperatura de la mezcla obtenida se elevó a temperatura ambiente, y la mezcla después se agitó por 5 horas. Posteriormente, la solución de reacción se concentró, y el residuo entonces se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/etilacetato), a fin de obtener el compuesto del título (701.3 mg, 78%) en la forma de una sustancia aceitosa amarilla.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.68 (2H, d, J =

8.7 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.87 (1H, t, J = 54.2 Hz), 4.96 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.80 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.80 (1H, t, J = 3.1 Hz), 3.91-3.85 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.62-3.57 (1H, m), 1.88-1.55 (8H, m).

5 (c) ácido 3-[4-Difluorometil-3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]propiónico

Se llevaron a cabo reacciones en la misma manera como en los Ejemplos 59(b) y 59(c) usando el compuesto obtenido en el ejemplo 65(b), a fin de obtener un compuesto de ácido
10 carboxílico en la forma de polvo incoloro.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.61 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.01 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.67 (1H, t, J = 54.0 Hz), 3.87 (3H, s), 3.29 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.90 (2H, t, J = 7.4 Hz).

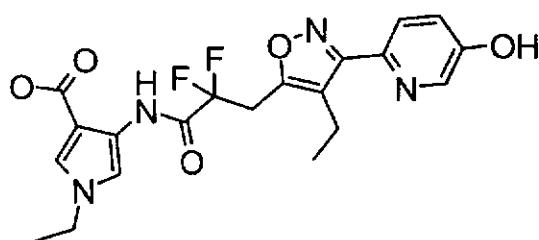
15 (d) ácido 4-{3-[4-Difluorometil-3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

Se llevaron a cabo reacciones en la misma manera como en los Ejemplos 22(e) y 22(f) usando el compuesto obtenido en
20 el ejemplo 65(c), a fin de obtener el compuesto del título en la forma de polvo incoloro.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 9.96 (1H, s), 9.38 (1H, brs), 7.52 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.30 (2H, brs), 7.22 (1H, t, J = 53.2 Hz), 3.91 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.25 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.86 (2H, t, J = 7.0 Hz), 1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz).
25 MS m/z: 420 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

(Ejemplo 66)

Ácido 4-{3-[4-Etil-3-(5-hidroxipiridin-2-il)isoxazol-5-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



5 (a) 5-Benciloxipiridin-2-carbaldehído

Se disolvió 5-Hidroxipiridina (10.20 g, 91.60 mmol) en una mezcla de acetona (160 mL) y agua (60 mL). Se agregaron hidróxido de sodio (4.20 g, 100.76 mmol) y bromuro de bencilo (11.97 mL, 100.76 mmol) a la solución, y la mezcla
 10 obtenida después se agitó a 85°C por 8 horas. Posteriormente, la solución de reacción se concentró, y se agregaron cloruro de metileno y agua al residuo y las dos capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente entonces se destiló lejos. El residuo obtenido se
 15 purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/etilacetato), a fin de obtener un compuesto de bencilo (14.80 g, rendimiento: 81%) en la forma de una sustancia aceitosa amarilla.

El compuesto de bencilo obtenido (14.80 g, 74.28 mmol) se disolvió en cloroformo (150 mL), y después se agregó ácido 3-cloroperbenzoico (19.23 g, 111.42 mmol) a esto bajo enfriamiento con hielo. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Posteriormente, se agregó una solución acuosa de sulfito de sodio al 20% (60 mL) a la
 25 solución de reacción, y la mezcla obtenida se agitó adicionalmente a temperatura ambiente por 20 minutos. La solución de reacción se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente entonces se destiló lejos. El residuo obtenido se
 30 purificó por Cromatografía en columna NH (cloruro de

metileno/metanol). El compuesto oxidado obtenido se disolvió en cloruro de metileno (200 mL), y después se agregó anhídrido trifluoroacético (42 mL, 297.12 mmol) a la solución bajo enfriamiento con hielo. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Posteriormente, se agregó metanol (100 mL) a la solución de reacción, y la mezcla obtenida después se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos, seguido por concentración. Se agregaron cloruro de metileno y una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 N al residuo y las dos capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente entonces se destiló lejos. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna NH (cloruro de metileno/metanol), a fin de obtener un compuesto de alcohol (10.80 g, rendimiento en dos etapas: 68%) en la forma de un sólido marrón pálido.

El compuesto de alcohol obtenido (4.86 g, 22.58 mmol) se disolvió en cloroformo (100 mL), y después se agregó dióxido de manganeso (24 g) a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente por 23 horas. Posteriormente, la solución de reacción se filtró con celite, y el solvente entonces se destiló lejos. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), a fin de obtener el compuesto del título (3.83 g, rendimiento: 80%) en la forma de un sólido amarillo pálido.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 10.0 (1H, s), 8.52 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.46-7.36 (6H, m), 5.22 (2H, s).

(b) ácido 4-(3-[4-Etil-3-(5-hidroxipiridin-2-il)isoxazol-5-il]-2,2-difluoropropanoil)amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

Se llevaron a cabo reacciones en la misma manera como en los Ejemplos 22(b)-2 y 22 (c) usando el compuesto obtenido en el ejemplo 66(a), a fin de obtener un compuesto de bromo. Usando el compuesto de bromo obtenido, se llevó a cabo una
 5 reacción en la misma manera como en el Ejemplo 39, a fin de obtener el compuesto del título en la forma de un sólido amarillo pálido.

^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4): δ (ppm) = 8.23 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.36 (1H, d, J = 2.3 Hz),
 10 7.27 (1H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 7.19 (1H, d, J = 2.3 Hz), 3.95 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.78 (2H, t, J = 16.2 Hz), 2.75 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.76 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.02 (3H, t, J = 7.4 Hz).
 MS m/z : 435 ($M + H$) $^+$.

(Ejemplo 67)

15 Producción de sal de potasio

Una cantidad equivalente de *t*-butóxido de potasio se agregó a una solución de un compuesto de ácido carboxílico en metanol, y la mezcla obtenida después se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Posteriormente, el solvente se destiló
 20 lejos, y el residuo entonces se lavó con acetonitrilo para obtener una sal de potasio en la forma de un sólido.

(1) sal de potasio del ácido 4-{3-[(5-Hidroxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-1-metilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 3).

25 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 11.6 (1H, brs), 8.14 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.24 (1H, brs), 6.95 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.71 (1H, d, J = 2.5 Hz), 3.50 (3H, s), 3.20 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.86 (2H, t, J = 7.1 Hz).

(2) sal de potasio del ácido 4-{3-[3-(4-Hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-1-

30

etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 12).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 11.9 (1H, brs), 7.82 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.97 (1H, s), 6.91 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.92 (1H, s), 3.77 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.20 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.84 (2H, t, J = 7.0 Hz), 1.25 (3H, t, J = 7.2 Hz).

(3) sal de potasio del ácido 4-{3-[2-(4-Hidroxifenil)tiazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 13).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 11.8 (1H, brs), 10.9 (1H, brs), 7.67 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.54 (1H, s), 7.04 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.74 (1H, d, J = 2.7 Hz), 3.80 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.13 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.60 (2H, t, J = 7.4 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.2 Hz).

(4) sal de potasio del ácido 4-{3-[(5-Hidroxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-1-(3,5-difluorobencil)pirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 15).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 11.8 (1H, brs), 8.22 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.32 (1H, brs), 7.13 (1H, t, J = 2.5 Hz), 7.06 (1H, s), 6.88 (3H, m), 5.01 (2H, s), 3.21 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.87 (2H, t, J = 6.9 Hz).

(5) sal de potasio del ácido 4-{3-[4-Cloro-2-(4-hidroxí-2,5-difluorofenol)tiazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 20).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 11.0 (1H, brs), 7.14 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.93 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.52 (2H, d, J = 12.5 Hz), 3.84 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.09 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.66 (2H, t, J = 7.4 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.2 Hz).

(6) sal de potasio del ácido 4-{3-[4-Cloro-2-(2,4-dihidroxifenol)tiazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 21).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 7.79 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.10 (1H, brs), 6.86 (1H, brs), 6.48 (1H, brs), 6.23 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.82 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.04 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.61 (2H, t, J = 7.4 Hz), 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz).

(7) sal de potasio del ácido 4-{3-[2-(4-Hidroxifenil)tiazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 22)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 7.69 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.60 (1H, s), 7.12 (1H, s), 6.87 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.78 (1H, brs), 5.37-5.25 (1H, m), 3.82 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.59-3.39 (2H, m), 1.28 (3H, t, J = 7.3 Hz).

(8) sal de potasio del ácido (-)-4-{3-[2-(4-Hidroxifenil)tiazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 23(a)).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): es idéntica a la del compuesto del ejemplo 64(7).

(9) sal de potasio del ácido (+)-4-{3-[2-(4-Hidroxifenil)tiazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 23(b)).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): es idéntica a la del compuesto del ejemplo 64(7).

(10) sal de potasio del ácido 4-{3-[3-(4-Hidroxifenil)-4-etilisoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 25).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 7.50 (2H, d, J =

8.8 Hz), 7.04 (1H, br.s), 6.92 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.79 (1H, br.s), 3.80 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.92 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.68 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.56 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 1.27 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.14 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

5 (11) sal de potasio del ácido 4-{3-[3-(4-Hidroxifenil)-4-ciclopropilisoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 31).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 7.66 (2H, d, $J =$
10 9.0 Hz), 7.03 (1H, br.s), 6.92 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.75 (1H, br.s), 3.79 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.99 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.70 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.73 (1H, m), 1.27 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 0.93 (2H, m), 0.35 (2H, m).

(12) sal de potasio del ácido 4-{3-[3-(4-Hidroxifenil)-4-etilisoxazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 32).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.31 (1H, br.s), 11.25 (1H, br.s), 7.50 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.13 (1H, d, $J =$
20 2.4 Hz), 6.95 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 5.36 (1H, ddd, $J = 3.1, 9.0$ y 48.9 Hz), 3.84 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 3.35 (1H, ddd, $J = 3.1, 16.0$ y 34.4 Hz), 3.15 (1H, ddd, $J = 9.0, 16.0$ y 19.2 Hz), 2.57 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 1.29 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.10 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

25 (13) sal de potasio del ácido 4-{3-[4-Cloro-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 33)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 11.8 (1H, brs), 7.61 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.99 (1H, s), 6.91 (2H, d, $J = 8.2$
30 Hz), 6.71 (1H, s), 3.77 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 3.10 (2H, t, $J =$

7.4 Hz), 2.69 (2H, t, J = 7.4 Hz), 1.25 (3H, t, J = 7.4 Hz).

(14) sal de potasio del ácido 4-{3-[3-(4-metoxifenil)-4-cloroisoxazol-3-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del
5 ejemplo 34).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 11.97 (1H, br.s), 11.53 (1H, br.s), 7.79 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.05 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.00 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.81 (1H, d, J = 2.7 Hz), 3.81 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.96 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.72 (2H,
10 t, J = 7.3 Hz), 1.28 (3H, t, J = 7.3 Hz).

(15) sal de potasio del ácido 4-{3-[4-Etil-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 35).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 11.9 (1H, brs),
15 7.38 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.98 (1H, s), 6.82 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.67 (1H, s), 3.76 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.02 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.59 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.50-2.46 (2H, m), 1.24 (3H, t, J = 7.4 Hz), 0.97 (3H, t, J = 7.4 Hz).

(16) sal de potasio del ácido 4-{3-[3-(4-Hidroxifenil)-4-etilisoxazol-5-il]propanoil}amino-1-metilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del
20 ejemplo 36).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 11.68 (1H, br.s), 11.16 (1H, br.s), 7.50 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.97 (1H, d, J =
25 2.4 Hz), 6.95 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.68 (1H, d, J = 2.4 Hz), 3.51 (3H, s), 2.92 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.68 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.55 (2H, q, J = 7.4 Hz), 1.13 (3H, t, J = 7.4 Hz).

(17) sal de potasio del ácido 4-[3-((4-Hidroxifenil)-4-metilisoxazol-5-il]propanoil]amino-1-etilpirrol-3-carboxílico
30 (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 38).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 11.8 (1H, brs), 7.41 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.99 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.89 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.69 (1H, d, J = 2.4 Hz), 3.77 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.58 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.01 (3H, s), 1.25 (3H, t, J = 7.4 Hz).

(18) sal de potasio del ácido 4-{3-[2-(4-Hidroxifenil)tiazol-5-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 39).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 13.33 (1H, br.s), 10.46 (1H, br.s), 7.72 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.66 (1H, s), 7.09 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 3.83 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.79 (2H, t, J = 16.8 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.0 Hz).

(19) sal de potasio del ácido 4-{3-[4-Etil-3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 40).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 10.3 (1H, brs), 7.54 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.11 (1H, brs), 6.93 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.83 (1H, brs), 3.85 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.62 (2H, t, J = 18.2 Hz), 2.60 (2H, q, J = 7.2 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.11 (3H, t, J = 7.2 Hz).

(20) sal de potasio del ácido 4-{3-[4-Etil-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 41).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 13.4 (1H, brs), 10.2 (1H, brs), 7.47 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.11 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.90 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.81 (1H, d, J = 2.3 Hz), 3.85

(2H, q, $J = 7.4$ Hz), 3.78 (2H, t, $J = 17.0$ Hz), 2.55 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 1.29 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 0.95 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

(21) sal de potasio del ácido 4-{3-[4-Cloro-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 42).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 13.4 (1H, brs), 10.5 (1H, brs), 7.66 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.94 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 3.88 (2H, t, $J = 17.4$ Hz), 3.85 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 1.29 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

(22) sal de potasio del ácido 4-{3-[4-Cloro-3-(4-hidroxi-2-fluorofenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 43).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 11.6 (1H, brs), 7.32 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.80-6.75 (3H, m), 3.81 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.14 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.72 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.28 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

(23) sal de potasio del ácido 4-[3-{3-(4-Hidroxifenil)isoxazol-5-il}propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 44).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 11.8 (1H, brs), 7.62 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.02 (1H, s), 6.88 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.70 (1H, s), 3.79 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 3.05 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.68 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.27 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

(24) sal de potasio del ácido 4-{3-[4-Etil-3-(4-hidroxi-2-fluorofenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del

ejemplo 45).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 11.8 (1H, brs), 7.19 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.04 (1H, s), 6.76 (1H, s), 6.68 (2H, d, J = 8.6 Hz), 3.80 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.06 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.62 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.33 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.4 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.6 Hz).

(25) sal de potasio del ácido 4-{3-[4-Cloro-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 46).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.4 (1H, brs), 11.2 (1H, brs), 7.64 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.12 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.94 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.80 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.46 (1H, ddd, 3.6, 8.6 y 48.3 Hz), 3.83 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.56 (1H, ddd, J = 3.6, 15.9 y 30.3 Hz), 3.43 (1H, ddd, 8.6, 15.9 y 20.5 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.4 Hz).

(26) sal de potasio del ácido 4-{3-[3-(4-Hidroxifenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-butilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 47)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 11.9 (1H, brs), 7.62 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.98 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.69 (1H, s), 6.68 (1H, d, J = 2.3 Hz), 3.74 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.05 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.68 (2H, t, J = 7.6 Hz), 1.64-1.57 (2H, m), 1.22-1.17 (2H, m), 0.86 (3H, t, J = 7.4 Hz).

(27) sal de potasio del ácido 4-{3-[4-Trifluorometil-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 53).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 11.6 (1H, brs), 7.55 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.04 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.99 (2H,

d, $J = 8.8$ Hz), 6.79 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 3.81 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.75 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.28 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

(28) sal de potasio del ácido 4-{3-[4-Acetil-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 59).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 11.9 (1H, s), 7.32 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 6.84 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.70 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 3.78 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.31 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.71 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.16 (3H, s), 1.26 (3H, t, $J = 7.1$ Hz).

(29) sal de potasio del ácido 4-{3-[4-Ciano-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 60).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 11.8 (1H, brs), 11.0 (1H, brs), 7.70 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.98 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 3.79 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.29 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.29 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.29 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

(30) sal de potasio del ácido 4-{3-[3-(4-Hidroxifenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-propilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 61).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 11.9 (1H, brs), 7.61 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.84 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.69 (2H, s), 3.71 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.05 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.68 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.69-1.60 (2H, m), 0.79 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

(31) sal de potasio del ácido 4-{3-[3-(4-Hidroxifenil)isoxazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del

ejemplo 62).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.5 (1H, brs),
7.63 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.11 (1H, s), 6.86 (2H, d, J = 8.6
Hz), 6.81 (1H, s), 6.77 (1H, s), 5.50-5.35 (1H, m), 3.82 (2H,
5 q, J = 7.2 Hz), 3.55-3.34 (2H, m), 1.29 (3H, t, J = 7.2 Hz).

(32) sal de potasio del ácido 4-{3-[3-(4-Hidroxifenil)isoxazol-5-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 63).

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 13.5 (1H, brs),
7.67 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.10 (1H, s), 6.89 (1H, s), 6.88 (1H,
s), 6.87 (2H, d, J = 7.9 Hz), 6.79 (1H, s), 3.84 (2H, q, J =
7.4 Hz), 3.82 (2H, t, J = 13.3 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.4 Hz).

(33) sal de potasio del ácido 4-{3-[5-(4-Hidroxifenil)isoxazol-3-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 64).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 13.4 (1H, brs),
7.56 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.11 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.80 (1H,
20 d, J = 2.7 Hz), 6.71 (2H, d, J = 8.6 Hz), 3.84 (2H, q, J = 7.5
Hz), 3.58 (2H, t, J = 17.6 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.5 Hz).

(34) sal de potasio del ácido 4-{3-[4-Difluorometil-3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 65).

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 11.8 (1H, brs),
10.7 (1H, brs), 7.51 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.22 (1H, t, J = 53.4
Hz), 7.02 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.91 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.75
(1H, d, J = 2.3 Hz), 3.80 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.25 (2H, t, J =
7.2 Hz), 2.71 (2H, t, J = 7.4 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.2 Hz).

30 (35) sal de potasio del ácido 4-{3-[4-Etil-3-(5-

hidroxipiridin-2-il)isoxazol-5-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 66).

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ (ppm) = 8.07 (1H, s),
 5 7.52 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.09 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.93 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.75 (2H, t, J = 16.4 Hz), 2.72 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.40 (3H, t, J = 7.5 Hz), 0.98 (3H, t, J = 7.5 Hz).

(Ejemplo de Prueba 1) Ensayo de lipólisis de
 10 adipocito

La actividad supresora o promotora de un compuesto de prueba en la lipólisis de grasa neutral se puede sintetizar de conformidad con un ensayo de lipólisis de adipocito como un ensayo de línea celular. Si un adrenoreceptor beta es
 15 estimulado con isoproterenol o similares en adipocitos, la acción de lipólisis en la cual la grasa neutral acumulada en las células se descompone en ácido graso y se puede promover glicerol, y como un resultado, la cantidad del ácido graso o glicerol liberado de las células se puede incrementar. Cuando
 20 se agrega un compuesto de prueba que suprime lipólisis a adipocitos, la acción que promueve lipólisis por estimulación de isoproterenol se reduce, y disminuye la concentración de ácido graso o glicerol en un medio. Por lo tanto, la actividad supresora de un compuesto de prueba en lipólisis se puede
 25 someter a ensayo midiendo el porcentaje de reducción de la concentración de ácido graso o concentración de glicerol en un sobrenadante del cultivo. Igualmente, la actividad que promueve un compuesto de prueba en lipólisis se puede someter a ensayo midiendo el porcentaje incrementado de la concentración de
 30 ácido graso o concentración de glicerol en un medio.

[1] Sustancias usadas

(1) Adipocitos subcutáneos humanos diseminados en una placa de 96 cavidades (Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.: F-SA-1096)

5 (2) Medio de Mantenimiento de Adipocito (Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.: AM 1)

(3) Amortiguador de ensayo de lipólisis [137 mM NaCl, 5 mM KCl, 4.2 mM NaHCO₃, 1.3 mM CaCl₂, 0.5 mM KH₂PO₄, 0.5 mM MgCl₂, 0.5 mM MgSO₄, 5 mM Glucosa, 20 mM Hepes (PH 7.4), 1% BSA,
10 1 µM Isoproterenol]

(4) Prueba Wako NEFA-C (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)

[2] Preparación de materiales de selección

Se agregó 1 µl de cada compuesto de prueba preparado
15 con DMSO a un amortiguador de ensayo de lipólisis que ha sido previamente calentado a 37°C, de forma que resulta en una concentración de 100 mM, 10 mM, 1 mM, 0.1 mM, 0.01 mM, ó 0 mM. En esta operación, la concentración actual del compuesto de prueba en el amortiguador fue 1/1000 de la concentración
20 descrita anteriormente.

Los adipocitos subcutáneos descritos anteriormente se cultivan en 200 µl de un Medio de Mantenimiento de Adipocito en cada cavidad por 7 días. Durante esta operación de cultivo, el medio de intercambió con uno fresco cada 3 días. El medio se
25 intercambió eliminando 100 µl del medio en cada cavidad y después agregando 100 µl de un Medio de Mantenimiento de Adipocito a la cavidad. Después de lo cual, los adipocitos se lavaron con amortiguador de ensayo de Lipólisis. Subsecuentemente, 50 µl de un amortiguador de ensayo de
30 Lipólisis que contienen el compuesto de prueba descrito

anteriormente se agregó a cada cavidad, y después se incubó por 5 horas. Para obtener el valor de medición del compuesto de prueba en cada concentración, se usaron 5 cavidades en una placa de 96 cavidades con respecto a cada concentración. Como un control positivo de un compuesto que tiene actividad supresora de lipólisis, se usó ácido nicotínico con referencia a un reporte previo [Green A et. al., J. Biol. Chem., 1992, 267(5), 3223-9].

[3] Procedimientos de Medición

Se extrajeron 40 μ l de un sobrenadante del cultivo de cada cavidad, y después se midió la concentración de ácido graso en el sobrenadante. La concentración de ácido graso se midió como sigue, usando la prueba Wako NEFA-C descrita anteriormente. Se agregó 80 μ l de líquido A incluido en el kit a 40 μ l del sobrenadante del cultivo extraído de cada cavidad, y la mezcla obtenida después se incubó a 37°C por 10 minutos. Después de esto, se agregó 160 μ l del líquido B, y la mezcla obtenida se incubó adicionalmente a 37°C por 10 minutos. Después de esto, se midió la absorbancia a una longitud de onda de 550 nm. Al mismo tiempo, se diluyó una solución de ácido graso estándar incluida en el kit para preparar unas series de dilución que tienen un volumen de 40 μ l. De conformidad con las mismas operaciones como se describe anteriormente, se agregaron el líquido A y líquido B, y después se midió la absorbancia. De conformidad con las instrucciones incluidas en el kit, se preparó una curva de calibración. En base a la curva de calibración de esta forma preparada, se calculó la concentración de ácido graso en el sobrenadante del cultivo. Se calculo el porcentaje de reducción de la concentración de ácido graso con la siguiente fórmula, ajustando el porcentaje de

reducción obtenido por adición de 100 μ M (concentración final) de ácido nicotínico a 100%.

Porcentaje de reducción en concentración de ácido graso (%) = [(Concentración de ácido graso del grupo de adición del compuesto de prueba - concentración de ácido graso del grupo de adición de ácido nicotínico)/(concentración de ácido graso del grupo de control - concentración de ácido graso del grupo de adición de ácido nicotínico)] x 100.

Se fijó el porcentaje de reducción de la concentración de ácido graso obtenido a un modelo logístico de cuatro parámetros (con referencia a XLfit 4.1: CTC Laboratories Systems) como se muestra en la siguiente fórmula. En base a la fórmula oportuna obtenida, se calculó un valor IC_{50} como una concentración del compuesto de prueba que proporciona 50% de porcentaje de reducción en la concentración de ácido graso.

$$Y = ((A - D)/(1 + (x/c)^B)) + D$$

[4] Resultados

Los resultados de prueba de los compuestos del ejemplo se muestran en la Tabla 1.

[Tabla 1]

Ejemplo	No.	IC_{50} (nM)
1		1100
2		535
3		7
4		232
5		663
6		24
7		1500
8		76
9		125
10		151
11		88
12		29
13		40
14		255

	15	2
	16	29
	17	49
	18	9
	19	93
	20	30
	21	41
5	22	29
	23a	15
	23b	103
	24	20
	25	31
	26	10
	27	36
	28	19
	29	42
10	30	42
	31	50
	32	41
	33	7
	34	20
	35	8
	36	12
	37	13
	38	4
15	39	40
	40	9
	41	9
	42	13
	43	7
	44	8
	45	9
	46	9
	47	8
20	48	1000
	49	135
	50	823
	51	264
	52	771
	53	138
	54	228
	55	10

25

30

	56	101
	57	161
	58	72
	59	5
5	60	9
	61	22
	62	28
	63	13
	64	29
	65	18
	66	10

10 El compuesto de la presente invención tiene excelente
 actividad supresora de lipólisis, y es útil como un agente
 farmacéutico para el tratamiento o profilaxis de
 hiperlipidemia, dislipidemia, anormalidad del metabolismo
 lípido, arterioesclerosis, diabetes mellitus tipo II y
 15 similares.

(Ejemplo de formulación 1)

Se produjo una tableta de conformidad con un método
 bien conocido usando el compuesto de cada ejemplo (10 mg),
 dióxido de sílice coloidal (0.2 mg) estearato de magnesio (5
 20 mg), celulosa microcristalina (175 mg), almidón (10 mg) y
 lactosa (98.8 mg). La tableta obtenida puede ser revestida,
 como sea necesario.

Aplicabilidad industrial

El compuesto representado por la fórmula general (I)
 25 de la presente invención o una sal del mismo farmacológicamente
 aceptable tiene excelentes propiedades tales como actividad
 supresora de lipólisis, regulación del nivel de lípido en la
 sangre (por ejemplo, acción de reducción al nivel de NEFA o
 TG), actividad *in vivo*, solubilidad, propiedad de absorción
 30 oral, estabilidad metabólica, concentración de sangre,

biodisponibilidad (BA), transitivity de tejido, estabilidad física, interacción de fármaco, y seguridad [por ejemplo, lavado]; y es útil como un agente farmacéutico, preferiblemente un agente farmacéutico para el tratamiento o profilaxis de

5 dislipidemia con colesterol HDL bajo, hipercolesterolemia, dislipidemia con colesterol LDL alto, dislipidemia con colesterol VLDL alto, dislipidemia con triglicéridos altos (hipertrigliceridemia), hiperlipidemia, dislipidemia, anormalidad del metabolismo lípido, arteriosclerosis, diabetes

10 mellitus tipo I, diabetes mellitus tipo II, resistencia a la insulina, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, enfermedad cardiovascular, choque apopléctico, adiposidad, angina, insuficiencia renal crónica, trastorno vascular periférico, esteatohepatitis no alcohólica, anorexia nerviosa,

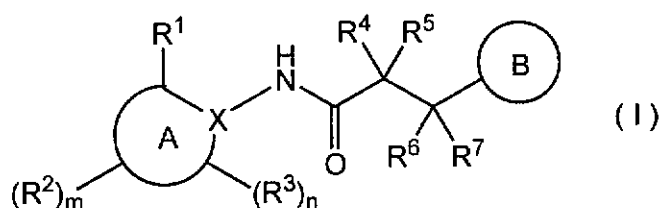
15 síndrome metabólico, Enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, o esclerosis lateral amiotrófica, o para reducción en caso de incidente o mortalidad debido a enfermedad cardiovascular o enfermedad cardíaca coronaria, más preferiblemente un agente farmacéutico para el tratamiento o profilaxis de

20 hiperlipidemia, dislipidemia, anormalidad del metabolismo lípido, arteriosclerosis, o diabetes mellitus tipo II, y aún más preferiblemente un agente farmacéutico para el tratamiento o profilaxis (preferiblemente, tratamiento) de dislipidemia o anormalidad del metabolismo lípido.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I) o una sal del mismo farmacológicamente aceptable

5



caracterizado porque A que incluye X representa un grupo heterociclilo aromático de 5 elementos que contiene nitrógeno, y X representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, excepto que A no es un grupo tiazolilo,

R^1 representa un grupo carboxi, un grupo carboximetilo, o un grupo tetrazolilo,

15 cada R^2 representa independientemente un grupo seleccionado a partir de un grupo sustituyente α ,

cada R^3 representa independientemente un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido (en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo sustituyente α), un grupo heterociclilo aromático de 5 o 6 elementos, un grupo heterociclilo aromático de 5 o 6 elementos (en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo sustituyente α), un grupo fenil(alquilo C_1-C_6), un grupo fenil(alquilo C_1-C_6) sustituido (en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo sustituyente α), un grupo heterociclil(alquilo C_1-C_6) aromático de 5 o 6 elementos, o un grupo heterociclil(alquilo C_1-C_6) aromático de 5 o 6 elementos (en donde el(los) sustituyente(s)

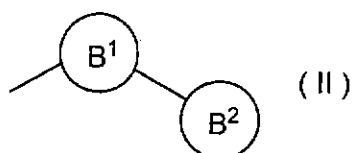
representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo sustituyente α),

m representa 0, 1, 2, ó 3,

n representa 0 ó 1, siempre que cuando m es 3, n es 0,

cada uno de R^4 , R^5 , R^6 , y R^7 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo halógeno(alquilo C_1-C_6), un grupo hidroxi, un grupo alcoxi C_1-C_6 , o un grupo halógeno,

B representa un grupo naftilo, un grupo naftilo sustituido (en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo sustituyente α), un grupo heterociclilo aromático de 9 o 10 elementos, un grupo heterociclilo aromático de 9 o 10 elementos (en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo sustituyente α), o un grupo representado por la siguiente fórmula (II)



en donde cada uno de B^1 y B^2 representa independientemente un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido (en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo sustituyente α), un grupo heterociclilo aromático de 5 o 6 elementos, o un grupo heterociclilo aromático de 5 o 6 elementos (en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo sustituyente α), y

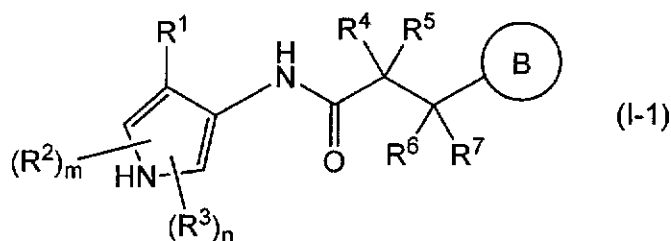
el grupo sustituyente α representa el grupo que

consiste de un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxil(alquilo C₁-C₆), un grupo (alcoxi C₁-C₆)-(alquilo C₁-C₆), un grupo halógeno(alquilo C₁-C₆), un grupo (cicloalquil C₃-C₈)-(alquilo C₁-C₆), un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alquino C₂-C₆, un grupo hidroxil, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo halógeno(alcoxi C₁-C₆), un grupo alquiltio C₁-C₆, un grupo alquilsulfinilo C₁-C₆, un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆, un grupo amino, un grupo alquilamino C₁-C₆, un grupo di(alquil C₁-C₆)amino, un grupo formilamino, un grupo carbonilamino(alquilo C₁-C₆), un grupo carbonilamino(alcoxi C₁-C₆), un grupo sulfonilamino(alquilo C₁-C₆), un grupo formilo, un grupo carbonil(alquilo C₁-C₆), un grupo carboxi, un grupo carbonil(alcoxi C₁-C₆), un grupo carbamoilo, un grupo carbonil(alquilamino C₁-C₆), un grupo di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, un grupo aminosulfonilo, un grupo sulfonil(alquilamino C₁-C₆), un grupo di(alquil C₁-C₆)aminosulfonilo, un grupo ciano, un grupo nitro, y un grupo halógeno].

2. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, caracterizado porque A es un grupo pirrolilo y X es un átomo de carbono.

3. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, caracterizado porque es representado por la siguiente fórmula general (I-1)

25

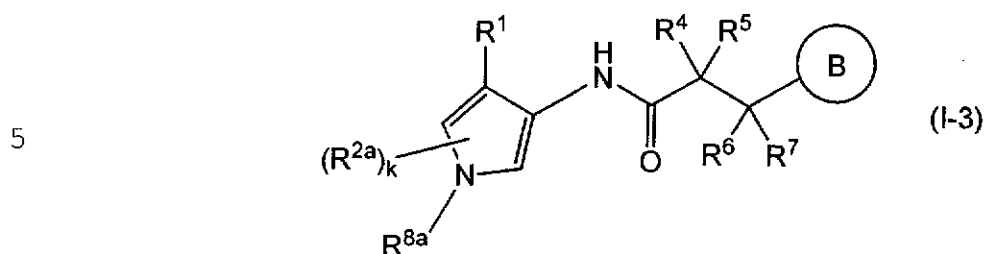


4.

reivindicación 1

o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, caracterizado

porque es representado por la siguiente fórmula general (I-3)



en donde R^{8a} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo hidroxialquilo C_1-C_6 , un grupo
 10 (alcoxi C_1-C_6)-(alquilo C_1-C_6), un grupo halógeno(alquilo C_1-C_6), un grupo (cicloalquil C_3-C_8)-(alquilo C_1-C_6), un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , un grupo alqueno C_2-C_6 , un grupo alquino C_2-C_6 , un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6 , un grupo formilo, un grupo carbonil(alquilo C_1-C_6), un grupo carbonil(alcoxi C_1-C_6),
 15 un grupo carbamoilo, un grupo carbonil(alquilamino C_1-C_6), un grupo di(alquil C_1-C_6)aminocarbonilo, un grupo aminosulfonilo, un grupo sulfonil(alquilamino C_1-C_6), o un grupo di(alquil C_1-C_6)aminosulfonilo,

20 cada R^{2a} representa independientemente un grupo alquilo C_1-C_4 , un grupo halógeno(alquilo C_1-C_4), un grupo (cicloalquil C_3-C_8)-(alquilo C_1-C_4), un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , un grupo alqueno C_2-C_4 , un grupo alquino C_2-C_4 , un grupo hidroxialquilo C_1-C_4 , un grupo alcoxi C_1-C_4 , un grupo formilo, un grupo carbonil(alquilo C_1-C_4), un grupo ciano, o un grupo halógeno, y
 25 k representa 0, 1, ó 2.

5. Compuesto de conformidad con la reivindicación 4 o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, caracterizado porque

R^{8a} representa un átomo de hidrógeno, un grupo
 30 alquilo C_1-C_4 , un grupo (alcoxi C_1-C_2)-(alquilo C_1-C_4), un grupo

(cicloalquil C_3-C_6)-(alquilo C_1-C_4), un grupo halógeno(alquilo C_1-C_4), un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo alquenoilo C_2-C_4 , o un grupo alquinilo C_2-C_4 ,

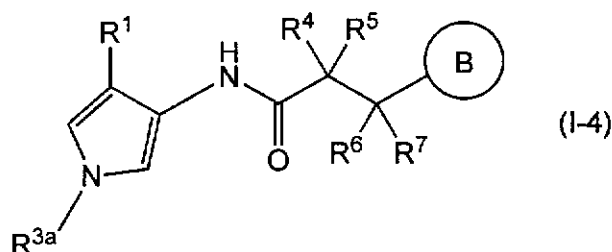
cada R^{2a} representa un grupo alquilo C_1-C_2 , un grupo
5 halógeno(alquilo C_1-C_2) (en donde el(los) grupo(s) halógeno(s) representa(n) 1 a 5 grupos seleccionados a partir del grupo que consiste de un grupo fluoro y un grupo cloro), un grupo cicloalquilo C_3-C_4 , un grupo ciano, un grupo fluoro, o un grupo cloro, y k representa 0 ó 1.

10 6. Compuesto de conformidad con la reivindicación 4 o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, caracterizado porque

R^{8a} representa un grupo alquilo C_1-C_4 , y
 k representa 0.

15 7. Compuesto de conformidad con la reivindicación 4 o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, caracterizado porque R^{8a} representa un grupo etilo, y k representa 0.

8. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, caracterizado
20 porque se representa por la siguiente fórmula general (I-4)



25 en donde R^{3a} representa un grupo fenil(alquilo C_1-C_6) o un grupo fenil(alquilo C_1-C_2) sustituido (en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo sustituyente $\alpha 1$), y

el grupo sustituyente $\alpha 1$ representa el grupo que
30 consiste de un grupo alquilo C_1-C_2 , un grupo halógeno(alquilo

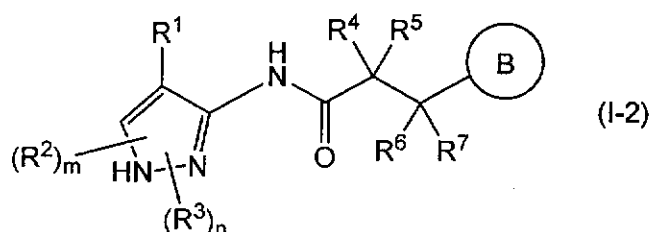
C₁-C₂) (en donde el(los) grupo(s) halógeno(s) representa(n) 1 a 5 grupos seleccionados a partir del grupo que consiste de un grupo fluoro y un grupo cloro), un grupo fluoro, y un grupo cloro.

5 9. Compuesto de conformidad con la reivindicación 8 o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, caracterizado porque

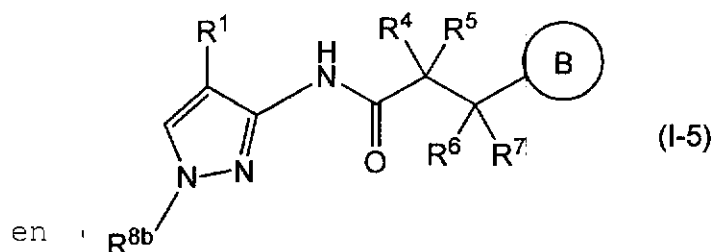
R^{3a} representa un grupo fenilmetilo o un grupo fenilmetilo sustituido (en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo sustituyente α₂), y

el grupo sustituyente α₂ representa el grupo que consiste de un grupo metilo, un grupo trifluorometilo, y un grupo fluoro.

15 10. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, caracterizado porque es representado por la siguiente fórmula general (I-2)



11. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, caracterizado porque es representado por la siguiente fórmula general (I-5)



grupo alquilo C_1-C_4 , un grupo (alcoxi C_1-C_2)-(alquilo C_1-C_4), un grupo halógeno(alquilo C_1-C_4), un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo alquenilo C_2-C_4 , o un grupo alquinilo C_2-C_4 .

12. Compuesto de conformidad con la reivindicación 11 o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, caracterizado porque R^{8b} representa un grupo alquilo C_1-C_4 .

13. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, caracterizado porque R^1 representa un grupo carboxi.

14. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, caracterizado porque cada uno de R^4 , R^5 , R^6 , y R^7 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_2 , un grupo halógeno(alquilo C_1-C_2) (en donde el(los) grupo(s) halógeno(s) representa(n) 1 a 5 grupos seleccionados a partir del grupo que consiste de un grupo fluoro y un grupo cloro), un grupo fluoro, o un grupo cloro.

15. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, caracterizado porque cada uno de R^4 , R^5 , R^6 , y R^7 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo fluoro.

16. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, caracterizado porque cada uno de R^4 y R^5 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo fluoro, y R^6 y R^7 cada uno representa un átomo de hidrógeno.

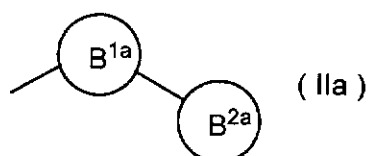
17. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, caracterizado porque

B representa un grupo naftilo o un grupo naftilo sustituido (en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo sustituyente $\alpha 3$), y

5 el grupo sustituyente $\alpha 3$ representa el grupo que consiste de un grupo alquilo C_1-C_2 , un grupo halógeno(alquilo C_1-C_2) (en donde el(los) grupo(s) halógeno(s) representa(n) 1 a 5 grupos seleccionados a partir del grupo que consiste de un grupo fluoro y un grupo cloro), un grupo hidroxilo, un grupo
10 alcoxi C_1-C_2 , un grupo fluoro, y un grupo cloro.

18. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, caracterizado porque B representa un grupo representado por la siguiente fórmula (IIa)

15



en donde E representa un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido (en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a
20 partir del grupo sustituyente $\alpha 4$), un grupo heterociclilo aromático de 5 elementos, o un grupo heterociclilo aromático sustituido de 5 elementos (en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a
25 partir del grupo sustituyente $\alpha 4$),

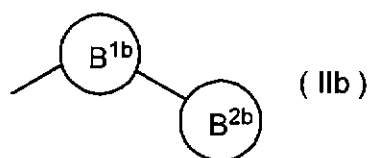
B^{2a} representa un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido (en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo sustituyente $\alpha 5$), un grupo piridilo, o un grupo piridilo
30 sustituido (en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a

3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo sustituyente $\alpha 5$),

el grupo sustituyente $\alpha 4$ representa el grupo que consiste de un grupo alquilo C_1-C_4 , un grupo halógeno(alquilo C_1-C_4), un grupo (cicloalquil C_3-C_6)-(alquilo C_1-C_4), un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo alcoxi C_1-C_4 , un grupo formilo, un grupo carbonil(alquilo C_1-C_4), un grupo ciano, un grupo fluoro, un grupo cloro, y un grupo bromo, y

el grupo sustituyente $\alpha 5$ representa el grupo que consiste de un grupo alquilo C_1-C_4 , un grupo halógeno(alquilo C_1-C_6), un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_4 , un grupo fluoro, un grupo cloro, y un grupo bromo.

19. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, caracterizado porque B representa un grupo representado por la siguiente fórmula (IIb)



en donde B^{1b} representa un grupo heterociclilo aromático de 5 elementos que contiene nitrógeno o un grupo heterociclilo aromático sustituido de 5 elementos que contiene nitrógeno (en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 o 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo sustituyente $\alpha 6$),

B^{2b} representa un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido (en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 o 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo

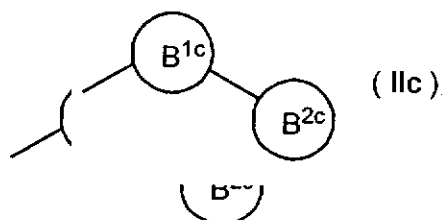
sustituyente $\alpha 7$), un grupo piridilo, o un grupo piridilo sustituido (en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 o 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo sustituyente $\alpha 7$),

5 el grupo sustituyente $\alpha 6$ representa el grupo que consiste de un grupo alquilo C_1-C_4 , un grupo halógeno(alquilo C_1-C_2) (en donde el(los) grupo(s) halógeno(s) representa(n) 1 a 5 grupos seleccionados a partir del grupo que consiste de un grupo fluoro y un grupo cloro), un grupo (cicloalquil C_3-C_4)-
10 (alquilo C_1-C_2), un grupo cicloalquilo C_3-C_4 , un grupo carbonil(alquilo C_1-C_2), un grupo ciano, un grupo fluoro, y un grupo cloro, y

el grupo sustituyente $\alpha 7$ representa el grupo que consiste de un grupo alquilo C_1-C_2 , un grupo hidroxil, un grupo
15 fluoro, y un grupo cloro.

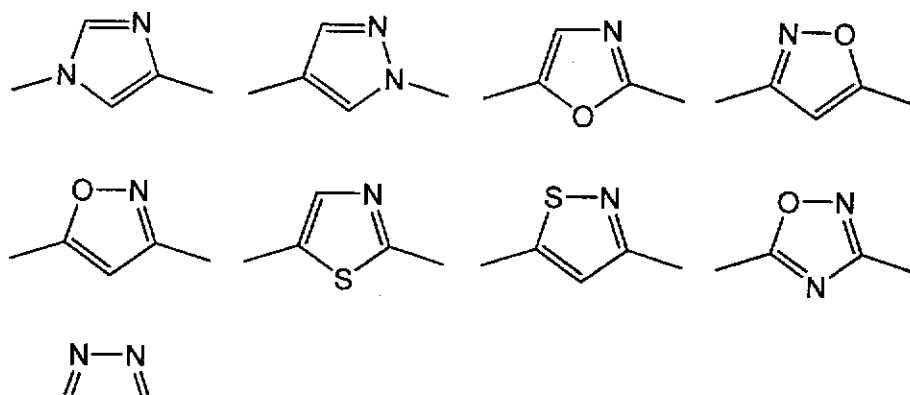
20. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, caracterizado porque B representa un grupo representado por la siguiente fórmula (IIc)

20



[en donde grupo seleccionado a partir de los siguientes grupos o un grupo el cual se
25 selecciona a partir de los siguientes grupos y es sustituido (en donde el sustituyente representa un grupo seleccionado independientemente a partir del grupo sustituyente $\alpha 8$)

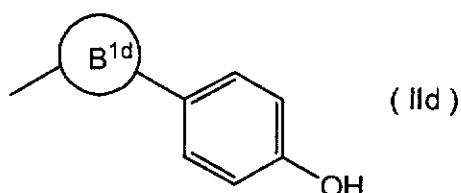
30

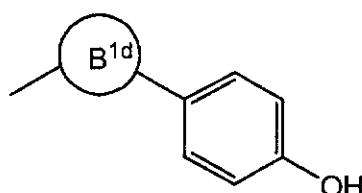


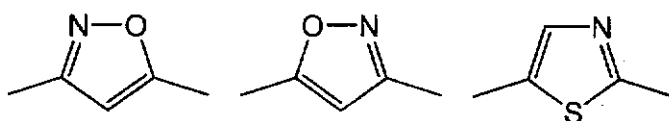
5 B^{2c} representa un grupo fenilo o un grupo 4-hidroxifenilo, y

el grupo sustituyente $\alpha 8$ representa el grupo que consiste de un grupo alquilo C_1-C_4 , un grupo halógeno(alquilo C_1-C_2) (en donde el(los) grupo(s) halógeno(s) representa(n) 1 a 10 5 grupos seleccionados a partir del grupo que consiste de un grupo fluoro y un grupo cloro), un grupo ciclopropilo, un grupo metilcarbonilo, un grupo ciano, un grupo fluoro, y un grupo cloro].

21. Compuesto de conformidad con cualquiera de las 15 reivindicaciones 1 a 16 o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, caracterizado porque B representa un grupo representado por la siguiente fórmula (IIId)



[en donde  grupo seleccionado a partir de los siguientes grupos o un grupo el cual se selecciona a partir de los siguientes grupos y es sustituido (en donde el sustituyente representa un grupo seleccionado a 25 partir del grupo sustituyente $\alpha 9$)



y el grupo sustituyente $\alpha 9$ representa el grupo que consiste de un grupo metilo, un grupo etilo, y un grupo cloro].

30 22. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1

o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, caracterizado porque se selecciona a partir del grupo que consiste de

ácido 4-{3-[2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;

5 ácido 4-{3-[2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;

ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)-4-etilisoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;

10 ácido 4-{3-[4-cloro-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;

ácido 4-{3-[4-etil-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;

ácido 4-{3-[(4-hidroxifenil)-4-metilisoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;

15 ácido 4-{3-[2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;

ácido 4-{3-[4-etil-3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;

20 ácido 4-{3-[4-etil-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;

ácido 4-{3-[4-cloro-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]-2,2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;

ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico; y

25 ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico.

23. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende, como un ingrediente activo, el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o una
30 sal del mismo farmacológicamente aceptable.

24. Composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 23, caracterizada porque es para el tratamiento o profilaxis de hiperlipidemia, dislipidemia, anormalidad del metabolismo lípido, arteriosclerosis, o diabetes mellitus tipo II.

25. Composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 23, caracterizada porque es para el tratamiento o profilaxis de dislipidemia.

26. Composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 23, caracterizada porque es para el tratamiento o profilaxis de anormalidad del metabolismo lípido.

27. Uso del compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o una sal del mismo farmacológicamente aceptable en la manufactura de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad.

28. Uso de conformidad con la reivindicación 27, en donde la enfermedad es hiperlipidemia, dislipidemia, anormalidad del metabolismo lípido, arteriosclerosis, o diabetes mellitus tipo II.

29. Uso de conformidad con la reivindicación 27, en donde la enfermedad es dislipidemia.

30. Uso de conformidad con la reivindicación 27, en donde la enfermedad es anormalidad del metabolismo lípido.

31. Un método para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, caracterizado porque comprende administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva del compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o una sal del mismo farmacológicamente aceptable a un animal de sangre caliente.

32. Método de conformidad con la reivindicación 31,

caracterizado porque la enfermedad es hiperlipidemia, dislipidemia, anormalidad del metabolismo lípido, arteriosclerosis, o diabetes mellitus tipo II.

33. Método de conformidad con la reivindicación 31,
5 caracterizado porque la enfermedad es dislipidemia.

34. Método de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado porque la enfermedad es anormalidad del metabolismo lípido.

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2010年1月14日(14.01.2010)



PCT



(10) 国際公開番号

WO 2010/004972 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 207/34 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

(74) 代理人: 石橋 公樹, 外(ISHIBASHI Koki et al.);
〒1340081 東京都江戸川区北葛西一丁目16番
13号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, PE, 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.

(21) 国際出願番号: PCT/JP2009/062331

(22) 国際出願日: 2009年7月7日(07.07.2009)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2008-178377 2008年7月8日(08.07.2008) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一三共株式会社 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 鈴木 敬子 (SUZUKI, Keiko), 山口 孝弘 (YAMAGUCHI, Takahiro), 田村 明弘 (TAMURA, Akihiro), 西澤 友宏 (NISHIZAWA, Tomohiro), 山口 充洋 (YAMAGUCHI, Mitsuhiro).

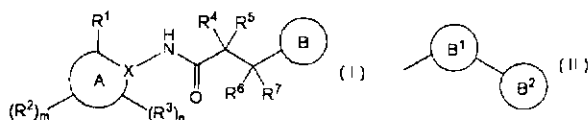
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: NITROGEN-CONTAINING AROMATIC HETEROCYCLYL COMPOUND

(54) 発明の名称: 含窒素芳香族ヘテロシクリル化合物



WO 2010/004972 A1

(57) Abstract: Disclosed is a compound having excellent blood lipid level controlling activity. Specifically disclosed is a compound represented by general formula (I) (wherein A represents a five-membered nitrogen-containing aromatic heterocyclyl group; R¹ represents COOH or the like; R² represents an alkyl or the like; R³ represents an optionally substituted phenylalkyl or the like; m represents 0, 1, 2 or 3; n represents 0 or 1; R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ each represents H, an alkyl or the like; and B represents an optionally substituted naphthyl, an optionally substituted aromatic heterocyclyl or a group represented by formula (II) (wherein B¹ and B² each represents an optionally substituted naphthyl or an optionally substituted aromatic heterocyclyl)), a pharmacologically acceptable salt thereof or the like.

(57) 要約: 本発明は、優れた血中脂質レベルの制御作用を有する化合物を提供する。本発明は、一般式 (I) [式中、A: 5員含窒素芳香族ヘテロシクリル基; R¹: COOH等; R²: アルキル等; R³: 置換可フェニル、置換可フェニルアルキル等; m: 0、1、2、3; n: 0、1; R⁴、R⁵、R⁶、R⁷: H、アルキル等; B: 置換可ナフチル、置換可芳香族ヘテロシクリル、式 (II) (式中、B¹、B²: 置換可フェニル、置換可芳香族ヘテロシクリル) を有する基] を有する化合物またはその薬理上許容される塩等を提供する。【化1】



No. 11-003214- -00000-0000

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UT

Fecha: 2011-01-13 16:13:17 Dep. 2020 DIR. NUEVASOR
Tra. 11 PATENTILYII Eje: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 281

- ☐ 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 INVENCION 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 ☐