

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

SOLICITUD DE

1

☐

Corrección de Error Material

☒

Modificación a una Solicitud

2

SOLICITANTE
(71)Nombre PFIZER INCDirección 235 East 42nd Street, New York, NY
10017 E U ANacionalidad o Domicilio ESTADOUNIDENSELugar de Constitución Delaware, Estados
Unidos de AméricaTeléfono _____ Fax _____
E-mail _____

IDENTIFICACIÓN

C C ☐ NIT ☐C E ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADONombre CARLOS R. OLARTEDirección World Trade Center Torre ACalle 100 No 8^a-37 Piso 10 BogotáTeléfono 601-7700 Fax 601-7799

E-mail _____

IDENTIFICACIÓN

C C ☒ NIT ☐C E ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79 782 747Bta
TP 74 295

4

Número de expediente
04 123 221

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada VER PAGINA ADJUNTA.

6

Comprobante de pago No 36,137 Fecha Mayo 17, 2005

7

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa

☐

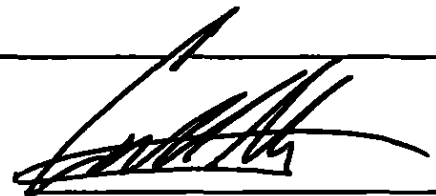
Poderes, si fuere el caso

☐Documento que acredita la existencia y representacion legal de las partes, cuando
sean personas jurídicas

8

NOMBRE CARLOS R. OLARTE

FIRMA

C C 79.782.747 Bta T P 74.295

450

Con base en el Artículo 34 de la Decisión Andina 486, me permito realizar las siguientes modificaciones, con el fin de reflejar los cambios que se han venido realizando en las contrapartes a esta solicitud en otras jurisprudencias

En lo referente al Capítulo Descriptivo, me permito realizar las siguientes correcciones

- Me permito Eliminar, en la página 21, línea 18, desde "dichos", hasta la línea 21, hasta grupos
- Me permito Eliminar, en la página 25, líneas 8-9, los términos "parcialmente insaturados, o totalmente insaturados"
- Me permito Eliminar algunas de las estructuras presentes en la página 25, línea 13 a 23, de tal forma que se limita el número de las estructuras allí presentes
- Me permito Eliminar el párrafo presente en la página 27, líneas 5 a 11

En consecuencia adjunto un Capítulo Descriptivo Modificado, que contiene las correcciones aquí mencionadas.

En lo referente a las reivindicaciones, me permito realizar las siguientes modificaciones

- Me permito Eliminar la reivindicación 13. En consecuencia las reivindicaciones 14 y 15 se han reenumerado
- Me permito Añadir los sustituyentes "cicloalquilo C₃-C₁₀" y "alquil C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₁₀" en el radical R¹⁴ de las Reivindicaciones 1, 6 y 8. Lo anterior se encuentra plenamente soportado en Capítulo Descriptivo página 3, líneas 17-18
- Me permito Eliminar de las Reivindicaciones 1, 6, 8, 9, 10, 12, 14, y 15, los términos "profármacos o metabolitos"
- Me permito Eliminar de la Reivindicación 6, el término "de dichos grupos R¹⁴", el cual constituía un error material presente en dicha reivindicación

Con base en lo anterior, adjunto un Capítulo Reivindicatorio Modificado, al igual que un recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación de la solicitud en trámite

Vale la pena aclarar al Despacho que dichas modificaciones no constituyen una ampliación del concepto inventivo originalmente presentado

451

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación 0412221 0000000
Fecha (AMD): 2005-05-19 16:29:18
Folios: 60
Trámite: 011 PCT-PATENT 775 FINE INCL 25 COMPLETO
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 05 - 36.137
FECHA MAYO 17 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PAGO	Vr PAGO
OLARTE RAISBEER	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32534103	17/05/2005	3 113,000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	91,000 00
		TOTAL	\$ 91 000 00

SON NOVENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

452

DERIVADOS DE HETEROARILAMIDA BENZOCONDENSADA DE TIENOPIRIDINAS UTILES COMO AGENTES TERAPEUTICOS, COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE INCLUYEN A LOS MISMOS, Y METODOS PARA SU USO

La presente solicitud de patente reivindica prioridad al documento de Estados Unidos No. de Serie 60/389 110 presentado el 14 de junio de 2002 que se incorpora aquí como referencia en su totalidad para todos los propósitos

Campo de la invención

Esta invención se refiere a nueva tienopiridina y derivados de tienopiridina que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como cánceres en mamíferos. Esta invención se refiere también a un método de usar tales compuestos en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en mamíferos, especialmente seres humanos y a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos

Antecedentes de la invención

Se sabe que una célula se puede convertir en cancerígena en virtud de la transformación de una porción de su ADN en un oncogen (es decir un gen que con la activación conduce a la formación de células tumorales malignas). Muchos oncogenes codifican proteínas que son tirosina quinasas aberrantes capaces de provocar la transformación celular. Alternativamente la sobreexpresión de una tirosina quinasa protooncogénica normal puede también dar como resultado trastornos proliferativos dando como resultado a veces un fenotipo maligno

Las tirosina quinasas del receptor son grandes enzimas que abarcan la membrana celular y poseen un dominio de unión extracelular para factores de crecimiento tales como factor de crecimiento epidérmico, un dominio transmembrana, y una porción intracelular que funciona como una quinasa para fosforilar un resto de tirosina específico en proteínas y por tanto influir en la proliferación celular. Las tirosina quinasas precedentes se pueden clasificar como quinasas del receptor (por ejemplo, EGFR, PDGFR, FGFR y erbB2) o no del receptor (por ejemplo, c-src- y bcr-abl) del factor de crecimiento. Se sabe que tales quinasas se expresan a menudo aberrantemente en cánceres humanos comunes tales como cáncer de pecho, cáncer gastrointestinal tal como cáncer de colon, de recto o de estómago, leucemia, y cáncer de ovarios, de bronquios o de páncreas. La actividad de erbB2 aberrante ha sido implicada en los cánceres de pecho, de ovarios, de pulmón de células no pequeñas, de páncreas gástrico y de colon. También se ha mostrado que el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) está mutado o sobreexpresado en muchos

453

cánceres humanos tales como cánceres de cerebro pulmones células escamosas, vejiga gástrico, de pecho cabeza y cuello esofágico ginecológico y de tiroides. De este modo se cree que los inhibidores de tirosina quinasas del receptor tales como los compuestos de la presente invención, son útiles como inhibidores selectivos del crecimiento de células cancerosas de mamíferos.

También se ha mostrado que los inhibidores de EGFR pueden ser útiles en el tratamiento de pancreatitis y enfermedades del riñón (tales como glomerulonefritis proliferativa y enfermedad renal inducida por la diabetes) y pueden reducir la implantación de blastocitos con éxito y por lo tanto pueden ser útiles como anticonceptivos. Véase la publicación de la solicitud Internacional PCT numero WO 95/19970 (publicada el 27 de julio, 1995) incorporada por eso como referencia en su totalidad.

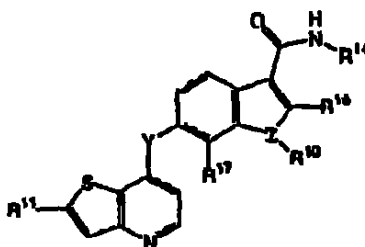
Se sabe que los factores de crecimiento de polipéptido tales como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que tienen una alta afinidad por el receptor que contiene el dominio de inserción de la quinasa humana (KDR) o el receptor de quinasa de hígado fetal de ratón (FLK-1) han sido asociados con la proliferación de células endoteliales y más particularmente, vasculogénesis y angiogénesis. Véase la publicación de solicitud internacional PCT numero WO 95/21613 (publicada el 17 de agosto 1995), incorporada por eso como referencia en su totalidad. Los agentes, tales como los compuestos de la presente invención, que son capaces de unirse a o modular el receptor KDR/FLK-1 se pueden usar para tratar trastornos relacionados con la vasculogénesis o angiogénesis tales como diabetes retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma glioma melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovario, pecho, pulmón páncreas próstata, colon y epidermoide.

Los compuestos que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas se describen también en las siguientes patentes y solicitudes: publicación de solicitud de patente internacional PCT numero WO 00/38665 (publicada el 6 de julio de 2001), publicación de solicitud de patente internacional PCT numero WO 97/40688 (publicada el 31 de diciembre de 1997), publicación de solicitud de patente internacional PCT numero WO 98/23613 (publicada 4 de junio de 1998), solicitud de patente de EE UU numero 60/360 952 (presentada el 1 de marzo de 2002) solicitud de patente de EE UU numero 60/299 879 (presentada el 21 de junio de 2001), solicitud de patente de EE.UU numero 09/502 129 (presentada el 10 de febrero de 2000), solicitud de patente de EE UU numero 60/209 686 (presentada el 6

de junio de 2000), solicitud de patente de EE UU numero 60/214 373 (presentada el 28 de junio de 2000) solicitud de patente de EE UU numero 08/953 078 (presentada el 17 de octubre de 1997) patente de EE UU numero 6 071 935 (otorgada el 6 de junio de 2000), publicación de solicitud de patente internacional PCT numero WO 96/30347 (publicada el 3 de octubre de 1996), publicación de solicitud de patente internacional PCT numero WO 96/40142 (publicada el 19 de diciembre de 1996), publicación de solicitud de patente internacional PCT numero WO 97/13771 (publicada el 17 de abril de 1997) y publicación de solicitud de patente internacional PCT numero WO 95/23141 (publicada el 31 de agosto de 1995) Las patentes y solicitudes precedentes se incorporan cada una aquí como referencia en su totalidad

Sumario de la invención

En uno de los aspectos la presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula I



en la que

Y es -NH-, -O-, -S- o -CH₂-,

Z es -O-, -S-, o -N-,

R¹⁴ es un alquilo de C₁-C₆, alquil de C₁-C₆-amino, alquil de C₁-C₆-hidroxi, cicloalquil de C₃-C₁₀-amino o grupo metilureido

R¹⁵ y R¹⁷ son independientemente H, halo, o un grupo alquilo de C₁-C₆ sin sustituir o sustituido con uno o más grupos R⁵,

R¹⁸ es H o un grupo alquilo de C₁-C₆, preferentemente metilo, cuando Z es N, y R¹⁸ está ausente cuando Z es -O- o -S-,

R¹¹ es H, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, -C(O)NR¹²R¹³, -C(O)(arilo de C₁-C₆) -(CH₂)_n(arilo de C₆-C₁₀) -(CH₂)_n(heterociclo de 5 a 10 miembros), -(CH₂)_nNR¹²R¹³, -SO₂NR¹²R¹³ o -CO₂R¹² en la que dicho alquilo de C₁-C₆, -C(O)(arilo de C₆-C₁₀) y restos -(CH₂)_n(heterociclo de 5 a 10 miembros) de dichos grupos R¹¹ están sin sustituir o sustituidos con uno o más grupos R⁵

455

cada R^5 se selecciona independientemente de halo, ciano, nitro, trifluorometoxi, trifluorometilo, azido, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-OC(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^7$, $-CONR^5R^7$, $-NR^5R^7$, $-OR^5$, $-SO_2NR^5R^7$, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , alquil de C_1-C_6 -amino, $-(CH_2)_jO(CH_2)_qNR^5R^7$, $-(CH_2)_jO(CH_2)_qOR^5$, $-(CH_2)_jOR^5$, $-S(O)_j$ (alquilo de C_1-C_6), $-(CH_2)_j$ (arilo de C_6-C_{10}), $-(CH_2)_j$ (heterociclo de 5 a 10 miembros), $-C(O)(CH_2)_j$ (arilo de C_6-C_{10}), $-(CH_2)_jO(CH_2)_j$ (arilo de C_6-C_{10}), $-(CH_2)_jO(CH_2)_j$ (heterociclo de 5 a 10 miembros), $-C(O)(CH_2)_j$ (heterociclo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qNR^5R^7$, $-(CH_2)_jNR^7CH_2C(O)NR^5R^7$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qNR^5C(O)R^5$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_jO(CH_2)_qOR^5$, $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_qS(O)_j$ (alquilo de C_1-C_6), $-(CH_2)_jNR^7(CH_2)_jNR^5$, $-SO_2(CH_2)_j$ (arilo de C_6-C_{10}) y $-SO_2(CH_2)_j$ (heterociclo de 5 a 10 miembros), los restos $-(CH_2)_q-$ y $-(CH_2)_j-$ de dichos grupos R^5 opcionalmente incluyen un doble o triple enlace carbono-carbono en los que t es un número entero entre 2 y 6, y el alquilo, arilo y restos heterocíclicos de dichos grupos R^5 están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, azido, $-OH$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-OC(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^7$, $-C(O)NR^5R^7$, $-(CH_2)_jNR^5R^7$, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , $-(Cl)_2$ (arilo de C_6-C_{10}), $-(CH_2)_j$ (heterociclo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_jO(CH_2)_qOR^5$, y $-(Cl)_2$ OR⁵.

cada R^6 y R^7 se selecciona independientemente de H, OH, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , $-(CH_2)_j$ (arilo de C_6-C_{10}), $-(CH_2)_j$ (heterociclo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_jO(CH_2)_qOR^5$, $(CH_2)_jCN(CH_2)_jOR^5$, $(CH_2)_jCN(CH_2)_jR^5$ y $-(CH_2)_jOR^5$ y el alquilo, arilo y restos heterocíclicos de dichos grupos R^6 y R^7 están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, azido, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-CO(O)R^5$, $-OC(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^{10}$, $-C(O)NR^5R^{10}$, $-NR^5R^{10}$, alquilo de C_1-C_6 , $-(CH_2)_j$ (arilo de C_6-C_{10}), $-(CH_2)_j$ (heterociclo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_jO(CH_2)_qOR^5$, y $-(CH_2)_jOR^5$, en los que R^6 y R^7 están ambos unidos al mismo nitrógeno, luego R^6 y R^7 no están ambos unidos al nitrógeno directamente por medio de un oxígeno.

cada R^8 se selecciona independientemente de H, alquilo de C_1-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_{10} , $-(CH_2)_j$ (arilo de C_6-C_{10}), y $-(CH_2)_j$ (heterociclo de 5 a 10 miembros).

cada R^9 y R^{10} se selecciona independientemente de H, $-OR^6$, alquilo de C_1-C_6 y cicloalquilo de C_3-C_{10} .

en los que j es un número entero de 0 a 2, t es un número entero de 0 a 6, q es un número entero de 2 a 6, y

8456

5 cada R^{12} y R^{13} se selecciona independientemente de H, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , $-(CH_2)_k$ (cicloalquilo de C_3-C_{10}), $-(CH_2)_k$ (arilo de C_6-C_{10}), $-(CH_2)_k$ (heterociclo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_kO(CH_2)_4OR^8$ y $-(CH_2)_kOR^8$ y el alquilo, arilo y restos heterocíclicos de dichos grupos R^{12} y R^{13} están sin sustituir o
10 sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R^5 o R^{12} y R^{13} se toman conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo azabíclico de C_5-C_9 aziridinilo azetidínilo, pirrolidinilo piperidinilo piperazinilo, morfolinilo, homomorfolinilo isoquinolinilo o dihidroisoquinolinilo, en los que dichos anillos azabíclico de C_5-C_9 , aziridinilo azetidínilo pirrolidinilo piperidinilo piperazinilo
15 morfolinilo homomorfolinilo isoquinolinilo o dihidroisoquinolinilo están sustituidos o sin sustituir con uno o más sustituyentes, en los que R^{12} y R^{13} no están ambos unidos al nitrógeno directamente por medio de un oxígeno,

o sus profármacos, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y dichos profármacos

15 En una realización del compuesto de fórmula I R^{11} es $-(CH_2)_k$ (heterociclo de 5 a 10 miembros), $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-SO_2NR^{12}R^{13}$ y $-CO_2R^{12}$ en los que dicho grupo R^{11} - $CH_2)_k$ (heterociclo de 5 a 10 miembros) está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos R^5 y en los que cada R^{12} y R^{13} se selecciona independientemente de H alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , $-(CH_2)_k$ (cicloalquilo de C_3-C_{10}), $-(CH_2)_k$ (arilo de C_6-C_{10})
20 $-(CH_2)_k$ (heterociclo de 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_kO(CH_2)_4OR^8$, $-(CH_2)_kOR^8$ y el alquilo, arilo y restos heterocíclicos de dichos grupos R^{12} y R^{13} están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R^5 , o R^{12} y R^{13} se toman conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo azabíclico de C_5-C_9 , aziridinilo azetidínilo, pirrolidinilo piperidinilo, piperazinilo
25 morfolinilo, homomorfolinilo isoquinolinilo o dihidroisoquinolinilo, en los que dicho anillo azabíclico de C_5-C_9 , aziridinilo, azetidínilo pirrolidinilo piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homomorfolinilo, isoquinolinilo o dihidroisoquinolinilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R^5 , en los que R^{12} y R^{13} no están ambos unidos al nitrógeno directamente por medio de un oxígeno,

30 En otra realización del compuesto de fórmula I, R^{11} es $-(CH_2)_k$ (heterociclo de 5 a 10 miembros), y $-C(O)NR^{12}R^{13}$

En otra realización más del compuesto de fórmula I, R^{11} es $-C(O)NR^{12}R^{13}$, en la que R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de H alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , $-(CH_2)_k$ (cicloalquilo de C_3-C_{10}), $-(CH_2)_k$ (arilo de C_6-C_{10}), $-(CH_2)_k$ (heterociclo de
35 5 a 10 miembros), $-(CH_2)_kO(CH_2)_4OR^8$, $-(CH_2)_kOR^8$ en las que k es un número entero

de 0 a 6 q es un numero entero de 2 a 6, y el alquilo anilo y restos heterociclicos de dichos grupos R^{12} y R^{13} están sin substituir o substituidos con uno o más substituyentes independientemente seleccionados de R^5 , o R^{12} y R^{13} se toman conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo azabicciclo de C_5-C_9 , aziridinilo azetidínilo pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo morfolinilo, tiomorfolinilo isoquinolinilo o dihidroisoquinolinilo en el quẽ dicho anillo azabicciclo de C_5-C_9 aziridinilo azetidínilo, pirrolidinilo piperidinilo, piperazinilo morfolinilo, tiomorfolinilo isoquinolinilo o dihidroisoquinolinilo está sin substituir o substituido con 1 a 5 substituyentes R^5 en los que R^{12} y R^{13} no están ambos unidos al nitrógeno directamente por medio de un oxigeno

En otra realización del compuesto de la fórmula I, R^{11} es $-C(O)NR^{12}R^{13}$, en la que R^{12} y R^{13} se toman conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo azabicciclo de C_5-C_9 , aziridinilo azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, Isoquinolinilo o dihidroisoquinolinilo en el que dicho anillo azabicciclo de C_5-C_9 aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo morfolinilo, tiomorfolinilo, Isoquinolinilo o dihidroisoquinolinilo está sin substituir o substituido con 1 a 5 substituyentes R^5

En otra realización más del compuesto de fórmula I, R^{11} es $-C(O)NR^{12}R^{13}$, en la que R^{12} y R^{13} se toman conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo pirrolidinilo, piperidinilo piperazinilo, morfolinilo tiomorfolinilo, isoquinolinilo o dihidroisoquinolinilo, en el que dicho anillo pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo morfolinilo, tiomorfolinilo Isoquinolinilo o dihidroisoquinolinilo está sin substituir o substituido con 1 a 5 substituyentes R^5

En otra realización más del compuesto de fórmula I, R^{11} es $-C(O)NR^{12}R^{13}$ en la que R^{12} y R^{13} se toman conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo pirrolidinilo piperidinilo, piperazinilo morfolinilo o tiomorfolinilo, en el que dicho anillo pirrolidinilo, piperidinilo piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo está sin substituir o substituido con 1 a 5 substituyentes R^5

En otra realización más del compuesto de fórmula I, R^{11} es $-C(O)NR^{12}R^{13}$, en la que R^{12} y R^{13} se toman conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo pirrolidinilo o piperidinilo, en el que dicho anillo pirrolidinilo o piperidinilo, está sin substituir o substituido con 1 a 5 substituyentes R^5

En otra realización más del compuesto de fórmula I, R^{11} es $-C(O)NR^{12}R^{13}$, en la que R^{12} y R^{13} se toman conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para

formar un anillo pirrolidinilo en el que dicho anillo pirrolidinilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^5

En otra realización más del compuesto de fórmula I, R^{11} es $-C(O)NR^{12}R^{13}$ en la que R^{12} y R^{13} se toman conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo pirrolidin-1-ilo, en el que dicho anillo pirrolidin-1-ilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^5

En otra realización más del compuesto de fórmula I R^{11} es un grupo $-(CH_2)_x$ (heterociclo de 5 a 10 miembros) en el que dicho grupo $-(CH_2)_x$ (heterociclo de 5 a 10 miembros) está sin sustituir o sustituido con 1 a 5 grupos R^5

En otra realización más del compuesto de fórmula I R^{11} es un grupo $-(CH_2)_x$ (heterociclo de 5 a 8 miembros) en el que dicho grupo $-(CH_2)_x$ (heterociclo de 5 a 8 miembros) está sin sustituir o sustituido con 1 a 5 grupos R^5

En otra realización más del compuesto de fórmula I R^{11} es un grupo $-(CH_2)_x$ (heterociclo de 5 o 6 miembros), en el que dicho grupo $-(CH_2)_x$ (heterociclo de 5 o 6 miembros) está sin sustituir o sustituido con 1 a 5 grupos R^5

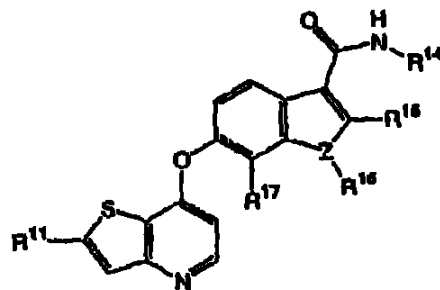
En otra realización más del compuesto de fórmula I, R^{11} es un grupo $-(CH_2)_x$ (heterociclo de 5 miembros) en el que dicho grupo $-(CH_2)_x$ (heterociclo de 5 miembros) está sin sustituir o sustituido con 1 a 5 grupos R^5

En otra realización más del compuesto de la fórmula I R^{11} es $-(CH_2)_x$ tiazolilo, en el que x es un número entero de 0 a 6, dicho $-(CH_2)_x$ tiazolilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 5 grupos R^5

En otra realización más del compuesto de fórmula I, R^{11} es un tiazolilo dicho tiazolilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 5 grupos R^5

En otra realización más del compuesto de fórmula I R^{11} es un imidazolilo, dicho imidazolilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 5 grupos R^5

La presente invención se refiere también a los compuestos representados por la fórmula II



en la que

Z es -O- S- o -N-

5 R¹⁴ es un alquilo de C₁-C₆, alquil de C₁-C₆-amino alquil de C₁-C₆-hidroxi, cicloalquil de C₃-C₁₀-amino o grupo metilureido

R¹⁵ y R¹⁷ son independientemente H halo o un grupo alquilo de C₁-C₆

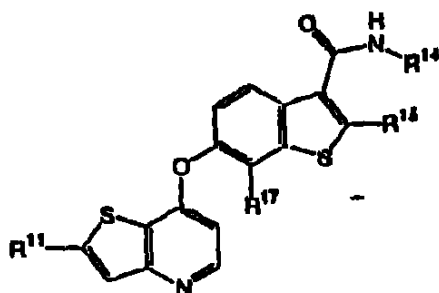
R¹⁶ es H o un grupo alquilo de C₁-C₆ cuando Z es N y R¹⁶ está ausente cuando Z es -O- o -S- y

10 en la que R¹¹ es como se define para dichos compuestos profármaco, metabolito sal o solvato de fórmula I o sus profármacos o metabolitos, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, dichos profármacos y dichos metabolitos

En una realización R¹⁶ es metilo

En otra realización R¹⁴ es metilo

15 La presente invención se refiere adicionalmente a compuestos representados por la fórmula III



III

en la que

20 R¹⁴ es un alquilo de C₁-C₆ alquil de C₁-C₆-amino, alquil de C₁-C₆-hidroxi, cicloalquil de C₃-C₁₀-amino o grupo metilureido,

R¹⁵ y R¹⁷ son independientemente H, o un grupo alquilo de C₁-C₆, y

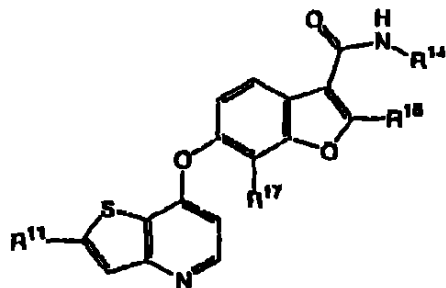
R¹¹ es un heterociclo o un grupo heteroario sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados de -C(O)OR^a, alquilo de C₁-C₆, y -(CH₂)_tOR^a, en el que t es un número entero de 0 a 6,

25 cada R^a se selecciona independientemente de H, alquilo de C₁-C₁₀, cicloalquilo de C₃-C₁₀, -(CH₂)_h(arilo de C₆-C₁₀), y -(CH₂)_h(heterociclo de 5 a 10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 6

cada R^6 se selecciona independientemente de H alquilo de C_1-C_6 y cicloalquilo de C_3-C_{10} ,

o sus profármacos sales o solvatós farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y dichos profármacos

5 En otra realización la presente invención es un compuesto representado por la fórmula IV



IV

en la que

10 R^{14} es un alquilo de C_1-C_6 , alquil de C_1-C_6 -amino, alquil de C_1-C_6 -hidroxil, cicloalquil de C_3-C_{10} -amino, o grupo metilureido,

R^{15} y R^{17} son independientemente H o un grupo alquilo de C_1-C_6 , y

R^{11} es un heterociclo o un grupo heteroanillo sin substituir o substituido con uno o más grupos seleccionados de $-C(O)OR^6$ alquilo de C_1-C_6 y $-(CH_2)_tOR^6$ en el que t es un número entero de 0 a 6,

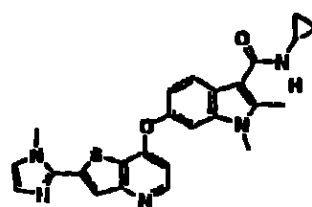
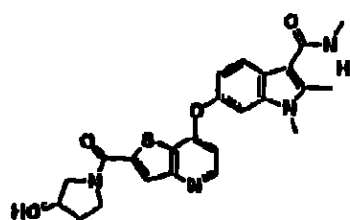
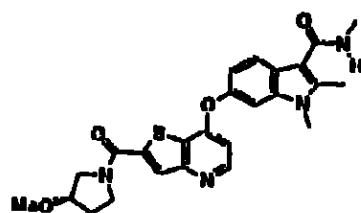
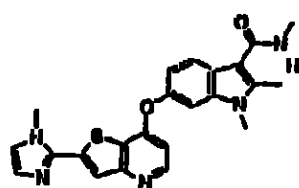
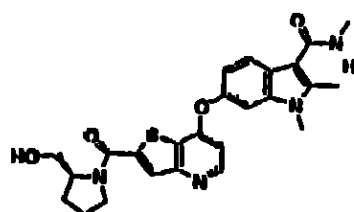
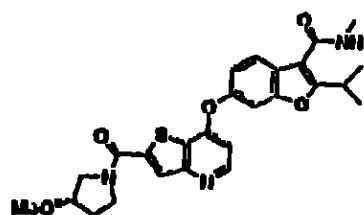
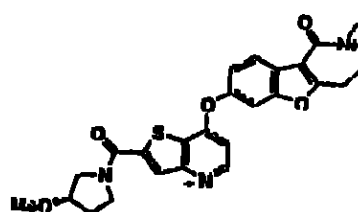
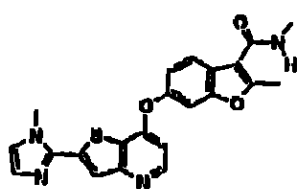
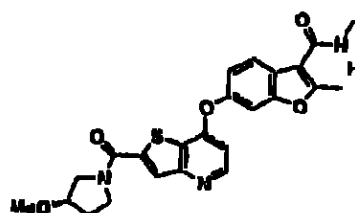
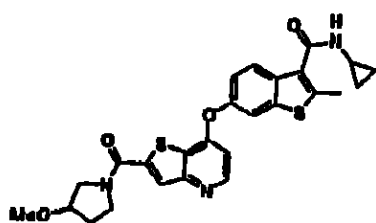
14, cada R^6 se selecciona independientemente de H alquilo de C_1-C_{10} cicloalquilo de C_3-C_{10} $-(CH_2)_t$ (arillo de C_6-C_{10}), y $-(CH_2)_t$ (heterociclo de 5 a 10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 6,

cada R^6 se selecciona independientemente de H, alquilo de C_1-C_6 , y cicloalquilo de C_3-C_{10}

20 o sus profármacos o metabolitos, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, dichos profármacos, y dichos metabolitos

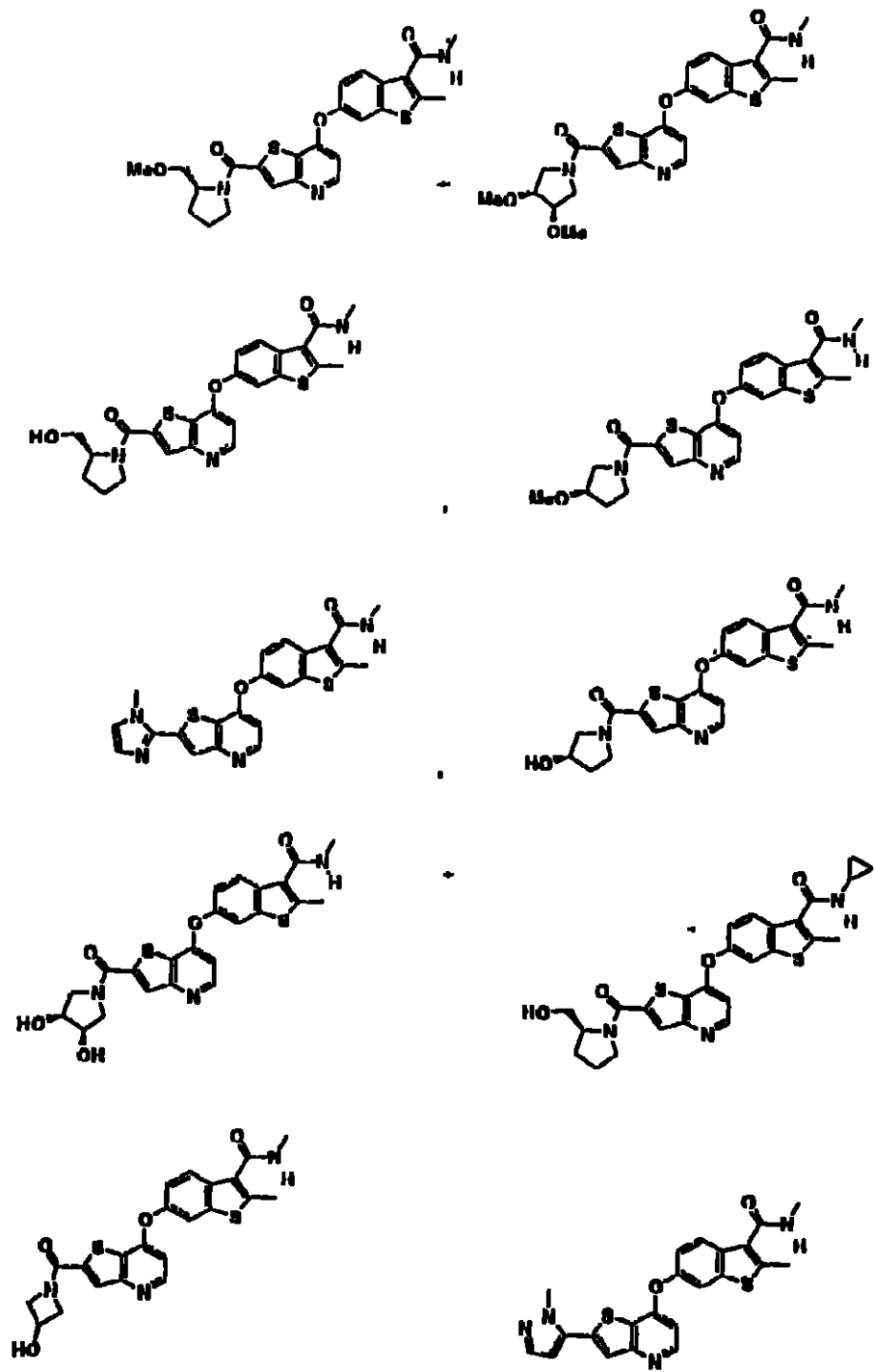
Los compuestos anteriores de fórmulas II, III y IV se pueden usar para preparar los anteriores compuestos representados por la fórmula I

25 En otra realización, la presente invención comprende compuestos seleccionados del grupo que consiste en

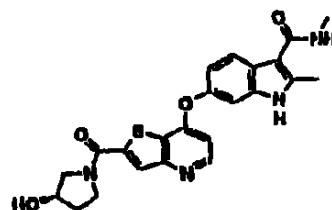
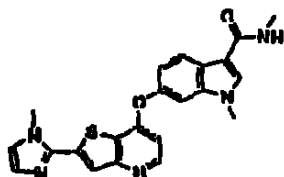
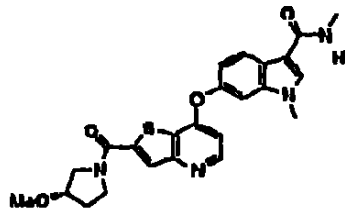
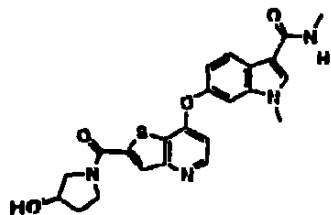


148
462

11



463



, y

o sus profármacos o metabolitos o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos dichos profármacos, y dichos metabolitos

Los pacientes que pueden ser tratados con los compuestos de fórmula I y sus profármacos sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y dichos profármacos segun los métodos de esta invención, incluyen, por ejemplo, pacientes que se ha sido diagnosticado que tienen psoriasis, BPH, cáncer de pulmón, cáncer de ojos, cáncer de huesos cáncer pancreático cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovarios, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, tumores ginecológicos (por ejemplo, sarcomas uterinos, carcinoma de las trompas de falopio, carcinoma del endometrio carcinoma del cervix, carcinoma de la vagina o carcinoma de la vulva), enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino (por ejemplo, cáncer de tiroides, paratiroides o glándulas adrenales), sarcomas de tejidos blandos cáncer de uretra, cáncer del pene cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, tumores sólidos de la niñez, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer de riñón o uréter (por ejemplo carcinoma de células renales, carcinoma de pelvis renal), o neoplasmas del sistema nervioso central (por ejemplo, linfoma del SNC primario, tumores de la médula espinal, gliomas del tronco cerebral o adenomas pituitarios)

Esta invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que los contienen y a métodos para tratar el crecimiento celular anormal administrando profármacos de los compuestos de la fórmula I Compuestos de fórmula I que tienen

466
16
464

grupos amino amido, hidroxil o carboxilico libres que se pueden convertir en profármacos

La invención se refiere también a una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, o sus profármacos, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y dichos profármacos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización dicha composición farmacéutica es para el tratamiento del cáncer tal como cáncer de cerebro, pulmón, oftálmico, de células escamosas, vejiga, gástrico, pancreático, de pecho, cabeza, cuello, renal, de riñón, ovario, próstata, colorectal, esofágico, ginecológico o de tiroides. En otra realización, dicha composición farmacéutica es para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis) o de próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (BPH)).

La invención se refiere también a una composición farmacéutica para el tratamiento de pancreatitis o enfermedad del riñón (que incluye glomerulonefritis proliferativa y enfermedad renal inducida por la diabetes) en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o sus profármacos, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y dichos profármacos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere también a una composición farmacéutica para la prevención de la implantación de blastocitos en un mamífero, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, o sus profármacos, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y dichos profármacos y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere también a una composición farmacéutica para tratar una enfermedad relacionada con vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, o sus profármacos, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y dichos profármacos y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, dicha composición farmacéutica es para tratar una enfermedad relacionada del grupo que consiste en angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica tal como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedades de la piel tales como psoriasis, eczema, y escleroderma, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, degeneración macular relacionada con la edad,

467
465

hemangioma glioma melanoma sarcoma de Kaposi y cáncer de ovario, pecho, pulmón pancreático, de próstata colon y epidermoide

La invención se refiere también a un método de tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula I o sus profármacos, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y dichos profármacos. En una realización, dicho método se refiere al tratamiento de cáncer tal como cáncer cerebral, oftálmico, de células escamosas, de vejiga gástrico, pancreático de pecho cabeza cuello esofágico, de próstata, colorectal de pulmón renal de riñón de ovario ginecológico o de tiroides. En otra realización dicho método se refiere al tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis) o próstata (por ejemplo hipertrofia prostática benigna (BPH)).

La invención se refiere también a un método para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, o sus profármacos, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y dichos profármacos, en combinación con un agente anti-tumor seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, anti-metabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anti-hormonas, y anti-andrógenos.

El tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de la tirosina quinasa del receptor de VEGF puede conducir a un incremento sostenido de la presión sanguínea. Los compuestos de la presente invención se pueden usar en conjunción con un anti-hipertensivo, tal como NORVASC o PROCARDIA XL, comercialmente disponible de Pfizer, para uso en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero.

Esta invención se refiere también a una composición farmacéutica para tratar una enfermedad relacionada con vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, profármaco, metabolito, sal o solvato de la reivindicación 1, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, profármaco, metabolito, sal o solvato de un agente anti-hipertensivo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

464
58
466

Esta invención se refiere también a una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero incluyendo a un ser humano que comprende una cantidad de un compuesto de la fórmula I como se define anteriormente o su profármaco sal farmacéuticamente aceptable o solvato de dicho compuesto y dicho profármaco que es efectivo para inhibir la farnesil protein transferasa y un vehículo farmacéuticamente aceptable

Esta invención se refiere también a una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I o su profármaco sal farmacéuticamente aceptable o solvato de dicho compuesto y dicho profármaco en combinación con una cantidad de un compuesto quimioterapéutico en el que las cantidades del compuesto sal solvato o profármaco y del compuesto quimioterapéutico son conjuntamente efectivas para inhibir el crecimiento celular anormal. Se conocen actualmente en la técnica muchos compuestos quimioterapéuticos. En una realización el compuesto quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en inhibidores mitóticos agentes de alquilación anti-metabolitos antihistóicos intercalantes inhibidores del factor de crecimiento inhibidores del ciclo celular enzimas inhibidoras de la topoisomerasa modificadores de la respuesta biológica anti-hormonas por ejemplo anti andrógenos

La invención se refiere adicionalmente a un método para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero método que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula I o su profármaco sal farmacéuticamente aceptable o solvato de dicho compuesto y dicho profármaco en combinación con terapia de radiación en la que la cantidad del compuesto sal solvato o profármaco está en combinación con la terapia de radiación efectiva para inhibir el crecimiento celular anormal en el mamífero. Se conocen en la técnica técnicas para administrar terapia de radiación y estas técnicas se pueden usar en la terapia de combinación descrita aquí. La administración del compuesto de la invención en esta terapia de combinación se puede determinar como se describe aquí.

Se cree que los compuestos de fórmula I pueden convertir las células anormales en más sensibles al tratamiento con radiación con el propósito de matar y/o inhibir el crecimiento de tales células. Por consiguiente esta invención se refiere adicionalmente a un método para sensibilizar células anormales en un mamífero para el tratamiento con radiación que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula I o su profármaco sal farmacéuticamente aceptable o solvato de dicho compuesto y dicho profármaco tal cantidad es efectiva para

465
49
467

sensibilizar células anormales para el tratamiento con radiación. La cantidad del compuesto, sal solvato o profármaco en este método se puede determinar según los medios para verificar las cantidades efectivas de tales compuestos descritos aquí.

5 Esta invención se refiere también a un método y a una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I su profármaco sal farmacéuticamente aceptable o solvato de dicho compuesto y dicho profármaco, o uno de sus derivados marcado isotópicamente y una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de agentes anti-angiogénesis, inhibidores de la transducción de la
10 señal y agentes antiproliferativos.

Los agentes anti-angiogénesis tales como los inhibidores de MMP-2 (matriz-metaloproteínasa 2), inhibidores de MMP-9 (matriz-metaloproteínasa 9), e inhibidores de COX-II (ciclooxigenasa II) se pueden usar en conjunción con un compuesto de fórmula 1 y las composiciones farmacéuticas descritas aquí.

15 Los ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen CELEBREX™ (alecoxib), valdecoxib, y rofecoxib. Los ejemplos de inhibidores de metaloproteínasa de matriz útiles se describen en los documentos WO 96/33172 (publicado el 24 de octubre de 1996), WO 96/27583 (publicado el 7 de marzo de 1996) Solicitudes de Patente Europea No 97304971.1 (presentada el 8 de julio de 1997), Solicitudes de Patente Europea No
20 99308617.2 (presentada el 29 de octubre de 1999) documentos WO 98/07697 (publicado el 26 de febrero de 1998), WO 98/03516 (publicado el 29 de enero de 1998), WO 98/34918 (publicado el 13 de agosto de 1998), WO 98/34915 (publicado el 13 de agosto de 1998) WO 98/33768 (publicado el 6 de agosto de 1998), WO 98/30566 (publicado el 18 de julio de 1998) Publicación de Patente Europea 606 046
25 (publicada el 13 de julio de 1994), Publicación de Patente Europea 931 788 (publicada el 28 de julio de 1999), documentos WO 90/05719 (publicado el 31 de mayo de 1990), WO 99/52910 (publicado el 21 de octubre de 1999), WO 99/52889 (publicado el 21 de octubre de 1999), WO 99/29667 (publicado el 17 de junio de 1999), Solicitudes Internacionales PCT No PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de julio de 1998), Solicitudes de Patente Europea No 99302232.1 (presentada el 25 de marzo de 1999) solicitudes de patente de Gran Bretaña número 9912961.1 (presentada el 3 de junio de 1999), Solicitudes Provisionales de EE UU No 60/148 464 (presentada el 12 de agosto de 1999), Patente de EE UU 5 863 949 (otorgada el 26 de enero de 1999), Patente de EE UU 5 861 510 (otorgada el 19 de enero de 1999), y Publicación de Patente Europea
30 780,386 (publicada el 25 de junio de 1997) todas las cuales se incorporan aquí en su

470
20
468

totalidad como referencia. Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos son aquellos que tienen poca o ninguna actividad de inhibir MMP-1. Más preferidos son aquellos que inhiben selectivamente MMP-2 y/o MMP-9 en relación a las otras matriz-metaloproteinasas (es decir, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 y MMP-13).

Algunos ejemplos específicos de inhibidores de MMP útiles en la presente invención son Prinomastat, RO 32-3555, RS 13-0830 y los compuestos citados en la siguiente lista:

ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-ciclopentil)-amino]-propionico, hidroxiamida del ácido 3-exo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico, hidroxiamida del ácido (2R, 3R) 1-[4-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidina-2-carboxílico, hidroxiamida del ácido 4-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahydro-piran-4-carboxílico, ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-ciclohexil)-amino]-propionico, hidroxiamida del ácido 4-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahydro-piran-4-carboxílico, hidroxiamida del ácido (R) 3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahydro-piran-3-carboxílico, hidroxiamida del ácido (2R, 3R) 1-[4-(4-fluoro-2-metil-benciloxi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidina-2-carboxílico, ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-1-metil-etil)-amino]-propionico, ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(4-hidroxicarbamoil-tetrahydro-piran-4-il)-amino]-propionico, hidroxiamida del ácido 3-exo-3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico, hidroxiamida del ácido 3-endo-3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico, e hidroxiamida del ácido (R) 3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahydro-furan-3-carboxílico y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos. También se pueden usar en la presente invención otros agentes anti-angiogénesis, incluyendo otros inhibidores de COX-II y otros inhibidores de MMP.

Esta invención se refiere adicionalmente a un método para tratar una enfermedad relacionada con vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, profármaco, metabolito, sal o solvato de la reivindicación 1 en conjunción con una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente anti-hipertensivo.

Un compuesto de fórmula I, se puede usar también con inhibidores de transducción de la señal tales como agentes que pueden inhibir las respuestas del

434
21
469

EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) tales como anticuerpos de EGFR anticuerpos de EGF, y moléculas que son inhibidores del EGFR inhibidores del VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) tales como receptores de VEGF y moléculas que pueden inhibir el VEGF, e inhibidores del receptor erbB2 tales como moléculas orgánicas o anticuerpos que se unen al receptor erbB2 por ejemplo HERCEPTIN™ (Genetech, Inc de South San Francisco California, USA)

Se describen inhibidores de EGFR por ejemplo en los documentos WO 95/19970 (publicado el 27 de julio de 1995), WO 98/14451 (publicado el 9 de abril de 1998) WO 98/02434 (publicado el 22 de enero de 1998), y patente de EE.UU. 5 747 498 (otorgada el 5 de mayo de 1998), y tales sustancias se pueden usar en la presente invención tal como se describe aquí. Los agentes que inhiben EGFR incluyen, pero no están limitados a, los anticuerpos monoclonales C225 y 22Mab anti-EGFR (ImClone Systems Incorporated of New York New York, USA), los compuestos ZD-1839 (AstraZeneca), BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim), MDX-447 (Medarex Inc de Annandale, New Jersey, USA), y OLX-103 (Merck & Co de Whitehouse Station, New Jersey USA), VRCTC-310 (Ventech Research y la tosina de fusión de EGF (Seragen Inc de Hopkinton, Massachusetts. Este y otros agentes inhibidores de EGFR se pueden usar en la presente invención.

Los inhibidores del VEGF, por ejemplo SU-5416 y SU-6668 (Sugen Inc de South San Francisco, California, USA), se pueden combinar también con el compuesto de la presente invención. Los inhibidores del VEGF se describen, por ejemplo, en el documento WO 99/24440 (publicado el 20 de mayo de 1999), Solicitud Internacional PCT PCT/IB99/00797 (presentada el 3 de mayo de 1999), en los documentos 95/21613 (publicado el 17 de agosto de 1995) WO 99/61442 (publicado el 2 de diciembre de 1999) Patente de EE.UU. 5 834 504 (otorgada el 10 de noviembre de 1998), documento WO 98/50356 (publicado el 12 de noviembre de 1998), Patente de EE.UU. 5 883 113 (otorgada el 16 de marzo de 1999), Patente de EE.UU. 5 886 020 (otorgada el 23 de marzo de 1999) Patente de EE.UU. 5 792 783 (otorgada el 11 de agosto de 1998), documentos WO 99/10349 (publicado el 4 de marzo de 1999), WO 97/32856 (publicado el 12 de septiembre de 1999), WO 97/22598 (publicado el 26 de junio de 1997), WO 98/54093 (publicado el 3 de diciembre de 1998), WO 98/02438 (publicado el 22 de enero de 1998), WO 99/16755 (publicado el 8 de abril de 1999) y WO 98/02437 (publicado el 22 de enero de 1998), todos los cuales se incorporan aquí en su totalidad como referencia. Otros ejemplos de algunos inhibidores específicos del VEGF útiles en la presente invención son IM862 (Cytran Inc de Kirkland Washington

USA) anticuerpo monoclonal anti VEGF de Genetech Inc de South San Francisco California, y angiozima una rnozima sintética de Ribozyme (Boulder Colorado y Chiron (Emeryville California) Estos y otros inhibidores del VEGF se pueden usar en la presente invención como se describe aquí

5 Los inhibidores del rereptor ErbB2 tales como GW-282974 (Glaxo Wellcome plc) y los anticuerpos monoclonales-Ar-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc de The Woodlands Texas USA) y 2B 1 (Chiron) se pueden combinar además con el compuesto de la invención por ejemplo aquellos indicados en los documentos WO 98/02243 (publicado el 22 de enero de 1998) WO 99/35146 (publicado el 15 de julio
10 de 1999) WO 99/35132 (publicado el 15 de julio de 1999) WO 99/02437 (publicado el 22 de enero de 1999) WO 97/13760 (publicado el 17 de abril de 1997), WO 95/19970 (publicado el 27 de julio de 1995), Patente de EE UU 5 587 458 (otorgada el 24 de diciembre de 1996) y patente de EE UU 5 877 305 (otorgada el 2 de marzo de 1999), que se incorporan todos aquí por eso en su totalidad como referencia Los inhibidores
15 del receptor de ErbB2 utiles en la presente invención se describen también en la Solicitud Provisional de EE UU No 60/117 341 presentada el 27 de enero de 1999, y en la Solicitud Provisional de EE UU No 60/117 346, presentada el 27 de enero de 1999, ambas se incorporan aquí en su totalidad como referencia Los compuestos del inhibidor del receptor de erbB2 y la sustancia descrita en las anteriormente
20 mencionadas solicitudes PCT, patentes de EE UU , solicitudes provisionales, así como otros compuestos y sustancias que inhiben el receptor de erbB2, se pueden usar con los compuestos de la presente invención

 Los compuestos de la invención se pueden usar también con otros agentes utiles para tratar el crecimiento celular anormal o cáncer que incluyen pero no están
25 limitados a, agentes capaces de mejorar las respuestas inmunes antitumor, tales como los anticuerpos de CTLA4 (antígeno de linforito citotóxico 4), y otros agentes capaces de bloquear el CTLA4 y agentes antiproliferativos tales como otros inhibidores de la farnesil-protein-transferasa y similares Los anticuerpos de CTLA4 especificos que se pueden usar en la presente invención incluyen aquellos descritos en la Solicitud
30 Provisional de EE UU 60/113 647 (presentada el 23 de diciembre de 1998) que se incorpora como referencia en su totalidad sin embargo se pueden usar otros anticuerpos de CTLA4 en la presente invención

 La presente invención también incluye compuestos isotópicamente marcados, que son idénticos a los citados en la fórmula I, excepto por el hecho de que uno o más
35 átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o numero de

masa diferente de la masa atómica o número de masa usualmente encontrada en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, fluor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos de la presente invención, sus profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos profármacos que contienen los anteriormente mencionados isótopos y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la invención. Ciertos compuestos isotópicamente marcados de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución en el tejido del sustrato y/o fármaco. Los isótopos trillados, es decir, con ^3H , y los de Carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede dar ciertas ventajas terapéuticas que son el resultado de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, media vida incrementada in vivo o requerimientos de dosificación reducidos y, por consiguiente, se pueden preferir en algunas circunstancias. Los compuestos isotópicamente marcados de fórmula I, II, III, o IV de esta invención y sus profármacos se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos a continuación, substituyendo un reactivo no isotópicamente marcado por un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible. Los compuestos de fórmula I y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables se pueden usar también cada uno independientemente en una terapia paliativa neoadyuvante/adyuvante para aliviar los síntomas asociados a las enfermedades citadas aquí además de los síntomas asociados al crecimiento celular anormal. Tal terapia puede ser una monoterapia o puede ser en una combinación con quimioterapia y/o inmunoterapia.

Las expresiones "crecimiento celular anormal" y "trastorno hiperproliferativo" se usan intercambiabilmente en esta solicitud.

"Crecimiento celular anormal", tal como se usa aquí, se refiere al crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo, pérdida de inhibición por contacto), que incluyen el crecimiento anormal de células normales y el crecimiento de células anormales. Este incluye, pero no está limitado, al crecimiento anormal de (1) células tumorales (tumores) tanto benignos como malignos que expresan un oncogén Ras activado, (2) células tumorales, tanto benignas como malignas, en las que la proteína de Ras se activa como resultado de

472

mutación onrogénica en otro gen (3) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que ocurre la activación de Ras aberrante. Los ejemplos de tales enfermedades proliferativas benignas son psonasis hipertrofia prostática benigna virus de papiloma humano (HPV) y restinosis. El "crecimiento celular anormal" se refiere también e incluye el crecimiento anormal de células tanto benignas como malignas que es el resultado de la actividad de la enzima famesisil-protein-transferasa.

El término "tratar" tal como se usa aquí, a menos que se indique lo contrario, quiere decir invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o el estado al que se aplica tal término, o uno o más síntomas de tal trastorno o estado. El término "tratamiento" tal como se usa aquí, se refiere al acto de tratar, tal como se define "tratar" inmediatamente antes.

El término "halo" tal como se usa aquí, a menos que se indique lo contrario, quiere decir fluoro, cloro, bromo o yodio. Los grupos halo preferidos son fluoro, cloro y bromo.

El término "alquilo", tal como se usa aquí, a menos que se indique lo contrario, quiere decir radicales hidrocarbonarios monovalentes saturados que tienen restos lineales, cíclicos o ramificados.

El término "alcoxi" tal como se usa aquí, a menos que se indique lo contrario, quiere decir grupos O-alquilo en los que el "alquilo" es como se define anteriormente.

El término "arilo", tal como se usa aquí, a menos que se indique lo contrario, quiere decir un radical orgánico derivado de un hidrocarburo aromático por retirada de un hidrógeno, tal como fenilo o naftilo.

La expresión "grupo heterocíclico" tal como se usa aquí, incluye grupos heterocíclicos aromáticos y no aromáticos. A menos que se indique lo contrario, los grupos heterocíclicos preferidos incluyen grupos que tienen de 3 a 13 átomos en el anillo, más preferentemente de 5 a 10 átomos en el anillo, y aún más preferentemente de 5 a 6 átomos en el anillo. Además, los grupos heterocíclicos preferidos incluyen grupos que contienen de uno a cuatro heteroátomos, cada uno seleccionado de O, S y N. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillo benzocondensados y sistemas de anillo sustituido con uno o dos restos oxo (=O) tales como pirrolidin-2-ona. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 5 miembros es tiazolillo, un ejemplo de

un grupo heterocíclico de 10 miembros es quinolinilo y un ejemplo de un grupo heterocíclico de 13 miembros es un grupo carbazol. Los ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen pirrolidinilo, piperidino, morfolino, homomorfolino y piperazinilo. Los ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos incluyen piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo y triazolilo. Los grupos heterocíclicos que tienen un anillo de benceno condensado incluyen benzimidazolilo, benzofuranilo y benzo[1,3]dioxolilo.

La frase "sal(es) farmacéutica(s) aceptable(s)" tal como se usa aquí a menos que se indique lo contrario, quiere decir sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos o profármacos de fórmula I. Los compuestos y profármacos de fórmula I que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia variedad de sales con varios ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que se pueden usar para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de tales compuestos y profármacos básicos de fórmula I son aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxico, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como las sales de hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis(2-hidroxí-3-naftoato)).

Aquellos compuestos y profármacos de las fórmulas I que son de naturaleza ácida son capaces de formar sales básicas con varios cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de tales sales incluyen las sales de metal alcalino o metal alcalinotérreo y particularmente, las sales de sodio y potasio.

Los compuestos de la presente invención pueden tener átomos de carbono asimétrico. Tales mezclas diastereoisómeras se pueden separar en sus diastereoisómeros individuales en base a sus diferencias químico-físicas por métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo las mezclas enantiómeras en una mezcla diastereoisómera por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, alcohol), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereoisómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Todos de tales isómeros,

476
474

que incluyen las mezclas diastereoisómeras y los enantiómeros puros se consideran parte de la invención

Los compuestos de la presente invención pueden en ciertos casos existir como tautómeros. Esta invención se refiere al uso de todos de tales tautómeros y sus mezclas

El término "profármaco" tal como se usa aquí a menos que se indique lo contrario quiere decir los compuestos que son precursores del fármaco que a continuación de su administración, desprenden el fármaco in vivo via algún proceso químico o fisiológico (por ejemplo un profármaco al ser llevado al pH fisiológico se convierte en la forma de fármaco deseada)

Los profármacos incluyen compuestos en los que un resto aminoácido o una cadena de polipéptido, de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) restos aminoácido se unen covalentemente por medio de un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o carboxílico libre de los compuestos de fórmula I. Los restos aminoácido incluyen pero no están limitados a los 20 aminoácidos naturales comúnmente designados por símbolos de tres letras y también incluyen 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metioninasulfona. También se incluyen tipos adicionales de profármacos. Por ejemplo se pueden derivar grupos carboxilo libre como amidas o ésteres de alquilo. Los grupos hidroxilo libres se pueden derivar usando grupos que incluyen, pero no están limitados a, hemisuccinatos, ésteres de fosfato, dimetilaminoacetatos, y fosforiloximetiloxycarbonilos como se describen en Advanced Drug Delivery Reviews 1996, 19: 115. Los profármacos de carbamato de grupos hidroxilo y amino son también incluidos como lo son los profármacos de carbonato, ésteres de sulfonato y ésteres de sulfato de grupos hidroxilo. La derivación de grupos hidroxilo como ésteres de (aciloxi)metilo y (aciloxi)etilo en los que el grupo acilo puede ser un éster alquílico opcionalmente sustituirlo con grupos que incluyen, pero no están limitados a funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico o en los que el grupo acilo es un aminoácido-éster tal como se describe anteriormente, también están incluidos. Los profármacos de este tipo se describen en J. Med. Chem., 1996, 39, 10. Las aminas libres se pueden derivar también como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todos estos restos de profármaco pueden incorporar grupos que incluyen, pero no están limitados a, funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico.

Se apreciará que cualquier forma de solvato (por ejemplo hidrato) de los compuestos de fórmula I y sus profármacos se puede usar para los propósitos de la presente invención

5 Las expresiones "que comprende" y "que incluye" se usan aquí en su sentido abierto no limitante

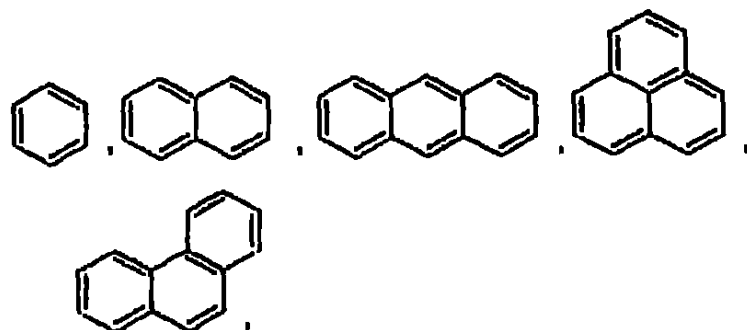
El término "alquilo" tal como se usa aquí se refiere a grupos alquilo de cadena lineal y ramificada que tienen de uno a doce átomos de carbono, preferentemente de 1 a 6 carbonos, y más preferentemente de 1 a 3 carbonos. Los grupos alquilo ejemplares incluyen metilo (Me), etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, 10 terc-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, terc-pentilo, hexilo, isohexilo y similares.

El término "heteroalquilo" tal como se usa aquí se refiere a grupos alquilo de cadena lineal y ramificada que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de S, O y N.

15 El término "alquenilo" se refiere a grupos alquenilo de cadena lineal y ramificada que tienen de dos a doce átomos de carbono, preferentemente de 2 a 6 carbonos, y más preferentemente de 2 a 4 carbonos. Los grupos alquenilo ilustrativos incluyen prop-2-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, 2-metilprop-2-enilo, hex-2-enilo, y similares.

20 El término "alquinilo" se refiere a grupos alquinilo de cadena lineal y ramificada que tienen de dos a doce átomos de carbono, preferentemente de 2 a 6 carbonos, y más preferentemente de 2 a 4 carbonos. Los grupos alquinilo ilustrativos incluyen prop-2-ino, but-2-ino, but-3-ino, 2-metilbut-2-ino, hex-2-ino y similares.

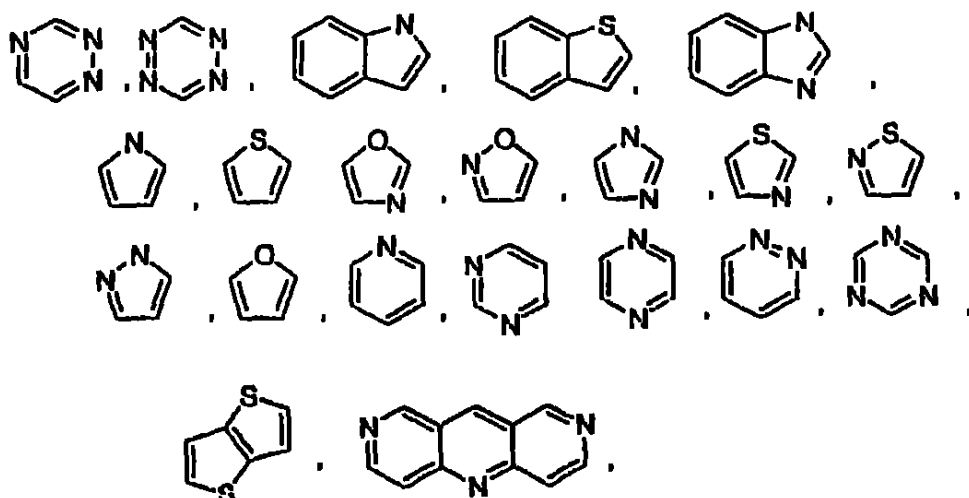
25 El término "arilo" (Ar) se refiere a estructuras de anillo aromático monocíclico y policíclico que contienen solo carbono e hidrógeno. Los grupos arilo preferidos tienen de 4 a 20 átomos en el anillo, y más preferentemente de 6 a 14 átomos en el anillo. Los ejemplos ilustrativos de grupos arilo incluyen los siguientes restos:



y similares

El término "heteroanillo" (heteroAr) se refiere a un grupo anillo que incluye uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. El grupo heteroanillo policíclico puede ser condensado o no condensado. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroanillo incluyen los siguientes restos

5

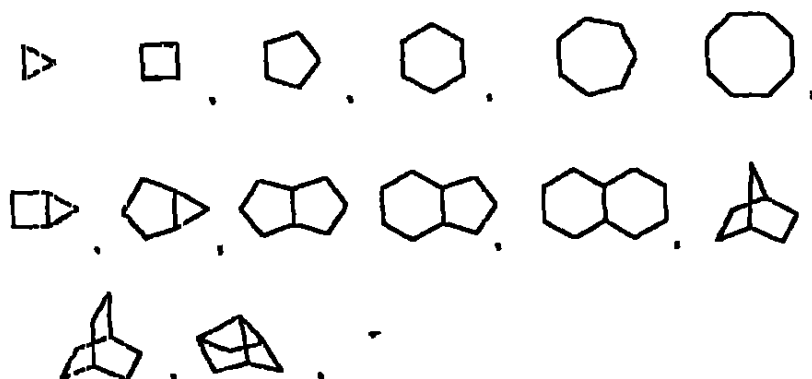


y similares

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical monocíclico o policíclico que contiene solo carbono e hidrógeno y puede ser saturado.

10

Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen grupos que tienen de tres a doce átomos en el anillo más preferentemente de 5 a 10 átomos en el anillo y aun más preferentemente de 5 a 6 átomos en el anillo. Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen los siguientes ejemplos

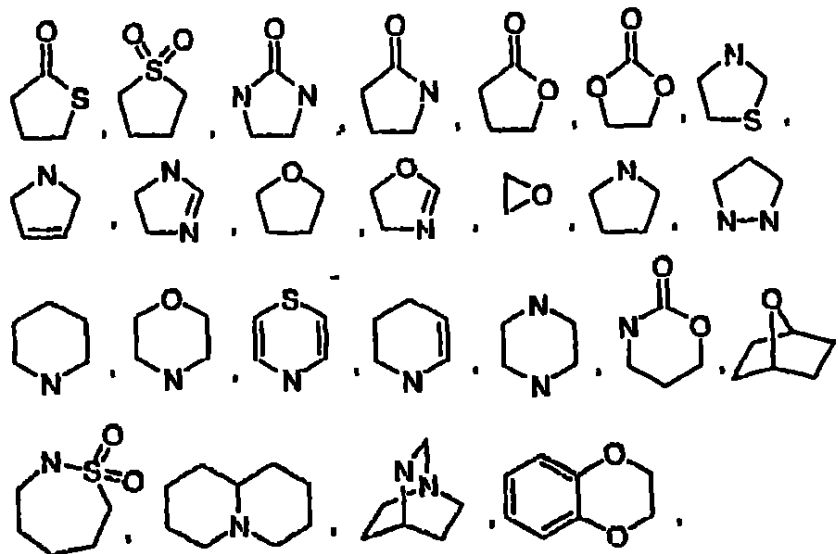


477

y compuestos similares

Un grupo "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo que incluye por lo menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los radicales se pueden condensar con un anillo o heteroanillo. Los ejemplos ilustrativos o grupos heterocicloalquilo incluyen

5



y similares

El término "heterocíclico" comprende tanto los grupos heterocicloalquilo como heteroanillo.

10

El término "alcoxi" se refiere al radical $-O-R$ en el que R es un alquilo como se define anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi y similares.

El término "halógeno" representa cloro, flúor, bromo o yodo. El término "halo" representa cloro, flúor, bromo o yodo.

15

El término "alcohol" se refiere al radical $-R-OH$ en el que R es alquilo, alquenilo, alquinilo, Ar , heteroanillo, heterocicloalquilo, o cicloalquilo como se define anteriormente. Los ejemplos de alcoholes incluyen metanol, etanol, propanol, fenol, y similares.

20

El término "acilo" representa $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$ o $-OC(O)OR$ en los que R es alquilo, alquenilo, alquinilo, Ar , heteroanillo, heterocicloalquilo, o cicloalquilo como se define anteriormente.

El término "amida" se refiere al radical $-C(O)N(R')(R'')$ en el que R' y R'' se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, $-OH$, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroanillo, anillo como se define

38
478

anteriormente o R' y R'' se ciclan conjuntamente con el nitrógeno para formar un heterocicloalquilo o heteroanillo como se define anteriormente

El término "sustituido" tal como se usa aquí quiere decir que el grupo en cuestión por ejemplo grupo alquilo etc., puede llevar uno o más sustituyentes

5

10

15

20

25

30

35

Si los sustituyentes mismos no son compatibles con los métodos sintéticos de esta invención, el sustituyente se puede proteger con un grupo protector apropiado que es estable en las condiciones de reacción usadas en estos métodos. El grupo protector se puede retirar en un momento apropiado de la secuencia de reacción del método para proporcionar un intermedio deseado o el compuesto objetivo. Los grupos protectores apropiados y los métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes usando tales grupos protectores apropiados son bien conocidos para los expertos en la técnica, ejemplos de los cuales se pueden encontrar en T. Greene and P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3rd ed.), John Wiley & Sons NY (1999), que se incorpora aquí como referencia en su totalidad. En algunos casos, se puede seleccionar que un sustituyente sea reactivo en las condiciones de reacción usadas en los métodos de esta invención. En estas circunstancias, las condiciones de reacción convierten el sustituyente seleccionado en otro sustituyente que es útil como compuesto intermedio en los métodos de esta invención o es un sustituyente deseado en un compuesto objetivo.

Algunos de los compuestos de la invención pueden existir en varias formas estereoisómeras o tautómeras. La presente invención incluye todos de tales compuestos inhibidores de la proliferación celular, que incluyen compuestos activos en forma de enantiómeros puros individuales (es decir esencialmente libres de otros estereoisómeros), racematos, mezclas de enantiómeros, y/o diastereoisómeros, y/o tautómeros. Preferentemente, los compuestos de la invención que son ópticamente activos se usan en forma ópticamente pura.

Como se entiende generalmente por los expertos en la técnica, un compuesto ópticamente puro que tiene un centro quiral (es decir, un átomo de carbono asimétrico)

378
439

es uno que consiste esencialmente en uno de los dos posibles enantiómeros (es decir, enantiómeramente puro) y un compuesto ópticamente puro que tiene más de un centro quiral es uno que es tanto diastereoisoméricamente puro como enantioméricamente puro

5 Preferentemente los compuestos de la presente invención se usan en una forma que es por lo menos 90% ópticamente pura esto es una forma que contiene por lo menos 90% de un isómero individual (90% de exceso enantiomérico ("e e") o exceso diastereoisomérico ("d e") más preferentemente por lo menos 95% (90% e e o d e) incluso más preferentemente por lo menos 97,5% (95% e e o d e), y lo más
10 preferentemente por lo menos 99% (90% e e o d e)

 Adicionalmente, se pretende que las fórmulas abarquen las formas solvatadas además de las no solvatadas de las estructuras identificadas. Por ejemplo, la fórmula I incluye compuestos de la estructura I indicaría tanto en las formas hidratadas como en las no hidratadas. Los ejemplos adicionales de solvatos incluyen las estructuras en
15 combinación con isopropanol, etanol, metanol, DMSO acetato de etilo ácido acético o etanolamina

 Además de los compuestos de fórmula I la invención incluye profármacos farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos y metabolitos

20 La expresión "farmacéuticamente aceptable" quiere decir farmacológicamente aceptable y sustancialmente no tóxico para el sujeto al que se está administrando el agente

 "Un profármaco farmacéuticamente aceptable" es un compuesto que se puede convertir en condiciones fisiológicas o por solvolisis en el compuesto especificado o en
25 una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto. "Un metabolito farmacéuticamente activo" se pretende que signifique un producto farmacológicamente activo producido por el metabolismo en el cuerpo de un compuesto especificado o su sal. Los profármacos y los metabolitos activos de un compuesto se pueden identificar usando técnicas rutinarias conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Bertolini et al ,
10 J Med Chem 40, 2011-2016 (1997), Shan et al , J Pharm Sci , 86 (7), 765-767, Bagshawe, Drug Dev Res , 34, 220-230 (1995), Bodor, Advances In Drug Res , 13, 224-331 (1984), Bundgaard Design of Prodrugs (Elsevier Press 1985), y Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen et al , eds , Harwood Academic Publishers, 1991)

480

"Una sal farmacéuticamente aceptable" se pretende que signifique una sal que rellena la efectividad biológica de los ácidos y bases libres del compuesto especificado y que no es indeseable biológicamente o de otro modo. Un compuesto de la invención puede poseer un grupo funcional suficientemente ácido, uno suficientemente básico o ambos, y por consiguiente puede reaccionar con cualquiera de varias bases orgánicas o inorgánicas, y ácidos orgánicos o inorgánicos para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables ejemplares incluyen aquellas sales preparadas por reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido orgánico o mineral o una base inorgánica, tales como las sales que incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos y mandelatos.

Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar por cualquier método apropiado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido fenilacético, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaléico, ácido isetiónico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxi-acido, tal como ácido cítrico o tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático tal como ácido benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido etanosulfónico o similares.

Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar por cualquier método apropiado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base orgánica o inorgánica, tal como una amina.

483
83
481

(primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o un hidróxido de metal alcalinotérreo o similares. Los ejemplos ilustrativos de sales apropiadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina amoniaco, carbonatos, bicarbonatos, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas tales como benzilaminas, pirrolidinas, piperidina, morfina y piperazina y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden, alternativamente o además de un compuesto de Fórmula I, comprender como ingrediente activo profármacos farmacéuticamente activos, metabolitos farmacéuticamente activos, y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos y metabolitos. Tales compuestos, profármacos, metabolitos, sales y metabolitos se denominan a veces aquí colectivamente "agentes activos" o "agentes".

En el caso de agentes que son sólidos se entiende por los expertos en la técnica que los compuestos y sales de la invención pueden existir en diferentes formas cristalinas o polimórficas, todas las cuales se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención y fórmulas especificadas.

Se pueden usar cantidades terapéuticamente efectivas de los agentes activos de la invención para tratar enfermedades mediadas por la modulación o regulación de proteína quinasas. Una "cantidad efectiva" se pretende que signifique esa cantidad de un agente que inhibe significativamente la proliferación y/o previene la diferenciación de una célula eucariota, por ejemplo una célula de un mamífero, insecto, planta u hongo, y es efectiva para la utilidad indicada, por ejemplo, el tratamiento terapéutico específico.

La cantidad de un agente dado que corresponderá a tal cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, estado de la enfermedad y su severidad, la identidad (por ejemplo, peso) del sujeto u hospedante que necesita el tratamiento, pero sin embargo se puede determinar rutinariamente de una manera conocida en la técnica según las circunstancias particulares que rodean el caso, que incluyen, por ejemplo, el agente específico que se está administrando, la ruta de administración, el estado que se está tratando, y el sujeto u hospedante que se está tratando. "Tratar" se pretende que signifique por lo menos la mitigación de un estado de enfermedad en un sujeto tal como un mamífero (por ejemplo, un ser humano), que está afectado, por lo menos en parte, por la actividad de una o más quinasas, por ejemplo proteína quinasas, tales como tirosina quinasas, e incluye prevenir que ocurra

482
34
482

el estado de enfermedad en un mamífero particularmente cuando se encuentra que el mamífero está predispuesto a tener el estado de enfermedad pero aun no se ha diagnosticado que la tenga, modular y/o inhibir el estado de enfermedad y/o aliviar el estado de enfermedad

5 Son preferidos los agentes que regulan, modulan o inhiben potentemente la proliferación celular. Para ciertos mecanismos se prefiere la inhibición de la actividad de la proteína quinasa asociada a los complejos CDK, entre otras, y los que inhiben la angiogénesis y/o la inflamación. La presente invención se refiere adicionalmente a métodos de modular o inhibir la actividad de la proteína quinasa, por ejemplo en tejido
10 de mamífero administrando un compuesto de la invención. La actividad de los agentes como antiproliferativos se mide fácilmente por métodos conocidos, por ejemplo, usando cultivos de células enteras en un ensayo MTT. La actividad de los agentes de la invención como moduladores de la actividad de la proteína quinasa, tal como la actividad de las quinasas se puede medir por cualquiera de los métodos disponibles
15 para los expertos en la técnica, que incluyen ensayos in vivo y/o in vitro. Los ejemplos de ensayos apropiados para las medidas de actividad incluyen los descritos en International Publication No. WO 99/21845, Parast et al., Biochemistry, 37: 16788-16801 (1998), Connell-Crowley and Harpes, Cell Cycle: Materials and Methods, (Michele Pagano, de Springer, Berlin, Germany) (1995), International Publication No. WO 97/34876, e International Publication No. WO 98/14843. Estas propiedades se pueden verificar, por ejemplo, usando uno o más de los procedimientos de ensayo biológico descritos en los ejemplos a continuación.

Los agentes activos de la invención se pueden formular en composiciones farmacéuticas como se describe a continuación. Las composiciones farmacéuticas de
25 esta invención comprenden una cantidad inhibidora, reguladora o moduladora efectiva de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II y un vehículo o diluyente inerte farmacéuticamente aceptable. En una realización de las composiciones farmacéuticas, se proporcionan concentraciones eficaces de los agentes de la invención para proporcionar beneficios terapéuticos que implican capacidad antiproliferativa. Por
30 "concentraciones eficaces" se entiende concentraciones en las que se inhibe o controla la proliferación. Estas composiciones se preparan en forma de dosificación unitaria apropiada para el modo de administración, por ejemplo, administración parenteral u oral.

Un agente de la invención se puede administrar en forma de dosificación
35 convencional preparada combinando una cantidad terapéuticamente efectiva de un

485
38
483

agente (por ejemplo un compuesto de Fórmula I) como ingrediente activo con vehículos o diluyentes farmacéuticamente apropiados según procedimientos convencionales. Estos procedimientos pueden implicar mezclar, granular y comprimir o disolver los ingredientes según sea apropiado para la preparación deseada.

5 El vehículo farmacéutico apropiado puede ser un sólido o líquido. Los vehículos sólidos ejemplares son lactosa, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Los vehículos líquidos ejemplares son jarabe, aceite de carahuate, aceite de oliva, agua y similares. Similarmen-
10 te el vehículo o diluyente puede incluir material de retardo o de desprendimiento en el tiempo conocido en la técnica, tal como monostearato de glicerilo o distearato de glicerilo solos o con una cera, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metacrilato de metilo y similares.

Se pueden emplear varias formas farmacéuticas. De este modo, si se usa un vehículo sólido, la preparación se puede comprimir, colocar en una cápsula de gelatina
15 dura en forma de polvo o pelet o en forma de un trocisco o pastilla romboédrica. La cantidad de vehículo sólido puede variar, pero generalmente será de alrededor de 25 mg a alrededor de 1 g. Si se usa un vehículo líquido, la preparación será en forma de jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, disolución o suspensión inyectable estéril en una ampolla o vial o suspensión líquida no acuosa.

20 Para obtener una forma estable de dosis soluble en agua, una sal farmacéuticamente aceptable de un agente de la invención se puede disolver en una disolución acuosa de un ácido orgánico o inorgánico, tal como disolución 0,3 M de ácido succínico o ácido cítrico. Si no está disponible una forma de sal soluble, el agente se puede disolver en un codisolvente apropiado o en combinaciones de
25 codisolventes. Los ejemplos de codisolventes apropiados incluyen, pero no están limitados a, alcohol, propilenglicol, polietilenglicol 300, polisorbato 80, glicerina y similares en concentraciones que varían de 0-60% del volumen total. En una realización ejemplar se disuelve un compuesto de Fórmula I en DMSO y se diluye con agua. La composición puede estar también en la forma de una disolución de una forma
30 de sal del ingrediente activo en un vehículo acuoso apropiado tal como agua o disolución salina isotónica o disolución de dextrosa.

Se apreciará que las dosificaciones reales de los agentes usados en las composiciones de esta invención variarán según el complejo particular que se va a
35 usar, la composición particular formulada, el modo de administración, y el sitio, hospedante y enfermedad particular que se va a tratar. Las dosificaciones óptimas

484

para un conjunto dado de estados se pueden verificar por los expertos en la técnica usando ensayos convencionales de determinación de la dosificación en vista de los datos experimentales para un agente. Para la administración oral una dosis diaria ejemplar emplearía es de alrededor de 0,001 a alrededor de 1000 mg/kg de peso corporal con secuencias de tratamiento repetido a intervalos apropiados. La administración de profármacos está típicamente dosificada a concentraciones en peso que son químicamente equivalentes a las concentraciones en peso de la forma activa completa.

Las composiciones de la invención se pueden fabricar de maneras generalmente conocidas para preparar composiciones farmacéuticas, por ejemplo, usando técnicas convencionales tales como mezclar, disolver granular, fabricar grageas, levigar, emulsionar, encapsular, inmovilizar o liofilizar. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular de una manera convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables, que se pueden seleccionar de excipientes y compuestos auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en forma de preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente.

La formulación apropiada depende de la ruta de administración escogida. Para inyección, los agentes de la invención se pueden formular en disoluciones acuosas, preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como la disolución de Hank, disolución de Ringer o tampón salino fisiológico. Para la administración transmucosa, se usan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera que se va a permear. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica.

Para la administración oral los compuestos se pueden formular fácilmente combinando los compuestos con vehículos farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica. Tales vehículos permiten que los compuestos de la invención se formulen en forma de comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones y similares, para la ingestión por parte de un paciente que se va a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener usando un excipiente sólido mezclado con el ingrediente activo (agente), moliendo opcionalmente la mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos después de añadir compuestos auxiliares apropiados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes apropiados incluyen cargas tales como azúcares que incluyen lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol, y preparaciones de celulosa, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio,

902
372
485

o polivinilpirrolidona (PVP) Si se desea, se pueden añadir agentes desintegrantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido alginico o una de sus sales tales como alginato de sodio

5 Se proporcionan revestimientos apropiados a los nucleos de gragea Para este proposito, se pueden usar disoluciones concentradas de azúcar, que pueden opcionalmente contener goma arábica, polivinilpirrolidona, gel Carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca y disolventes orgánicos apropiados o mezclas disolventes Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los comprimidos o revestimientos de grageas para su identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de agentes

10 Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar oralmente incluyen cápsulas push-fit de gelatina, además de cápsulas selladas blandas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicérol o sorbitol Las cápsulas push-fit pueden contener los agentes mezclados con cargas tales como lactosa, aglomerantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio, y, opcionalmente, estabilizantes En las cápsulas blandas, los agentes pueden estar disueltos o suspendidos en líquidos apropiados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos Además, se pueden añadir estabilizantes Todas las formulaciones para la administración oral deben estar en dosis apropiadas para tal administración Para la administración bucal, las composiciones toman la forma de comprimidos o pastillas romboidales formuladas de maneras convencionales

20 Para la administración intranasal o para inhalación, los compuestos para su uso segun la presente invención se suministran convenientemente en forma de una presentación de pulverización de aerosol en envases presurizados o en un nebulizador, con el uso de un propulsor apropiado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluorometano, dióxido de carbono u otro gas apropiado En el caso de un aerosol presurizado la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida Se pueden formular cápsulas y cartuchos de gelatina para su uso en un inhalador o insuflador y similares que contienen una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo apropiada tal como lactosa o almidón

30 Los compuestos se pueden formular para la administración parenteral por inyección, por ejemplo, por inyección de bolus o infusión continua Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis con un conservante añadido Las composiciones

486
486

pueden tener tales formas como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos acuosos o aceitosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes suspensoros, estabilizantes y/o dispersantes

5 Las formulaciones farmacéuticas para administración la parenteral incluyen disoluciones acuosas de los agentes en forma soluble en agua. Adicionalmente, se pueden preparar suspensiones de los agentes tales como suspensiones para inyección aceitosas apropiadas. Los disolventes o vehículos lipófilos apropiados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos o liposomas. Las suspensiones
10 acuosas para inyección pueden contener sustancias que incrementan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextran. Opcionalmente, la suspensión puede contener también estabilizantes apropiados o agentes que incrementan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de disoluciones altamente concentradas.

15 Para la administración en los ojos, el agente se suministra en un vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable de tal modo que el compuesto se mantiene en contacto con la superficie ocular durante un periodo de tiempo suficiente para permitir que el compuesto penetre en la córnea y regiones internas del ojo, por ejemplo, la cámara anterior, cámara posterior, cuerpo vítreo, humor acuoso, humor vítreo, córnea,
20 iris/cilios cristalino, cóndiles/retina y esclerótica. El vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable puede ser una pomada, aceite vegetal o un material de encapsulación. Un compuesto de la invención se puede inyectar también directamente dentro del humor vítreo y acuoso.

25 Alternativamente, los agentes pueden estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo apropiado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso. Los compuestos también se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glícidos.

30 Además de las formulaciones descritas anteriormente, los agentes se pueden formular también como una preparación de almacenamiento. Tales formulaciones de larga duración se pueden administrar por implantación (por ejemplo, subcutáneamente o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. De este modo, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales hidrófobos o poliméricos apropiados (por ejemplo, en forma de emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio

285
39
489.

iónico o como derivados escasamente solubles por ejemplo en forma de sal escasamente soluble

Un vehículo farmacéutico ejemplar para compuestos hidrófobos es un sistema codisolvente que comprende alcohol bencílico un tensioactivo no polar un polímero orgánico miscible en agua y una fase acuosa. El sistema codisolvente puede ser un sistema codisolvente VPD. El VPD es una disolución de 3% peso/v de alcohol bencílico 8% peso/v del tensioactivo no polar polisorbato 80 y 65% peso/v de polietilenglicol 300 completado hasta el volumen total con etanol absoluto. El sistema codisolvente VPD (VPD 5W) contiene VPD diluido 1:1 con dextrosa al 5% en disolución acuosa. Este sistema codisolvente disuelve bien los compuestos hidrófobos, y él mismo produce baja toxicidad en la administración sistémica. Naturalmente las proporciones del sistema codisolvente se pueden variar considerablemente sin destruir sus características de solubilidad y toxicidad. Además, la identidad de los componentes codisolventes se puede variar por ejemplo se pueden usar en lugar de polisorbato 80 otros tensioactivos no polares de baja toxicidad, se puede variar el tamaño de la fracción del polietilenglicol, otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar al polietilenglicol por ejemplo, polivinilpirrolidona y otros azúcares o polisacáridos pueden sustituir a la dextrosa.

Alternativamente se pueden emplear otros sistemas de suministro para los compuestos farmacéuticos hidrófobos. Los liposomas y emulsiones son ejemplos conocidos de vehículos de suministro o portadores para fármacos hidrófobos. También se pueden emplear ciertos disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido, aunque usualmente con el costo de mayor toxicidad. Adicionalmente, los compuestos se pueden suministrar usando un sistema de desprendimiento sostenido tales como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido varios materiales de desprendimiento sostenido y son conocidos por los expertos en la técnica. Las cápsulas de desprendimiento sostenido pueden, dependiendo de su naturaleza química, desprender los productos desde durante unas pocas semanas hasta alrededor de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, se pueden emplear estrategias adicionales para la estabilización de proteínas.

Las composiciones farmacéuticas pueden comprender también vehículos o excipientes apropiados en fase sólida o gel. Los ejemplos de tales vehículos o excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina, y polímeros tales como polietilenglicoles.

435
477
468

Algunos de los compuestos de la invención se pueden proporcionar en forma de sales con contraiones farmacéuticamente compatibles. Se puede formar sales farmacéuticamente compatibles con muchos ácidos que incluyen clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, cítrico, succínico, etc. Las sales tienden a ser más solubles en disolventes acuosos u otros disolventes protónicos de lo que lo son las formas de base libre correspondientes.

Los agentes de la invención pueden ser útiles en combinación con conocidos tratamientos anticáncer tales como agentes interactivos con el ADN tales como cisplatina o doxorubicina, inhibidores de la topoisomerasa II tales como etoposídeo, inhibidores de la topoisomerasa I tales como CPT-11 o topotecan, agentes que interactúan con la tubulina tales como paclitaxel, docetaxel o las epolitonas, agentes hormonales tales como tamoxifen, inhibidores de la timidilato sintasa tales como 5-fluoracilo y antimetabolitos tales como metotrexato. Se pueden administrar conjuntamente o secuencialmente, y cuando se administran secuencialmente los agentes se pueden administrar previamente o después de la administración del agente anticáncer o citotóxico conocido.

Los agentes se pueden preparar usando las rutas de reacción y esquemas de síntesis tal como se describe a continuación empleando las técnicas generales conocidas en la técnica usando materiales de partida que están fácilmente disponibles. La preparación de los compuestos preferidos de la presente invención se describe con detalle en los siguientes ejemplos, pero el experto reconocerá que las reacciones químicas descritas se pueden adaptar fácilmente para preparar varios otros antiproliferativos o inhibidores de la proteína quinasa de la invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados según la invención se puede realizar con éxito por modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, por ejemplo, protegiendo apropiadamente los grupos que interfieren, cambiando a otros reactivos apropiados conocidos en la técnica o haciendo modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Alternativamente, se reconocerá que otras reacciones descritas aquí o generalmente conocidas en la técnica tienen aplicabilidad para preparar otros compuestos de la invención.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

EJEMPLOS

En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se dan en grados Celsius y todas las partes y porcentajes están en peso. Los reactivos se compraron de suministradores tales como Aldrich.

451
489

Chemical Company o Lancaster Synthesis Ltd y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario. Tetrahidrofurano (THF), N,N-dimetilformamida (DMF), diclorometano, tolueno y dioxano se compraron de Aldrich en botellas Sure Seal y se usaron tal como se recibieron. Todos los disolventes se purificaron usando métodos estándar fácilmente conocidos por los expertos en la técnica a menos que se indique lo contrario.

Las reacciones descritas a continuación se realizaron generalmente bajo presión positiva de argón o nitrógeno o con un tubo de secado, a temperatura ambiente (a menos que se afirme lo contrario), en disolventes anhidros y los matraces de reacción estaban provistos de septos de caucho para la introducción de substratos y reactivos via una jeringa. El material de vidrio se sern en el horno y/o se secó con calor. Se realizó cromatografía analítica en capa fina (TLC) en placas de gel de sílice con refuerzo de vidrio Analtech 60 F 254 (0,25 mm) y se eluyó con las relaciones de disolventes apropiadas (v/v) y se citan cuando es apropiado. Las reacciones se verificaron por TLC y terminaron tal como se juzgó por el consumo de material de partida.

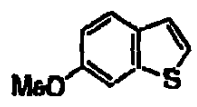
La visualización de las placas de TLC se realizó con un agente de pulverización de p-anisaldehído o reactivo de ácido fosfomolibdico (Aldrich Chemical al 20% en peso en etanol) y se activó con calor. Los tratamientos se realizaron típicamente doblando el volumen de reacción con el disolvente de reacción o disolvente de extracción y a continuación lavando con las disoluciones acuosas indicadas usando el 25% en volumen del volumen de extracción a menos que se indique lo contrario. Las disoluciones del producto se secaron sobre Na_2SO_4 previamente a la filtración y evaporación de los disolventes a presión reducida o en evaporador rotatorio y se citan como disolventes retirados a vacío. Se realizó cromatografía flash en columna (Still et al, J Org Chem 43, 2923 (1978)) usando gel de sílice de flash de grado Baker (47-61 μm) y una relación gel de sílice/material en bruto de alrededor de 20:1 a 50:1, a menos que se afirme lo contrario. La hidrogenólisis se realizó a la presión indicada en los ejemplos o a presión atmosférica.

Los espectros ^1H RMN se registraron en un instrumento Bruker funcionando a 300 MHz y los espectros ^{13}C RMN se registraron funcionando a 75 MHz. Los espectros de RMN se obtuvieron en forma de disoluciones de CDCl_3 (dadas en ppm), usando cloroformo como estándar de referencia (7,25 ppm y 77,00 ppm) o CD_3OD (3,4 y 4,8 ppm y 49,3 ppm) o internamente tetrametilsilano (0,00 ppm) cuando era apropiado. Se usaron otros disolventes para RMN cuando fue necesario. Cuando se

490

Los análogos de indol se pueden fabricar de un modo similar como se describe anteriormente para los benzofuranos y benzotiofenos

Ejemplo 1(a) 6-metoxibenzo[h]tiofeno



5

10

15

20

25

30

Una mezcla de 3-metoxibencenotiol (10 ml 11,30 g 80 mmol), K_2CO_3 (11,5 g, 80 mmol) y acetal dietílico de bromoacetaldehído (12 ml, 15,72 g, 80 mmol) en acetona (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas a continuación se filtró. El filtrado se concentró subsecuentemente a vacío. El residuo obtenido se repartió entre H_2O (150 ml) y Et_2O (150 ml). Las capas se separaron y se extrajo la capa acuosa con Et_2O (150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con KOH acuoso 0,5 M, H_2O y salmuera a continuación se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío para dar 20,4 g de un aceite ámbar que se usó directamente en la ciclación subsecuente sin ninguna purificación adicional.

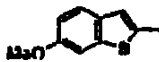
Método A Una disolución de este 1-(2,2-dietoxietilsulfanil)-3-metoxibenceno (6,41 g, 25 mmol) en bruto en CH_2Cl_2 (50 ml) se añadió gota a gota a una disolución de cloruro de trifluoruro de boro (3,4 ml, 3,81 g 27 mmol) en CH_2Cl_2 (500 ml). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante unos 30 minutos adicionales. Se añadió $NaHCO_3$ (200 ml) acuoso saturado y la mezcla de dos fases se agitó durante otra hora. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío para dar 4,3 g de un aceite rojo que se purificó por cromatografía en gel de sílice. La elución con hexano Et_2O (98/2) y la evaporación de las fracciones apropiadas dio 1,62 g (39%) de un aceite incoloro.

Método B Una disolución de 1-(2,2-dietoxietilsulfanil)-3-metoxibenceno (8,27 g, 32,3 mmol) en bruto en hexano (100 ml) se añadió gota a gota a una disolución de ácido metanosulfónico (1,05 ml, 1,55 g, 16,1 mmol) en hexano (1000 ml) que contiene 16,5 g de celite (2 eq. en peso). La disolución resultante se calentó a reflujo durante una hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se enfrió rápidamente por adición de Et_3N (4,5 ml, 3,26 g, 32,3 mmol). La mezcla de reacción en bruto se filtró y el filtrado se concentró a vacío para dar un aceite rojo que se purificó por cromatografía en gel de sílice. La elución con hexano Et_2O (98/2) y la evaporación

491

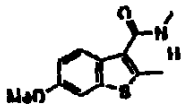
de las fracciones apropiadas dio 3.35 g (63%) de un aceite incoloro. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7.74 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.56 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.52 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 7.33 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J=2.3, 8.7$ Hz), 3.81 (3H, s). Análisis. Calculado para $\text{C}_9\text{H}_8\text{OS}$: C, 65.82, H, 4.91, S, 19.53. Encontrado: C, 66.01, H, 5.00, S, 19.40.

b) Ejemplo 1(b) 6-metoxi-2-metilbenzo[h]tiofeno



Una disolución 2.5 M de *n*-butillitio en hexanos (20 ml, 50 mmol) se añadió en argón a una disolución de 6-metoxibenzo[h]tiofeno 1 a (3.68 g, 22.4 mmol) en THF (150 ml) a -75°C . Después de agitar a -75°C durante unos 30 minutos adicionales, se cambió el baño de refrigeración y se calentó la reacción hasta -10°C previamente a la adición de CH_3I (4.2 ml, 9.58 g, 67 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante unos 30 minutos adicionales, a continuación se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente antes de diluir con NaHCO_3 saturado (150 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío para dar 4.2 g de un aceite ámbar que se purificó por cromatografía en gel de sílice. La elución con hexano Et_2O (98/2) y la evaporación de las fracciones apropiadas dio 3.63 g (91%) de un aceite incoloro. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7.57 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.43 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.99 (1H, s), 6.92 (1H, dd, $J=2.4, 8.7$ Hz), 3.78 (3H, s), 2.50 (3H, s). Análisis. Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{OS}$: C, 67.38, H, 5.66, S, 17.99. Encontrado: C, 67.42, H, 5.74, S, 17.87.

Ejemplo 1(c) metilamida del ácido 6-metoxi-2-metilbenzo[h]tiofeno-3-carboxílico



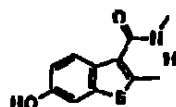
Una disolución 2.0 M de cloruro de oxalilo en CH_2Cl_2 (10 ml, 20 mmol) se añadió a una suspensión de AlCl_3 (2.60 g, 20 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) a 0°C . Después de agitar a 0°C durante unos 30 minutos adicionales, se añadió una disolución de 6-metoxi-2-metilbenzo[h]tiofeno 1 b (725 mg, 4.1 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) en un intervalo de 10 minutos. Se retiró el baño de enfriamiento y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas previamente a la adición de hielo picado (50

494
492

ml) Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml) Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío para dar 950 mg de una resina ambar que se empleó sin purificación adicional

Una disolución de este cloruro de 6-metoxi-2-metilbenzo[b]tiofeno-3-carbonilo en bruto en THF (50 ml) se combinó con una disolución 2,0 M de CH_3NH_2 en THF (20 ml 40 mmol) La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas El disolvente se retiró por concentración a vacío y el residuo obtenido se repartió entre H_2O (50 ml) y CH_2Cl_2 (50 ml) Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 30 ml) Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío para dar 0.8 g de un sólido ámbar que se purificó por cromatografía en gel de sílice La elución con CH_2Cl_2 EtOAc (80/20) y la evaporación de las fracciones apropiadas dio 693 mg (72%) de un sólido blancuzco ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.15 (1H, q, $J=4.6$ Hz), 7.62 (1H, d $J=8.9$ Hz) 7.47 (1H d, $J=2.4$ Hz), 6.97 (1H, dd $J=2.4, 8.9$ Hz) 3.79 (3H, s) 2.80 (3H d $J=4.6$ Hz) 2.53 (3H s), Análisis Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ C 61.25 H 5.57 N 5.95 S 13.63 Encontrado C 60.97, H 5.56, N, 5.85 S 13.44

Ejemplo 1(d) metilamida del ácido 6-hidroxi-2-metilbenzo[b]tiofeno-3-carboxílico



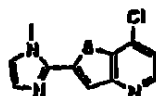
20

Una disolución 1.0 M de BBr_3 en CH_2Cl_2 (6 ml 6 mmol) se añadió a una disolución de metilamida del ácido 6-metoxi-2-metilbenzo[b]tiofeno-3-carboxílico 1 c (683 mg, 2.9 mmol) en CH_2Cl_2 (60 ml) a 0°C La reacción se dejó agitando durante 14 horas calentando gradualmente hasta temperatura ambiente, a continuación se vertió sobre hielo triturado (~70 g) Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío para dar 623 mg (97%) de un sólido beis que se empleó sin purificación adicional ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.56 (1H, s) 8.11 (1H q, $J=4.4$ Hz) 7.53 (1H d, $J=8.7$ Hz) 7.18 (1H d $J=2.3$ Hz) 6.83 (1H dd $J=2.3, 8.7$ Hz) 2.79 (3H, d, $J=4.4$ Hz), 2.50 (3H, s)

30

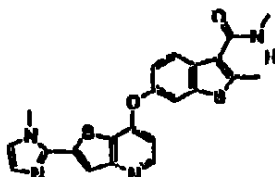
493

1 Ejemplo 1(e) 7-cloro-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)teno[3,2-b]piridina



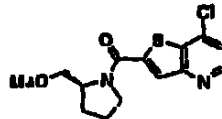
5 El compuesto del título se preparó por el método descrito en la solicitud PCT WO-99/24440 Ejemplo 149, incorporada aquí como referencia

Ejemplo 1 metilamida del ácido 2-metil-6-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)teno[3,2-b]piridin-7-iloxi]benzo[b]tiofeno-3-carboxílico



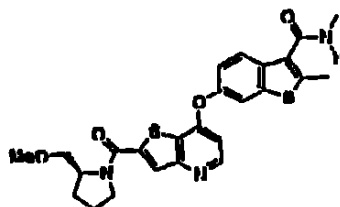
10 Una disolución de 7-cloro-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)teno[3,2-b]piridina 1 e (100 mg, 0.4 mmol) y metilamida del ácido 6-hidroxil-2-metilbenzo[b]tiofeno-3-carboxílico 1 d (133 mg, 0.6 mmol) en DMSO (10 ml) se purgó con argón durante minutos a temperatura ambiente previamente a la adición de Cs₂CO₃ recientemente molido (651 mg, 2 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 110°C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de
15 reacción en bruto se vertió en agua fría (60 ml). El precipitado que se formó se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en gel de sílice. La elución con CH₂Cl₂/CH₃OH (95/5) y la evaporación de las fracciones apropiadas dio 69 mg (40%) de un sólido blancuzco. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8.52 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.29 (1H, q, J=4.6 Hz), 7.95 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.88 (1H, s), 7.85 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.40 (1H, d, J=0.8 Hz), 7.32 (1H, dd, J=2.3, 8.8 Hz), 7.02 (1H, d, J=0.8 Hz), 6.70 (1H, d, J=5.4 Hz),
20 3.98 (3H, s), 2.83 (3H, d, J=4.6 Hz), 2.60 (3H, s). Análisis. Calculado para C₂₂H₁₈N₄O₂S₂ 0.3 CH₂Cl₂ 0.2 CH₃OH: C, 57.94; H, 4.19; N, 12.01. Encontrado: C, 57.67; H, 4.13; N, 12.04.

Ejemplo 2(a) 7-cloro-2-[(S)-2-(metoximetil)pirrolidina-1-carbonil]tieno[3,2-b]piridina



A una mezcla de 7-clorotieno[3,2-b]piridina-2-carboxilato de litio (6,59 g, 30 mmol) en DMF (100 ml) se añadieron diisopropiletilamina (6 ml, 4,45 g, 34,4 mmol) hexafluorofosfato de benzonazol-1-iloxilins(pirrolidino)fosfonio (16,6 g, 31 mmol) y S-(+)-2-(metoximetil)pirrolidina (3,73 g, 32,4 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción en bruto se vertió en agua (600 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (4 x 200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío para dar 8,8 g de un aceite ámbar que se purificó por cromatografía en gel de sílice. La elución con Et_2O /EtOAc (67/33) y la evaporación de las fracciones apropiadas dio 6,80 g (74%) de un jarabe naranja. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,62 (1H, d, $J=5,0$ Hz), 7,00 (1H, s), 7,35 (1H, d, $J=5,0$ Hz), 4,54-4,47 (1H, m), 3,93-3,75 (2H, m), 3,71-3,55 (2H, m), 3,37 (3H, s), 2,15-1,92 (4H, m). Análisis Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{SCl}$: C, 54,10; H, 4,87; N, 9,01; S, 10,32; Cl, 11,41. Encontrado: C, 53,96.

Ejemplo 2 metilamida del ácido 6-(2-[(S)-2-metoximetil]pirrolidina-1-carbonil]tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-2-metilbenzo[h]tiofeno-3-carboxílico

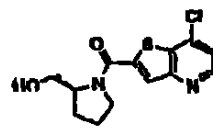


Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-2-[(S)-1-(metoximetil)pirrolidina-1-carbonil]tieno[3,2-b]piridina 2a (153 mg, 0,5 mmol) con metilamida del ácido 6-hidroxi-2-metilbenzo[h]tiofeno-3-carboxílico 1d (164 mg, 0,7 mmol) y Cs_2CO_3 (868 mg, 2,7 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar 178 mg (73%) de un sólido amarillo. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,57 (1H, d, $J=5,4$ Hz), 8,29 (1H, q, $J=4,5$ Hz), 8,02 (1H, s), 7,95 (1H, d, $J=2,2$ Hz).

495

7.85 (1H, d, J=8.8 Hz); 7.32 (1H dd, J=2.2, 8.8 Hz); 6.75 (1H, d, J=5.4 Hz); 4.37-4.23 (1H, m); 3.95-3.74 (2H, m); 3.60-3.40 (2H, m); 3.27 (3H, s); 2.83 (3H, d, J=4.5 Hz); 2.60 (3H, s); 2.08-1.81 (4H, m). Análisis: Calculado para $C_{25}H_{25}N_3O_4S_2$: C, 60.58, H, 5.08, N, 8.48, S, 12.94. Encontrado: C, 60.55, H, 5.33, N, 8.27, S, 12.68.

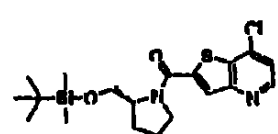
5 Ejemplo 3(a) 7-cloro-2-[(S)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carbonil]tieno[3,2-b]piridina



10 Este material se preparó por la copulación de 7-clorotieno[3,2-b]piridina-2-carboxilato de litio y S-(+)-2-(hidroximetil)pirrolidina de una manera como se describe previamente para el ejemplo 2 a para dar 4.95 g (55%) de un sólido blancuzco. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 8.72 (1H, d, J=5.1 Hz), 8.08 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=5.1 Hz), 4.27-4.13 (1H, m), 3.94-3.73 (2H, m); 3.67-3.44 (2H, m); 2.09-1.79 (4H, m).

Análisis: Calculado para $C_{13}H_{13}N_2O_2SCl$: C, 52.61, H, 4.42, N, 9.44, S, 10.80, Cl, 11.95. Encontrado: C, 52.61, H, 4.52, N, 9.62, S, 10.59, Cl, 11.96.

15 Ejemplo 3(b) 7-cloro-2-[(S)-2-[(t-butil)dimetilsililo]metil]pirrolidina-1-carbonil]tieno[3,2-b]piridina



20 A una disolución agitada de 7-cloro-2-[(S)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carbonil]tieno[3,2-b]piridina 3a (4.50 g, 15 mmol) se añadieron t-butildimetilclorosilano (3.18 g, 21 mmol) y trietilamina (3.4 ml, 2.47 g, 24 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción en bruto se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío para dar 7.8 g de un jarabe naranja que se purificó por
25 cromatografía en gel de sílice. La elución con Et_2O /hexano (67/33) y la evaporación de las fracciones apropiadas dio 5.73 g (92%) de un sólido blancuzco. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 8.72 (1H, d, J=5.0 Hz), 8.07 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=5.0 Hz), 4.30-4.15 (1H, m), 3.94-3.67 (4H, m); 2.12-1.81 (4H, m); 0.85 (9H, s); 0.03 (3H, s), 0.00 (3H, s). Análisis

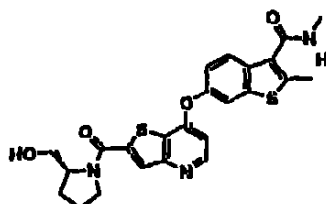
442
446
118

Calculado para $C_{18}H_{27}N_2O_2SClSi$ C 55.52 H 6.62 N 6.82, S, 7.80 Cl 8.63

Encontrado C 55.49, H 6.46 N 6.92 S, 7.80, Cl, 8.88

Ejemplo 3 metilamida 6-{2-[(S)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carbonil]ileno[3,2-b]piridin-7-iloxi}-2-metilbenzo[b]tiofeno-3-carboxílico

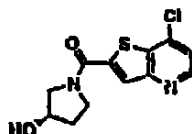
5



El ejemplo 3 se preparó por la reacción de 7-cloro-2-[(S)-2-[(t-butildimetilsiloxi)metil]-pirrolidina-1-carbonil]ileno[3,2-b]piridina 3 b (812 mg, 2 mmol) con metilamida del ácido 6-hidroxi-2-metilbenzo[b]tiofeno-3-carboxílico 1 d (856 mg 3 mmol) y Cs_2CO_3 (3.47 g, 11 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar 302 mg (32%) de un sólido amarillo ^1H RMN ($DMSO-d_6$) δ 8.57 (1H d, J=5.3 Hz), 8.29 (1H, q J=4.5 Hz) 8.01 (1H, s) 7.96 (1H d J=2.2 Hz) 7.85 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.32 (1H dd J=2.2, 8.8 Hz), 6.75 (1H, d, J=5.3 Hz) 4.81 (1H t J=5.9 Hz), 4.24-4.12 (1H, m) 3.92-3.74 (2H, m), 3.63-3.44 (2H, m), 2.83 (3H, d, J=4.5 Hz) 2.60 (3H, s) 2.08-1.81 (4H m)

15 Análisis Calculado para $C_{24}H_{23}N_3O_4S_2$ 0.4 CH_2Cl_2 C, 56.84, H, 4.65, N, 8.15, S, 12.44 Encontrado C, 56.81, H, 4.78 N 7.99, S, 12.49

Ejemplo 4(a) 7-cloro-2-[(R)-3-hidroxipirrolidina-1-carbonil]ileno[3,2-b]piridina

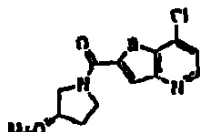


20 Este material se preparó por la copulación de 7-clorotieno[3,2-b]piridina-2-carboxilato de litio y (R)-3-hidroxipirrolidina de una manera como se describe previamente para el ejemplo 2 a para dar 3.06 g (36%) de un sólido blancuzco ^1H RMN ($DMSO-d_6$) δ 8.73 (1H, d J=5.1 Hz) 8.15, 8.09 (1H, s) 7.69 (1H d J=5.1 Hz) 5.10-5.06 (1H m), 4.43-4.29 (1H m), 4.05-3.89 (2H m) 3.72-3.43 (2H m), 2.08-1.79 (2H m)

25

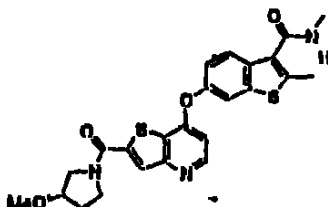
432
497

Ejemplo 4(b) 7-cloro-2-[(R)-3-metoxipirrolidina-1-carbonil]tleno[3,2-b]piridina



Una disolución de 7-cloro-2-[(R)-3-hidroxipirrolidina-1-carbonil]tleno[3,2-b]pindina **4 a** (1.86 g, 6.6 mmol) en THF (150 ml) se enfrió hasta -10°C previamente a la adición de NaH (920 mg, 23 mmol en forma de dispersión en aceite mineral al 60% en peso). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 40 minutos. Se añadió a continuación yodometano (4 ml, 9.12 g, 64 mmol) a la reacción que se agitó durante otras 3 horas, calentando gradualmente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción en bruto se enfrió rápidamente con NaHCO₃ saturado (150 ml), a continuación se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para dar 2.4 g de una pasta ámbar que se purificó por cromatografía en gel de sílice. La elución con CH₂Cl₂/CH₃OH (98/2) y la evaporación de las fracciones apropiadas dio 1.64 g (84%) de un sólido amarillo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8.73 (1H, d, J=5.1 Hz), 8.15 (1H, s), 7.69 (1H, d, J=5.1 Hz), 4.11-3.83 (3H, m), 3.60-3.47 (2H, m), 3.27, 3.24 (3H, s), 2.18-1.93 (2H, m). Análisis Calculado para C₁₃H₁₂N₂O₂SCl: C, 52.61, H, 4.42, N, 9.44, S, 10.80, Cl, 11.95. Encontrado: C, 52.76, H, 4.47, N, 9.38, S, 10.84, Cl, 12.01.

Ejemplo 4 metilamida 6-(2-[(R)-3-metoxipirrolidina-1-carbonil]tleno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-2-metilbenzo[b]tiofeno-3-carboxílico

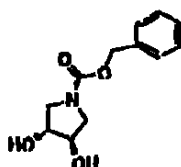


Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-2-[(R)-3-metoxipirrolidina-1-carbonil]tleno[3,2-b]pindina **4 b** (267 mg, 0.9 mmol) con metilamida del ácido 6-hidroxi-2-metilbenzo[b]tiofeno-3-carboxílico **1 d** (299 mg, 1.4 mmol) y Cs₂CO₃ (1.47 g, 4.5 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar 356 mg (82%) de un sólido amarillo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8.58 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.29

498
19

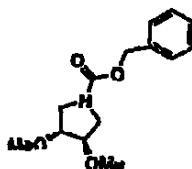
(1H q J=4.6 Hz), 8.06 (1H s), 7.96 (1H d, J=2.3 Hz) 7.85 (1H d, J=0.7 Hz) 7.32 (1H, dd, J=2.3, 8.7 Hz), 6.75 (1H, d, J=5.4 Hz), 4.11-3.82 (3H, m), 3.68-3.45 (2H m) 3.27-3.24 (3H s), 2.83 (3H, d J=4.6 Hz), 2.60 (3H s), 2.17-1.93 (2H m) Análisis Calculado para $C_{24}H_{23}N_3O_4S_2 \cdot 0.4 H_2O$ C, 58.97 H, 4.91 N, 8.60 S, 13.12
5 Encontrado C, 58.98, H, 4.98 N 8.40, S 13.37

Ejemplo 5(a) éster bencilico del ácido 3,4-cis-dihidroxi-pirrolidina-1-carboxílico



A una disolución de 3-pirrolina-1-carboxilato de bencilo (15 g 90% 66.4 mmol) en THF (100 ml) y agua (25 ml) se añadió tetróxido de osmio (10 ml disolución al 2.5% en peso en 2-metil-2-propanol, 0.8 mmol) y N-óxido de 4-metilmorfolina (8.56 g, 73 mmol) en forma de sólido. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a vacío. El residuo se redisolvió en EtOAc (300 ml) y se lavó con disolución acuosa de Na_2SO_3 (1.5 g en 100 ml de agua), disolución acuosa de $NaHCO_3$ y salmuera. La capa acuosa combinada se extrajo una vez con EtOAc (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó adicionalmente por cromatografía flash en columna eluyendo con MeOH al 4-5% en CH_2Cl_2 para dar 15.26 g (97%) de un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (5H, m), 5.11 (2H, s ancho) 4.26 (2H m), 3.66 (2H, m), 3.41 (2H, m) 1.56 (2H s ancho)
10
15

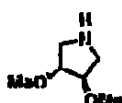
Ejemplo 5(b) éster bencilico del ácido 3,4-cis-dimetoxi-pirrolidina-1-carboxílico



A una disolución agitada de éster bencilico del ácido 3,4-cis-dihidroxi-pirrolidina-1-carboxílico 5 a (15.2 g, 64.3 mmol) en THF anhidro (130 ml) se añadió yodometano (36 g, 257 mmol) a 0°C se añadió lentamente a continuación hidruro de sodio (6.4 g al 60% en aceite mineral 160 mmol) a 0°C. La mezcla se dejó calentar
20
25

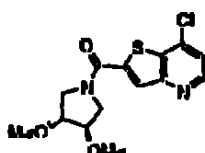
hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió a continuación HCl acuoso 1 N (30 ml) a la mezcla que se concentró a vacío para retirar THF. El residuo se redisolvió en EtOAc (300 ml) y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró a vacío. El producto en bruto se purificó adicionalmente por cromatografía flash en columna eluyendo con EtOAc al 5-25% en CH_2Cl_2 para dar 17 g (99%) de un aceite amarillo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (5H, m), 5.12 (2H, m), 3.87 (2H, m), 3.55 (2H, m), 3.42 (6H, s ancho), 1.58 (2H, s).

Ejemplo 5(c) 3,4-cis-dimetoxipirrolidina



A una disolución agitada de éster bencilico del ácido 3,4-cis-dimetoxipirrolidina-1-carboxílico 5 b (16.95 g, 63.9 mmol) en MeOH (150 ml) se añadió 10% de Pd sobre C (1.3 g). La mezcla se agitó en un globo de H_2 a temperatura ambiente durante 3 horas y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a vacío, se redisolvió en CH_2Cl_2 y se secó sobre Na_2SO_4 . La disolución se concentró para dar 8.3 g (99%) de un aceite amarillo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 3.80 (2H, m), 3.47 (2H, s ancho), 3.41 (6H, s), 3.01 (2H, s ancho).

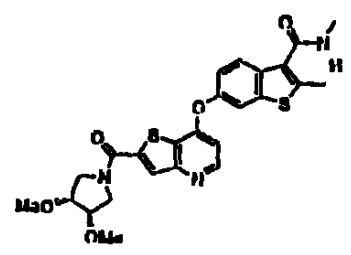
Ejemplo 5(d) 7-cloro-2-[meso-3,4-dimetoxipirrolidina-1-carbonil]tieno[3,2-b]piridina



Este material se preparó por la copulación de 7-clorotieno[3,2-b]piridina-2-carboxilato de litio y 3,4-cis-dimetoxipirrolidina 5 c de una manera como se describe previamente para el ejemplo 2 a para dar un jarabe amarillo pálido. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8.70 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.03 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 4.20-4.07 (2H, m), 3.97-3.75 (2H, m), 3.52 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.35-3.29 (2H, m).

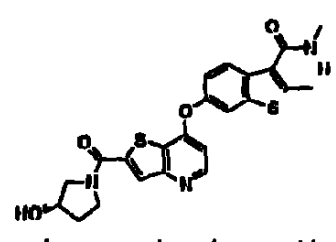
Ejemplo 5 metilamida del ácido 6-{2-[meso-3,4-dimetoxipirrolidina-1-carbonil]tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi}-2-metilbenzo[b]tiofeno-3-carboxílico

500



Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-2-[meso-3,4-dimetoxipirrolidina-1-carbonil]feno[3,2-b]pindina 5 d (164 mg, 0.5 mmol) con metilamida del ácido 6-hidróxi-2-metilbenzo[b]tiofeno-3-carboxílico 1 d (164 mg 0.7 mmol) y Cs₂CO₃ (868 mg, 2.7 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar 123 mg (48%) de un sólido blancuzco ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,59 (1H d J=5.4 Hz), 8.29 (1H q J=4.7 Hz) 8.07 (1H s) 7.96 (1H d J=2.3 Hz), 7.85 (1H d J=8.8 Hz), 7.32 (1H, dd, J=2.3, 8.8 Hz) 6.76 (1H, d J=5.4 Hz) 4.12-3.98 (3H, m), 3.83 (1H dd, J=3.6, 9.1 Hz), 3.66 (1H, dd J=4.8, 12.9 Hz), 3.51 (1H, dd, J=4.2, 12.9 Hz) 3.36 (6H, s) 2.83 (3H, d, J=4.7 Hz), 2.60 (3H, s) Análisis Calculado para C₂₅H₂₅N₃O₅S₂ 0.6 H₂O C, 57.47, H, 5.06, N 8.04, S, 12.28 Encontrado C, 57.35, H, 5.02, N 7.80 S, 12.37

Ejemplo 6 metilamida del ácido 6-(2-[(R)-3-hidroxipirrolidina-1-carbonil]feno[3,2-b]píridin-7-iloxi)-2-metilbenzo[b]tiofeno-3-carboxílico

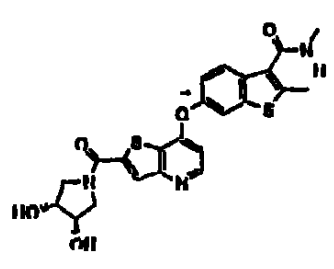


Este material se preparó a partir de metilamida del ácido 6-(2-[(R)-3-metoxipirrolidina-1-carbonil]feno[3,2-b]pindin-7-iloxy)-2-metilbenzo[b]tiofeno-3-carboxílico 4 (172 mg 0.4 mmol) por tratamiento con BBr₃ de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 d para dar 108 mg (65%) de un sólido blancuzco ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,58 (1H, d J=5.3 Hz), 8,29 (1H q J=4.4 Hz) 8.06 (1H s) 7.96 (1H d J=1.2 Hz) 7.85 (1H d, J=8.7 Hz) 7.33 (1H, dd J=1.2, 8.7 Hz) 6.75 (1H d, J=5.3 Hz), 4.44-4.27 (1H m), 4.05-3.88 (1H m), 3.71-3.42 (3H m) 2.83 (3H, d, J=4.4 Hz) 2.60 (3H s) 2.10-1.77 (2H, m) Análisis Calculado para

501

$C_{23}H_{21}N_3O_4S_2$ 1.0 CH₃OH °C, 57,70, H 5,04, N 8,41 S, 12,84 Encontrado C, 57,41, H, 4,98 N 8,42, S 12,63
 Ejemplo 7 metilamida del ácido 6-(2-[meso-3,4-dihidroxipirrolidina-1-carbonil]lieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-2-metilbenzo[h]tiofeno-3-carboxílico

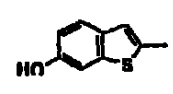
5



El ejemplo 7 se preparó a partir de metilamida del ácido 6-(2-[meso-3,4-dimetoxipirrolidina-1-carbonil]lieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-2-metilbenzo[h]tiofeno-3-carboxílico 5 (74 mg, 0.1 mmol) por tratamiento con BBr₃ de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 d para dar 51 mg (73%) de un sólido blanuzco ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,58 (1H, d, J=5.4 Hz) 8.29 (1H q J=4.6 Hz) 7,99 (1H, s), 7,96 (1H, d, J=2.3 Hz), 7,85 (1H, d, J=8.8 Hz), 7,32 (1H dd, J=2.3, 8.8 Hz), 6.75 (1H, d, J=5.4 Hz), 5,1 (2H d, J=5.3 Hz) 4.10-4,07 (2H m) 4,02 (1H, dd, J=5.6, 10,2 Hz), 3.66 (1H dd J=4.9 Hz, 10,2 Hz), 3.62 (1H dd, J=5,1 12,8 Hz), 3.40 (1H, dd J=4.4, 12.8 Hz) 2,83 (3H d J=4.7 Hz), 2,60 (3H s) Análisis Calculado para C₂₅H₂₅N₃O₄S₂ 0.5 NaBr H₂O C, 49.95, H 4.19, N, 7.60, S 11.60 Encontrado C 49.93 H 4.15, N 7.44 S 11.44

15

Ejemplo 8a 6-hidrido-2-metilbenzo[h]tiofeno



20

Este material se preparó a partir de 6-metoxi-2-metilbenzo[h]tiofeno 1 h (2.92 g 16.4 mmol) por tratamiento con BBr₃ de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 d para dar 2.51 g (93%) de un sólido blanco ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9.43 (1H s) 7,47 (1H d J=8.5 Hz), 7,14 (1H, d J=2.2 Hz), 6,92 (1H s) 6.78 (1H dd, J=2.2 8.5 Hz) 2.46 (3H s) Análisis Calculado para C₉H₆OS C, 65.82 H, 4.01 S 19.53 Encontrado C 65.96 H 5.11 S 19.69

25

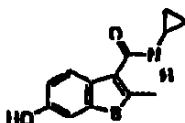
Ejemplo 8(b) 6-acetoxi-2-metilbenzo[h]tiofeno

502
501



Se añadieron cloruro de acetilo (1,5 ml, 1.66 g, 21 mmol) y Et₃N (3 ml, 2.18 g, 21.5 mmol) secuencialmente a una disolución de 6-hidroxi-2-metilbenzo[b]tiofeno 8 a (2.51 g, 15 mmol) en THF (120 ml) a 0°C. La reacción se dejó agitando durante 14 horas, calentando gradualmente hasta temperatura ambiente. Se diluyó a continuación con EtOAc (100 ml) y se lavó con H₂O (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron subsecuentemente sobre NaSO₄ y se concentraron a vacío para dar 3.9 g de un sólido amarillo que se purificó por cromatografía en gel de sílice. La elución con hexano Et₂O (90/10) y la evaporación de las fracciones apropiadas dio 2.93 g (93%) de un sólido blanco. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7.70 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.66 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.12 (1H, s), 7.07 (1H, dd, J=2.2, 8.6 Hz), 2.54 (3H, s), 2.27 (3H, s). Análisis Calculado para C₁₁H₁₀O₂S: C, 64.05, H, 4.89, S, 15.55. Encontrado: C, 63.84, H, 4.93, S, 15.57.

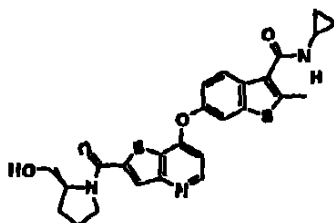
Ejemplo 8(c) ciclopropilamida del ácido 6-hidroxi-2-metilbenzo[b]tiofeno-3-carboxílico



Este material se preparó a partir de 6-acetoxy-2-metilbenzo[b]tiofeno 8 b (413 mg, 2 mmol) por aclación con cloruro de oxalilo en presencia de AlCl₃ seguido de tratamiento con ciclopropilamina de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 c para dar 384 mg (78%) de un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9.56 (1H, s), 8.29 (1H, d, J=4.3 Hz), 7.48 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.17 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.83 (1H, dd, J=2.2, 8.7 Hz), 2.92-2.81 (1H, m), 2.46 (3H, s), 0.74-0.66 (2H, m), 0.58-0.51 (2H, m). Análisis Calculado para C₁₃H₁₃NO₂S · 0.2 H₂O: C, 62.23, H, 5.38, N, 5.60. Encontrado: C, 62.22, H, 5.36, N, 5.60.

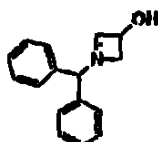
Ejemplo 8 ciclopropilamida del ácido 6-{2-[(S)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carbonil]feno[3,2-b]piridin-7-ilo}-2-metilbenzo[h]tiofeno-3-carboxílico

503



Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-2-[(S)-2-[(t-butildimetilsililo]metil)-pirrolidina-1-carbonil]tieno[3,2-b]piridina 3 b (206 mg 0,5 mmol) con ciclopropilamida del ácido 6-hidroxi-2-metilbenzo[b]tiofeno-3-carboxílico 8 c (186 mg, 0,75 mmol) y Cs₂CO₃ (860 mg, 2,7 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar 132 mg (52%) de un sólido amarillo ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,58 (1H, d, J=5,4 Hz) 8,46 (1H d J=4,3 Hz) 8,00 (1H s) 7,95 (1H d, J=2,3 Hz), 7,80 (1H d, J=8,8 Hz), 7,32 (1H dd J=2,3, 8,8 Hz), 6,75 (1H, d, J=5,4 Hz), 4,90-4,72 (1H, m) 4,24-4,11 (1H, m) 3,92-3,74 (2H, m) 3,64-3,43 (2H m) 2,95-2,84 (1H, m), 2,57 (3H s) 2,09-1,80 (4H m) 0,77 0,67 (2H, m), 0,60-0,52 (2H m) Análisis Cálculado para C₂₄H₂₃N₃O₄S₂ 0,4 CH₂Cl₂ 0,4 CH₃OH C, 58,06, H 4,98 N 7,58 Encontrado C, 58,03 H 4,98, N, 7,52

Ejemplo 9(a) 1-benzhidrilazetidina-3-ol



15

Una mezcla de (difenilmetil)amina (2,2 ml, 12,8 mmol), 2-clorometiloxirano (2,0 ml 25,6 mmol) en DMF (25 ml) se calentó a 95°C durante 72 horas. La disolución amarilla resultante se enfrió hasta 0°C y se trató con HCl 0,5 M (250 ml). La capa acuosa se lavó con metil-(t-butil)-éter (3 x 150 ml) y se descartaron las capas orgánicas. La capa acuosa se hizo básica con NaOH y la suspensión blanca lechosa resultante se extrajo con metil-(t-butil)-éter (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío para dar un aceite transparente (3,1 g). El aceite se trituró con ciclohexano y metil-(terc-butil)-éter y proporcionó un sólido blanco (2,3 g 74%) TLC (4% metanol-

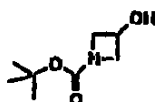
20

504

tribromoformo con 0,1% hidróxido de amonio) R_f 0,3 ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,40-7,38 (4H m), 7,27-7,23 (4H, m), 7,17-7,13 (2H m), 5,28 (1H d, $J=6,3$ Hz), 4,34 (1H s), 4,22-4,18 (1H m), 3,36-3,34 (2H m), 2,69-2,66 (2H, m)

Ejemplo 9(b) éster terc-butílico del ácido 3-hidroxiazetidina-1-carboxílico

5

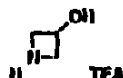


Se añadieron 1-benzhidrol azetidina-3-ol 9 a (4,0 g, 16,7 mmol) EtOAc (150 ml) dicarbonato de di-terc-butilo (4,4 g, 20,1 mmol) y 20% de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ sobre carbono (0,8 g, 20% en peso) secuencialmente a un matraz de fondo redondo. La mezcla se desgasificó y purgó con hidrógeno. La hidrogenolisis fue completa después de 24 horas a una atmósfera. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró a vacío hasta dar un aceite transparente (7,0 g). El producto en bruto se disolvió en CH_2Cl_2 (10 ml) y se purificó sobre un relleno de gel de sílice (35 g), que se eluyó con CH_2Cl_2 (150 ml) seguido de EtOAc (150 ml). Las fracciones de EtOAc se concentraron a vacío hasta dar un aceite transparente (3,1 g, >100%) TLC (50% acetato de etilo-ciclohexano) R_f 0,4 (mancha de I_2) ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 5,62 (1H, d $J=6,4$ Hz), 4,39-4,32 (1H m), 3,97 (2H, t, $J=7,8$ Hz), 3,57 (2H, t $J=4,4$ Hz), 1,35 (9H s).

15

Ejemplo 9(c) sal del ácido trifluoroacético y azetidina-3-ol

20

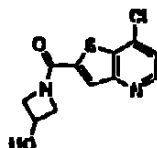


Se disolvió éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-azetidina-1-carboxílico 9 b (0,73 g, 4,2 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) y ácido trifluoroacético. PRECAUCION La desprotección generó un rápido desprendimiento de gas. La disolución transparente se agitó durante 75 minutos y se retiró el disolvente a vacío hasta dar un aceite transparente (1,4 g, >100%) ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,63 (2H s ancho), 4,55-4,48 (1H m), 4,09-4,02 (2H m), 3,76-3,68 (2H m).

25

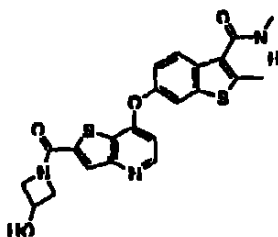
57
505

Ejemplo 9(d) 7-cloro-2-[3-hidroxi-azetidin-1-carbonil]fieno[3,2-b]piridina



Una mezcla de la sal de litio del ácido 7-clorofieno[3,2-b]piridina-2-carboxílico
 5 (0.92 g, 4.2 mmol), CH₂Cl₂ (40 ml) y cloruro de tionilo (0.92 ml, 12.6 mmol) se calentó
 a reflujo. La suspensión blanca resultante dio lugar a una disolución ámbar con la
 adición del DMF (5 ml). Después de 60 minutos la mezcla de reacción se concentró a
 vacío hasta dar una suspensión blanca. El cloruro de ácido se suspendió en CH₂Cl₂
 (40 ml) y se trató con una disolución de sal del ácido trifluoroacético y azetidin-3-ol 9 c
 10 (0.78 g, 4.2 mmol) y Et₃N (0.58 ml, 4.2 mmol) en DMF (2 ml). Después de 60 minutos
 se retiró la capa de CH₂Cl₂ a vacío y el residuo blanco resultante se vertió en NaHCO₃
 saturado (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas
 orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se
 concentraron a vacío hasta dar una suspensión blanca (1.7 g). La suspensión se trituró
 15 con metil-(terc-butil)-éter y proporcionó un sólido blanco (0.23 g, 21%). TLC (5% metanol-
 diclorometano) R_f 0.4. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.74 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.90
 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=4.8 Hz), 5.98 (1H, d, J=6.3 Hz), 4.80-4.78 (1H, m), 4.60-4.56
 (1H, m), 4.37-4.34 (2H, m), 3.86-3.84 (1H, m), ESIMS m/z 289 (M+H)⁺

**Ejemplo 9 metilamida del ácido 6-(2-[3-hidroxi-azetidin-1-carbonil]fieno[3,2-
 20 b]piridin-7-ilo)-2-metilbenzo[b]tiofeno-3-carboxílico**

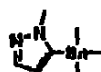


Una suspensión de 7-cloro-2-[3-hidroxi-azetidin-1-carbonil]fieno[3,2-b]piridina 9
 d (120 mg, 0.45 mmol), metilamida del ácido 6-hidroxi-2-metilbenzo[b]tiofeno-3-
 carboxílico 1 d (100 mg, 0.45 mmol) y Cs₂CO₃ (0.73 g, 2.2 mmol) en acetonitrilo (15
 25 ml) se calentó hasta 70°C. Después de 30 horas quedaban ambos materiales de
 partida, pero la reacción se paró. La mezcla de reacción se vertió en una disolución al
 50% de NaHCO₃ saturado (150 ml). La capa acuosa se extrajo con 10% isopropanol-

~~506~~
506

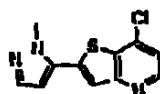
cloroformo (3 x 50 ml) Las capas orgánicas combinadas se secaron con salmuera, sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron a vacío hasta dar un sólido blanco (0.18 g) El producto en bruto se purificó por cromatografía radial en gel de sílice y el gradiente de la fase móvil era 5-10% CH₃OH-CH₂Cl₂ con NH₄OH al 0.1% El producto se inturó con acetato de etilo-ciclohexano y se aisló en forma de sólido blanco (40 mg, 20%) TLC (5% CH₃OH-CH₂Cl₂) R_f 0.2 ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.58 (1H, d, J=5.3 Hz), 8.30-8.27 (1H, m), 7.96-7.84 (3H, m), 7.32 (1H, d, J=8.9 Hz), 6.75 (1H, d, J=5.3 Hz), 5.88 (1H, d, J=6.6 Hz), 4.80-4.78 (1H, m), 4.50-4.55 (1H, m), 4.35-4.30 (2H, m), 3.87-3.82 (1H, m), 2.84 (3H, d, J=4.3 Hz), 2.60 (3H, s) ESIMS m/z 454 (M+H)⁺ p f 237-239°C Análisis Calculado para C₂₂H₁₈N₃O₄S₂ 0.9 H₂O C 56.25 H 4.46 N 8.95 S 13.65 Encontrado C, 56.36 H 4.22, N 9.00, S 13.51

Ejemplo 10(a) 1-metil-5-trimetilestannil-1H-pirazol



Una disolución de 1-metil-1H-pirazol (1.6 g, 20.0 mmol) en Et₂O se trató con n-butililitio (12.5 ml, 1.6 M en hexanos, 20.0 mmol) durante un periodo de 10 minutos a temperatura ambiente. La suspensión amarilla se agitó durante unos 90 minutos adicionales. Subsecuentemente se añadió en una porción cloruro de trimetilestano (4.0 g, 20.0 mmol). La suspensión marrón se agitó durante 30 minutos, se filtró y el filtrado se concentró a vacío hasta dar un aceite negro (5.0 g). El producto se aisló por destilación a 1.5 torr (67-72°C) en forma de aceite transparente (2.1 g, 42%) ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.40 (1H, d, J=1.5 Hz), 6.27 (1H, d, J=1.7 Hz), 3.84 (3H, s), 0.34 (9H, s) ESIMS m/z 243-247 conglomerado iónico (M+H)⁺

Ejemplo 10(h) 7-cloro-2-(2-metil-2H-pirazol-3-iltieno[3,2-b]piridina



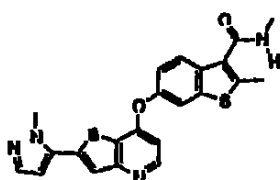
Una mezcla de 1-metil-5-trimetilestannil-1H-pirazol 10 a (2.1 g, 8.5 mmol), 7-cloro-2-yodo-tieno[3,2-b]piridina (2.5 g, 8.5 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.5 g, 0.4 mmol, 5% mol) en o-xileno (85 ml) se desgasificó, se purgó con nitrógeno y se calentó a 120°C lo que dio una disolución naranja. Después de 14 horas la mezcla de reacción negra se diluyó con tolueno (100 ml) y se extrajo con HCl 1.2 M (3 x 60 ml). Las fases acuosas combinadas se lavaron con tolueno (100 ml). Las capas

507

orgánicas se desecharon y la capa acuosa se trató con NaOH hasta pH 14. Se recogió el sólido blanco resultante (1,1 g, 52%) TLC (6% metanol-diclorometano) R_f 0,8, ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,70 (1H, d, $J=5,3$ Hz), 8,00 (1H, s), 7,63 (1H, d, $J=5,3$ Hz), 7,56 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 6,79 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 4,09 (3H, s), ESIMS 250 m/z 250 ($M+H$) $^+$

5

Ejemplo 10 metilamida del ácido 2-metil-6-{2-[2-metil-2H-pirazol-3-il]fieno[3,2-b]piridin-7-ilo}benzo[b]tiofeno-3-carboxílico



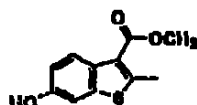
10

El ejemplo 10 se preparó por la reacción de 7-cloro-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)fieno[3,2-b]piridina 10 b con metilamida del ácido 6-hidroxi-2-metilbenzo[b]tiofeno-3-carboxílico 1 d y Cs_2CO_3 de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar 115 mg de un sólido blanco (60%) TLC (6% metanol-diclorometano) R_f 0,6, ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,54 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 8,28 (1H, q, $J=4,5$ Hz), 7,96 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 7,92 (1H, s), 7,86 (1H, d, $J=8,8$ Hz), 7,54 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,33 (1H, dd, $J=2,3$, 8,8 Hz), 6,72 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 6,68 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 4,08 (3H, s), 2,84 (1H, d, $J=4,5$ Hz), 2,60 (3H, s) ESIMS m/z 435 ($M+H$) $^+$, p f 210-212°C Análisis Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2 \cdot 1,3 \text{ H}_2\text{O}$ C 57,70, H 4,53, N 12,23, S 14,00 Encontrado C 57,75, H 4,55, N 12,21, S 14,13

15

20

Ejemplo 11(a) 6-hidroxi-2-metilbenzo[b]tiofeno-3-carboxilato de metilo

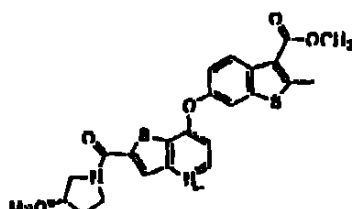


25

Este material se preparó a partir de 6-acetoxi-2-metilbenzo[b]tiofeno 8 b (500 mg, 2,42 mmol) por aclación con cloruro de oxalilo en presencia de AlCl_3 como se describe previamente para el ejemplo 1 c. Una disolución de cloruro de 6-metoxi-2-metilbenzo[b]tiofeno-3-carbonilo en brito en MeOH (24 ml) se enfrió a 0°C previamente a la adición de K_2CO_3 (351 mg, 2,66 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó 3 horas. El disolvente se retiró a vacío y el residuo resultante se diluyó con CH_2Cl_2 (75 ml) y H_2O (25 ml). La capa orgánica se separó y la

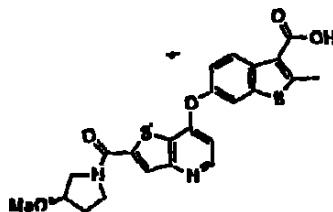
capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml) Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml) se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío para dar 468 mg (87%) de un sólido marrón pálido ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.68 (1H s), 8.06 (1H d $J=8.9$ Hz) 7.23 (1H d $J=2.3$ Hz), 6.91 (1H dd $J=2.3$, 8.9 Hz)

Ejemplo 11(b) 6-[(2-[(1R)-3-metoxipirrolidin-1-il]carbonil]tieno[3,2-b]piridin-7-il)oxi]-2-metilbenzo[h]tiofeno-3-carboxilato de metilo



El ejemplo 11(b) se preparó por la reacción de 7-cloro 2-[(R)-3-metoxipirrolidina-1-carbonil]tieno[3,2-b]pindina 4 b (417 mg, 1.40 mmol) con 6-hidroxil-2-metilbenzo[h]tiofeno-3-carboxilato de metilo 11 a (417 mg, 2.11 mmol) y Cs_2CO_3 (2.29 g, 7.02 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar 290 mg (43%) de un sólido amarillo ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.58 (1H d $J=5.4$ Hz) 8.39 (1H, d, $J=9.0$ Hz) 8.07 (1H s) 8.02 (1H d, $J=2.3$ Hz) 7.42 (1H, dd, $J=2.3$, 9.0 Hz) 6.79 (1H, d $J=5.4$ Hz) 4.08-3.99 (3H m) 3.87-3.86 (2H, m) 3.91 (3H s), 3.64-3.59 (2H, m) 3.27 3.24 (3H s) 2.82 (3H s)

Ejemplo 11(c) ácido 6-[(2-[(1R)-3-metoxipirrolidin-1-il]carbonil]tieno[3,2-b]piridin-7-il)oxi]-2-metilbenzo[h]tiofeno-3-carboxílico

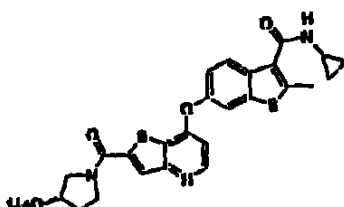


A una disolución de 6-[(2-[(1R)-3-metoxipirrolidin-1-il]carbonil]tieno[3,2-b]piridin-7-il)oxi]-2-metilbenzo[h]tiofeno-3-carboxilato de metilo 11 b (258 mg, 0.535 mmol) en una mezcla de THF/MeOH/ H_2O (3.2:1:6 ml) se añadió LiOH $\cdot$ H_2O (224 mg, 5.35 mmol) La reacción se agitó 24 horas a temperatura ambiente La mezcla se

509

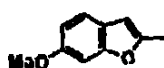
diluyó con H₂O (10 ml) y se acidificó a pH 1 con HCl 1 M. El precipitado se recogió por filtración a vacío, se lavó con MeOH, y se secó a 50°C a vacío para dar 116 mg (45%) de un sólido marrón pálido. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8.58 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.44 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.07 (1H, s), 8.00 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.39 (1H, dd, J=2.4, 8.9 Hz), 6.78 (1H, d, J=5.4 Hz), 4.10-3.81 (3H, m), 3.60-3.54 (4H, m), 3.27, 3.24 (3H, s), 2.81 (3H, s).

Ejemplo 11 ciclopropilamida del ácido 6-((2-(((3R)-3-metoxipirrolidin-1-il)carbonil)fenilo[3,2-b]piridin-7-il)oxil)-2-metilbenzo[h]lofeno-3-carboxílico



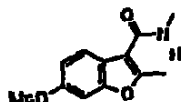
Se añadió cloruro de tionilo (31 µl, 0.427 mmol) a una suspensión de ácido 6-((2-(((3R)-3-metoxipirrolidin-1-il)carbonil)fenilo[3,2-b]piridin-7-il)oxil)-2-metilbenzo[h]lofeno-3-carboxílico 11 c (40 mg, 0.085 mmol) en dicloroetano (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 90 minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo amarillo se disolvió en CH₂Cl₂ (1 ml) y se añadió ciclopropilamina (30 µl, 0.427 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluyó con CH₂Cl₂ (10 ml) y se lavó con H₂O (5 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 5 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (5% MeOH/EtOAc) para dar 20 mg (46%) de un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.58 (1H, d, J=5.3 Hz), 8.48 (1H, d, J=4.5 Hz), 8.06 (1H, s), 7.96 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.81 (1H, J=8.7 Hz), 7.32 (1H, dd, J=2.3, 8.7 Hz), 6.75 (1H, d, J=5.3 Hz), 4.10-3.82 (4H, m), 3.61 (2H, m), 3.27, 3.24 (3H, s), 2.91 (1H, m), 2.72 (1H, m), 2.57 (3H, s), 0.76-0.70 (2H, m), 0.50-0.55 (2H, m). Análisis Calculado para C₂₆H₂₅N₃O₄S₂: C, 61.52, H, 4.96, N, 8.28, S, 12.63. Encontrado: C, 59.30, H, 4.78, N, 7.95, S, 12.23.

Ejemplo 12(a) 6-metoxi-2-metilbenzofurano



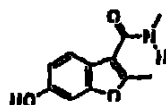
Un tubo a presión se cargó con una barra agitadora, 2-yodo-5-metoxifenol (500
5 mg 2.0 mmol) (preparado según Heterocycles 45 (6) 1997 1137), $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ (70
mg 0.1 mmol) CuI (19 mg 0.1 mmol) 1.1.3.3-tetrametilguanidina (2.5 ml 20.0 mmol)
y DMF (10 ml) a continuación se enfrió a -78°C mientras se condensó propino
gaseoso. El tubo se selló y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de
10 horas, los contenidos del tubo se vertieron en disolución saturada de NaCl y se
extrajeron con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera
(3 x) se secaron (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió
a cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con 3:1 (hexano/acetato de etilo) para
dar 239 mg (74%) de un líquido ámbar. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.31 (1H, d, $J=8.3$ Hz),
6.95 (1H, d, $J=2.2$ Hz) 6.80 (1H, dd, $J=2.2, 8.3$ Hz) 6.27 (1H, s) 3.85 (3H, s) 2.40
15 (3H, s). Análisis Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2$ 0.05 hexanos C, 74.30, H, 6.48
Encontrado C, 74.63 H, 6.48

Ejemplo 12(b) metilamida del ácido 6-metoxi-2-metilbenzofuran-3-carboxílico



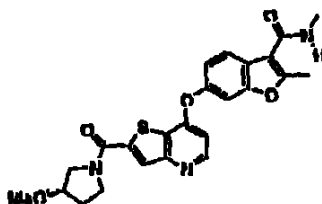
Este material se preparó a partir de 6-metoxi-2-metilbenzofuran 11 a (500 mg,
20 3.1 mmol) por acilación con cloruro de oxalilo en presencia de AlCl_3 , seguido de
tratamiento con metilamina de una manera como se describe previamente para el
ejemplo 1 c para dar 541 mg (80%) de un sólido blancuzco. ^1H RMN (CDCl_3) δ (como
un par de rotámeros) 7.48-7.41 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 6.98-6.65 (1H, s) 6.89-6.71 (1H
dd, $J=2.3, 8.6$ Hz) 6.22-5.83 (1H, s ancho) 3.84, 3.82 (3H, s), 3.03, 2.93 (3H, d, $J=4.8$
25 Hz) 2.69-2.38 (3H, s). Análisis Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ C, 65.74, H, 5.98, N, 6.39
Encontrado C, 65.86, H, 5.98, N, 6.35

Ejemplo 12 (c) metilamida del ácido 6-hidroxi-2-metilbenzofuran-3-carboxílico

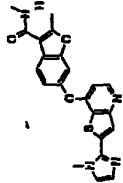


Este material se preparó a partir de metilamida del ácido 6-metoxi-2-metilbenzo[b]furan-3-carboxílico 11 b (516 mg 2.35 mmol) por tratamiento con BBr_3 de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 d para dar 429 mg (80%) de un sólido blancuzco. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.54 (1H, s), 7.80 (1H, d, $J=4.5$ Hz) 7.50 (1H, d, $J=8.3$ Hz) 6.88 (1H, s) 6.72 (1H, d, $J=8.3$ Hz) 2.79 (3H, d, $J=4.5$ Hz) 2.57 (3H, s). Análisis Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3 \cdot 0.1 \text{ EtOAc}$: C, 63.97, H, 5.56, N 6.54. Encontrado C, 63.87, H, 5.68, N, 6.45.

Ejemplo 12 metilamida del ácido 6-{2-[1-metoxipirrolidina-1-carbonil]tieno[3,2-b]piridina-7-iloxi}-2-metilbenzofuran-3-carboxílico



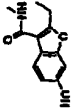
Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-2-[(R)-3-metoxipirrolidina-1-carbonil]tieno[3,2-b]piridina 4 b (144 mg 0.5 mmol) con metilamida del ácido 6-hidroxi-2-metilbenzo[b]furan-3-carboxílico 11 c (120 mg, 0.6 mmol) y Cs_2CO_3 (794 mg 2.4 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar 134 mg (59%) de un sólido blancuzco. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.58 (1H, d, $J=5.3$ Hz) 8.07 (1H, s) 7.97 (1H, d, $J=4.5$ Hz), 7.83 (1H, d, $J=8.6$ Hz) 7.65 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.24 (1H, dd, $J=2.0, 8.6$ Hz), 6.72 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 4.25-3.75 (3H, m), 3.65-3.45 (2H, m), 3.27-3.24 (3H, s), 2.82 (3H, d, $J=4.3$ Hz) 2.62 (3H, s) 2.15-1.95 (2H, m). Análisis Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 0.5 \text{ H}_2\text{O}$: C, 60.74, H, 5.10, N, 8.86, S 6.76. Encontrado C, 60.89, H, 5.16, N 8.69, S 6.58.

512	61	
		Ejemplo 13 metilamida del ácido 2 metil 6 [2-(1 metil 1H imidazol 2-yl)leno]3,2 bipyridin 7 ilox] benzofuran-3-carboxílico 
5		Este material se preparó por la reacción de 7 cloro-2 (1 metil 1H imidazol 2 il)leno[3,2 bipyridina 1 e con metilamida del ácido 6 hidrox 2 metilbenzo[b]furan-3-carboxílico 11 c y Cs₂CO₃ de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar un rendimiento del 51% de un sólido amarillo claro ¹H RMN (DMSO d₆) δ 0.50 (1H d J=5.6 Hz) 0.01 (1H d J=4.5 Hz) 7.80 (1H s) 7.82 (1H d J=8.6 Hz) 7.64 (1H s) 7.40 (1H s) 7.25 (1H d J=0.3 Hz) 7.03 (1H s) 6.66 (1H d J=5.6 Hz) 3.97 (3H s) 2.01 (3H d J=4.5 Hz) 2.64 (3H s) Analisis Calculado para C₂₂H₁₈N₄O₃S 0.25 H O C 62.47 H 4.41 N 13.25 S 7.29 Encontrado C 62.57 H 4.37 N 13.05 S 7.29
10		Ejemplo 14(a) 6-metoxi 2-etilbenzofurano 
15		Este material se preparó a partir de 2 yodo-5-metoxifenol (1 g 4 mmol) y 1 butino de una manera como se describe previamente para el ejemplo 12 a para dar 5/0 mg (81%) de un aceite marrón ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.33 (1H d J=8.6 Hz) 6.97 (1H d J=2.2 Hz) 6.80 (1H dd J=2.2 8.6 Hz) 6.26 (1H s) 3.83 (3H s) 3.04 (2H q J=7.3 Hz) 1.28 (3H t J=7.3 Hz)
20		Ejemplo 14(b) metilamida del ácido metoxi 2-etilbenzofuran 3-carboxílico 
		El ejemplo 14(b) se preparó a partir de 6-metoxi 2 etilbenzofurano 14 a (522 mg 2.96 mmol) por acilación con cloruro de oxalilo en presencia de AlCl₃ seguido de

54/64
513

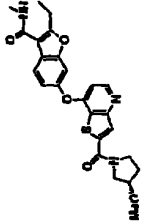
tratamiento con metilamina de una manera como se describe previamente en el
Ejemplo 1 c para dar 433 mg (63%) de un sólido blancozco. ¹H RMN (DMSO d₆) δ
7.83 (1H d J=4.8 Hz) 7.56 (1H d J=8.0 Hz) 7.23 (1H d J=2.3 Hz) 6.83 (1H dd
J=2.3 8.8 Hz) 3.78 (3H s) 3.05 (2H q J=7.2 Hz) 2.80 (3H d J=4.8 Hz) 1.26 (3H t
J=7.2 Hz) Análisis Calculado para C₁₃H₁₆NO₃ C 66.93 H 6.48 N 6.00 Encontrado
C 66.96 H 6.46 N 5.95

Ejemplo 14(c) metilamida del ácido 6-hidroxi 2-etilbenczofuran 3-carboxílico



10 El ejemplo 14(c) se preparó a partir de metilamida del ácido 6-metoxi 2-
etilbenczofuran 3-carboxílico 14 b (401 mg 1.72 mmol) por tratamiento con BBri₃ de
una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 d para dar 318 mg (84%)
de un sólido blancozco. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9.53 (1H s) 7.79 (1H d J=4.8 Hz)
7.45 (1H d J=8.6 Hz) 6.80 (1H d J=2.0 Hz) 6.74 (1H dd J=2.0 8.6 Hz) 3.03 (2H
q J=7.3 Hz) 2.77 (3H t J=4.6 Hz) 1.24 (3H t J=7.3 Hz) Análisis Calculado para
C₁₂H₁₃NO₃ C 65.74 H 5.98 N 8.39 Encontrado C 65.61 H 6.06 N 8.32

Ejemplo 14 metilamida del ácido 6-(2-(3-metoxipirrolidina 1-carbonil)fenilo)3-
bipiridin 7-iloxi) 2-etilbenczofuran-3-carboxílico



20 El ejemplo 14 se preparó por la reacción de 7 cloro-2 [(R)-3 metoxipirrolidina 1-
carbonil]fenilo)3-2 bipiridina 4 b (135 mg 0.46 mmol) con metilamida del ácido 6-
hidroxi 2-etilbenczofuran 3-carboxílico 14 c (120 mg 0.55 mmol) y Cs₂CO₃ (594 mg
1.82 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar
75 mg (34%) de un sólido blancozco. ¹H RMN (DMSO d₆) δ 8.57 (1H d J=5.4 Hz)
8.07 (1H s) 8.01 (1H d J=4.5 Hz) 7.83 (1H d J=8.6 Hz) 7.68 (1H d J=2.0 Hz)
7.26 (1H dd J=2.0 8.6 Hz) 6.73 (1H d J=5.4 Hz) 4.11 3.82 (3H m) 3.69 3.43 (2H
m) 3.27 3.24 (3H s) 3.05 (2H q J=7.5 Hz) 2.82 (3H d J=4.5 Hz) 2.18 1.94 (2H

76 68
514

63

m) 1.67 (3H t, J=7.5 Hz). Análisis Calculado para $C_{15}H_{14}N_2O_5S$: 0.2 CH_2Cl_2 , 0.25 hexano. C: 61.90, H: 5.62, N: 8.11, S: 8.19. Encontrado: C: 61.88, H: 5.64, N: 8.03, S: 6.11.

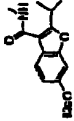
Ejemplo 15(a) 6-metoxi 2-(1-metil-1H-benzofuran-3



5

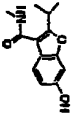
El ejemplo 15(a) se preparó a partir de 2 yodo 5 metoxifenol (896 mg, 3.6 mmol) y 3-metil-1 butino de una manera como se describe previamente para el ejemplo 12 a para dar 265 mg (38.4%) de un aceite ámbar. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 7.33 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.97 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.80 (1H, dd, J=2.2, 8.6 Hz), 6.26 (1H, s, 3.83 (3H, s), 3.07, 3.01 (1H, m), 1.31 (6H, d, J=7.1 Hz).

Ejemplo 15(b) metilamida del ácido 6 metoxi 2-(1 metil-1H-benzofuran-3 carboxílico



El ejemplo 15(b) se preparó a partir de 6 metoxi-2-(1 metil-1H-benzofuran-3 a (763 mg, 3.6 mmol) por acilación con cloruro de oxalilo en presencia de $AlCl_3$ seguido de tratamiento con metilamina de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 c para dar 200 mg (80%) de un sólido blancuzco. ^1H RMN ($DMSO$ d_6) δ : 7.83 (1H, d, J=4.8 Hz), 7.56 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.20 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.89 (1H, dd, J=2.3, 8.8 Hz), 3.78 (3H, s), 3.68, 3.61 (1H, m), 2.78 (3H, d, J=4.8 Hz), 1.26 (6H, d, J=6.8 Hz).

Ejemplo 15(c) metilamida del ácido 8-hidroxi 2-(1 metil-1H-benzofuran-3 carboxílico



Este material se preparó a partir de metilamida del ácido 8-metoxi 2-(1 metil-1H-benzofuran-3 carboxílico 15 b (173 mg, 0.84 mmol) por tratamiento con BBR_3 de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 d para dar 157

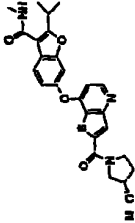
15

7/7/16
SJS

mg (80%) de una espuma cuajante ¹H RMN (DMSO d₆) δ 9.54 (1H s) 7.76 (1H d J=4.6 Hz) 7.45 (1H d J=8.6 Hz) 6.88 (1H d J=2.0 Hz) 6.74 (1H dd J=2.0 8.6 Hz) 3.68-3.61 (1H m) 2.75 (3H d J=4.6 Hz) 1.24 (6H d J=7.1 Hz)

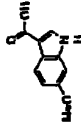
Ejemplo 15 metilamida del ácido 6-(2 [3-metoxipirrolidina 1 carbonil]ienil)3,2 b)piridin 7-iloxil) 2 (1 metilil)benzofuran 3-carboxílico

5



Este material se preparó por la reacción de 7 cloro-2 [(R)-3-metoxipirrolidina 1 carbonil]ienil)3,2 b)piridina 4 b (122 mg 0.41 mmol) con metilamida del ácido 6-hidroxi 2 (1 metilil)benzo(b)furan 3 carboxílico 15 c (125 mg 0.53 mmol) y Cs₂CO₃ (200 mg 0.61 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 par dar 82 mg (40%) de un sólido blanco ¹H RMN (DMSO d₆) δ 8.56 (1H d J=5.3 Hz) 8.06 (1H s) 8.01 (1H d J=4.6 Hz) 7.79 (1H d J=8.6 Hz) 7.68 (1H d J=2.2 Hz) 7.25 (1H dd J=2.2 8.6 Hz) 6.73 (1H d J=5.3 Hz) 4.15 (3H m) 3.70 3.45 (3H m) 3.27 3.24 (3H s) 2.82 (1H d J=4.6 Hz) 2.15-1.95 (2H m) 1.30 (6H d J=7.1 Hz) **Análisis** Calculado para C₂₈H₂₇N₃O₆S 0.2 H₂O/0.2 MTBE C 62.99 H 5.84 N 8.186 S 6.23 Encontrado C 62.92 H 5.93 N 7.97 S 6.07

Ejemplo 16(a) ácido 6-metoxi 1H Indol-3-carboxílico



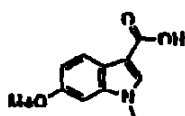
La preparación del compuesto del título se adaptó del trabajo previamente publicado por Swan et al (J Med Chem 1992 35 1019 1031) A una disolución agitada de 6 metoxi-1H indol (10 g 68 mmol) en DMF (100 ml) a 0 C se añadió anhídrido trifluoroacético (21.4 ml 150 mmol) gota a gota Después de la adición la mezcla se calentó a 165 C durante 18 horas La mezcla se retiró del calor y se añadió gota a gota a agua con hielo (1 l) El precipitado resultante se recogió por filtración se lavo con agua y a continuación se suspendió en N₂OH acuoso al 20% (200 ml) La suspensión se calentó a 90 C hasta homogeneidad (~ 2 h) La mezcla oscura se dejó

20

20

enfriar hasta ta y se lavó con Et₂O (200 ml). La capa acuosa se lavó con CH₂Cl₂. Durante la extracción se formó un precipitado que fue recogido por filtración. El filtrado se dividió en capas y la capa acuosa se acidificó a pH 3 usando HCl 6 N dando como resultado la formación de un precipitado. Los sólidos recogidos previamente se añadieron a la suspensión y la mezcla se agitó durante 3 horas. La mezcla se acidificó a pH 2 usando HCl 6 N y los sólidos se recogieron por filtración. Los sólidos se lavaron con agua y se secaron en aire para dar 10.08 g (77%) de un sólido blancuzco que se utilizó a continuación sin purificación adicional. ¹H RMN (DMSO d₆) δ 11.53 (1H s ancho) 7.08 (1H d J=8.7 Hz) 7.75 (1H s) 6.91 (1H d J=2.0 Hz) 6.74 (1H dd J=2.0, 8.7 Hz) 3.75 (3H s).

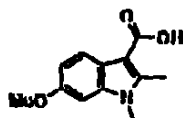
Ejemplo 16(b) ácido 6-metoxi 1 metil 1H indol 3-carboxílico



A una disolución agitada de ácido 6-metoxi 1H indol-3 carboxílico 16 a (8.0 g 41.2 mmol) en DMF anhidro (100 ml) a 0 °C se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite 4.12 g 103 mmol) en una única porción. Después de agitar a 0 °C durante 1.3 horas se añadió yodometano (7.5 ml 120 mmol) via una jeringa. La mezcla resultante se agitó durante 18 horas calentando gradualmente hasta temperatura ambiente a continuación se vertió en NaOH 0.2 N (1 l) y se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). Los extractos combinados se lavaron secuencialmente con NaOH 1 N (50 ml) agua (3x 50 ml) y salmuera (50 ml) a continuación se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El éster metílico del ácido 6 metoxi 1 metil 1H indol 3-carboxílico en bruto resultante se trituró con hexanos y se recogió por filtración. Este material se suspendió en KOH acuoso (3.36 g 60 mmol en 150 ml) y la suspensión resultante se calentó a reflujo durante 3.5 horas. La mezcla se vertió a continuación sobre 200 g de hielo y se lavó con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl 6 N hasta pH 2 dando como resultado un precipitado blanco que se recogió por filtración se lavó con agua y se secó al aire para dar 7.25 g (86%) del compuesto del título que se utilizó a continuación sin ninguna purificación adicional. ¹H RMN (DMSO d₆) δ 11.84 (1H s ancho) 7.88 (1H s) 7.04 (1H d J=8.7 Hz) 7.02 (1H d J=2.2 Hz) 6.82 (1H dd J=2.2, 8.7 Hz) 3.81 (3H s) 3.79 (3H s). Análisis Calculado para C₁₁H₁₁NO₃ · 0.2 H₂O C 63.27 H 5.50 N 6.71 Encontrado C 63.36 H 5.35 N 6.63.

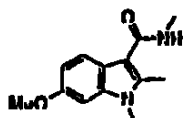
517

Ejemplo 16(c) ácido 1,2-dimetil-6-metoxi-1H-indol-3-carboxílico



La preparación del compuesto del título se adaptó del trabajo previamente publicado por Buttery et al (J Chem Soc Perkin Trans 1993 1425-1431) Una disolución de ácido 6-metoxi-1-metil-1H-indol-3-carboxílico 16 b (5.2 g 25.4 mmol) en THF anhidro (100 ml) se añadió gota a gota durante 30 minutos a una disolución agitada de LDA (preparada de N-BuLi (69 mmol) y diisopropilamina (60 mmol)) en THF anhidro (50 ml) a -78°C . La mezcla resultante se dejó calentar hasta -10°C durante 30 minutos, a continuación se enfrió hasta -78°C previamente a la adición de yodometano (8 ml 128.5 mmol) via una jeringa. La mezcla ámbar resultante se dejó calentar hasta 15°C durante 3 horas, a continuación se lavó con NaOH 1 N (100 ml). Durante la separación se formó un precipitado que se recogió por filtración. El filtrado se separó en capas. La capa orgánica se lavó de nuevo con NaOH 1 N (50 ml). Los sólidos se suspendieron en agua y la suspensión resultante se acidificó hasta pH 3 usando HCl 0.5 N. La suspensión espesa resultante se sonicó y agitó durante 15 minutos a continuación se recogieron los sólidos por filtración y se lavaron con agua. Las capas de NaOH combinadas anteriores se acidificaron hasta pH 4 usando HCl 6 N para dar otro lote de sólidos que se recogió por filtración y se lavó con agua. El primer lote de sólidos se suspendió en CHCl_3 /MeOH (3/1) caliente y el material insoluble se recogió por filtración. Se encontró que este material aislado era el producto deseado. El filtrado se concentró a sequedad a presión reducida y el residuo se trituró dos veces con CHCl_3 caliente para dar una segunda cosecha de producto. Los sólidos obtenidos de la acidificación de la capa acuosa básica se trituraron tres veces con CHCl_3 caliente para dar una tercera cosecha de producto. Las tres cosechas se combinaron se trituraron con MTBE y se filtraron para dar 3.13 g (56%) de un sólido blanco. Este material era de pureza apropiada para ser utilizado a continuación sin purificación adicional. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11.83 (1H, s ancho) 7.81 (1H, d $J=8.6$ Hz) 7.03 (1H, d $J=2.3$ Hz) 6.76 (1H, dd $J=2.3, 8.6$ Hz) 3.79 (3H, s) 3.67 (3H, s) 2.67 (3H, s).
Análisis Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3 \cdot 0.2 \text{H}_2\text{O}$ C, 64.68, H 6.06, N 6.29. Encontrado C, 64.89, H 5.91, N 6.29.

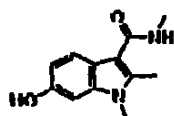
Ejemplo 16(d) metilamida del ácido 6-metoxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico



A una disolución agitada del carboxilato 16 c (700 mg 3.2 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (15 ml) a 0°C se añadió una gota de DMF seguida de cloruro de oxalilo (0.55 ml 6.4 mmol) vía una jeringa. Después de agitar a 0°C durante 15 minutos se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 55 minutos. La mezcla se diluyó con benceno y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (10 ml) y se añadió vía una jeringa a una disolución 2 M de metilamina en THF (30 ml). Después de observar una ligera exoterma al comienzo de la adición, la mezcla se enfrió hasta 0°C durante el resto de la adición. La reacción se agitó durante unas 16 horas adicionales calentando gradualmente hasta temperatura ambiente a continuación se repartió entre CH_2Cl_2 (100 ml) y NaOH 1 N (100 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con NaOH 1 N (50 ml) salmuera (50 ml) a continuación se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. El residuo en bruto se inturó con MTBE y se filtró para dar 590 mg (79%) de un sólido blanco. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.60 (1H d, $J=8.6$ Hz), 7.39-7.35 (1H m), 7.00 (1H d, $J=2.3$ Hz), 6.72 (1H, dd, $J=2.3$ 8.6 Hz), 3.79 (3H s), 3.83 (3H s), 2.76 (3H d $J=4.6$ Hz), 2.53 (3H s).

Análisis Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ C 67.22 H 6.54, N 12.06 Encontrado C, 67.00 H 6.95 N 11.99

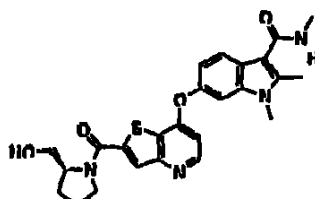
Ejemplo 16(e) metilamida del ácido 6-hidroxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico



El ejemplo 16(e) se preparó a partir de metilamida del ácido 6-metoxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico 16 d (560 mg 2.4 mmol) por tratamiento con BBR_3 de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 d para obtener 380 mg (73%) de sólido blanco. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.05 (1H, s), 7.50 (1H d $J=8.59$ Hz), 7.35-7.28 (1H m), 6.73 (1H d $J=1.77$ Hz), 6.60 (1H dd, $J=8.5$ 2.27 Hz), 3.54 (3H, s), 2.75 (3H d $J=4.55$ Hz), 2.53 (3H, s). Análisis Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.3 \text{ H}_2\text{O}$ C 64.44 H 6.58 N 12.53 Encontrado C 64.55 H 6.49 N 12.35

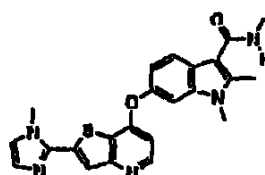
70
519

Ejemplo 16 metilamida del ácido 6-{2-[2-hidroximetil-pirrolidina-1-carbonil]-fieno[3,2-b]piridin-7-ilo}-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico



5 Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-2-[(S)-2-[(t-butil-dimetilsililo)metil]-pirrolidina-1-carbonil]-fieno[3,2-b]piridina 3 b (76 mg 0.3 mmol) con metilamida del ácido 6-hidroxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico 16 a (100 mg 0.46 mmol) y Cs_2CO_3 (488 mg, 1.5 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar 53 mg (43%) de un sólido blancuzco ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 8.54 (1H, d, $J=5.46$ Hz), 7.99 (1H, s), 7.83 (1H, d, $J=8.67$ Hz), 7.61-7.55 (1H, m), 7.54 (1H, d, $J=2.07$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J=8.48, 2.07$ Hz), 6.64 (1H, d, $J=5.27$ Hz), 5.10-4.80 (1H, 2m), 4.41-4.16 (1H, 2m), 3.91-3.77 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.64-3.47 (2H, m), 2.80 (3H, d, $J=4.52$ Hz), 2.60 (3H, s), 2.04-1.81 (4H, m). Análisis Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0.4 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0.2 \text{ EtOAc}$ C 61.56 H 5.69

15 **Ejemplo 17 metilamida del ácido 1,2-dimetil-6-{2-[1-metil-1H-imidazol-2-il]-fieno[3,2-b]piridin-7-ilo}-1H-indol-3-carboxílico**



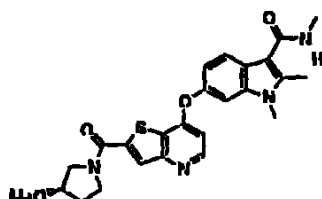
20 Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fieno[3,2-b]piridina 1 e (76 mg, 0.3 mmol) con metilamida del ácido 6-hidroxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico 16 a (100 mg 0.46 mmol) y Cs_2CO_3 (488 mg 1.5 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar 51 mg (39%) de producto en forma de sólido blancuzco ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 8.48 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 7.88 (1H, s), 7.83 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.61-7.55 (1H, m), 7.53 (1H, t, $J=2.3$ Hz), 7.41 (1H, d, $J=10.1$ Hz), 7.0-6.99 (2H, m), 6.59 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 3.98 (3H, s), 3.67 (3H, s), 2.80 (3H, d, $J=4.6$ Hz), 2.60 (3H, s). Análisis Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} \cdot 0.3 \text{ H}_2\text{O}$

522
71
520

0,1 EIOAc C, 63,05 H 5,07 N, 15,71, S 7,19 Encontrado C, 63,06, H 5,06, N 15,56 S, 6,96

Ejemplo 18 metilamida del ácido 1,2-dimetil-6-(2-[3-metoxipirrolidina-1-carbonil]tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-1H-indol-3-carboxílico

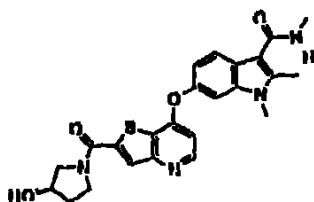
5



Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-2-[(R)-3-metoxipirrolidina-1-carbonil]tieno[3,2-b]piridina 4b (157 mg 0,5 mmol) con metilamida del ácido 6-hidroxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico 16e (150 mg 0,7 mmol) y Cs₂CO₃ (673 mg, 2,1 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar 51 mg (39%) de una espuma crujiente ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,54 (1H dd, I=5,5, 1,13 Hz), 8,05 (1H, s), 7,84 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,61-7,55 (1H m) 7,54 (1H d J=2,1 Hz), 7,03 (1H dd, J=2,01 8,6 Hz) 6,64 (1H, d, I=5,5 Hz), 4,12-3,51 (5H, m), 3,67 (3H, s) 1,27 3,24 (3H 2s), 2,80 (3H d J=4,5 Hz) 2,60 (3H, s) 2,35-1,95 (2H m) Análisis
Calculado para C₂₅H₂₈N₄O₄S 0,9 H₂O 0,2 EIOAc C 60,47, H, 5,78, N, 10,93 S 6,26
Encontrado C 60,46, H, 5,56 N 10,81, S, 6,34

15

Ejemplo 19 metilamida del ácido 1,2-dimetil-6-(2-[3-hidroxipirrolidina-1-carbonil]tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-1H-indol-3-carboxílico



Este material se preparó a partir de metilamida del ácido 1,2-dimetil-6-(2-[3-metoxipirrolidina-1-carbonil]tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-1H-indol-3-carboxílico 18 (128 mg, 0,27 mmol) por tratamiento con BBr₃ de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 d para dar 70 mg (56%) de un sólido blanco ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,54 (1H dd J=5,3, 1,1 Hz) 8,05 7,99 (1H 2s) 7,83 (1H d J=8,6 Hz) 7,61-7,55 (1H m) 7,54 (1H d, J=2,2 Hz) 7,03 (1H, dd I=2,2, 8,6 Hz) 6,64 (1H dd

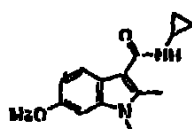
20

24

2277
521

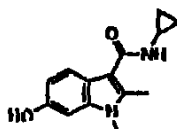
J=5,3, 1,1 Hz) 5 10-5 05 (1H, m), 4,41-4 31 (1H m), 4,00-3 90 (1H m) 3 67 (3H s), 3 66-3 42 (3H m), 2,80 (3H d, J=4,5 Hz), 2,60 (3H s), 2,06-1,92 (2H m) Análisis
Calculado para $C_{24}H_{24}N_4O_5S \cdot 0,9 H_2O$ C 59,96, H 5 41 N 11 65, S 6 67
Encontrado C, 59,87, H 5,19 N, 11,51, S, 6 48

- 5 Ejemplo 20(a) ciclopropilamida del ácido 6-metoxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico



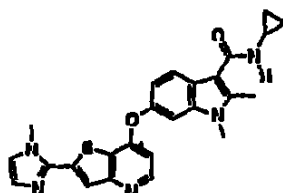
Este material se preparó a partir de ácido 1,2-dimetil-6-metoxi-1H-indol-3-carboxílico 16 c (500 mg, 2 3 mmol) cloruro de oxalilo (0,4 ml, 4,6 mmol) y
10 ciclopropilamina (1,6 ml 23 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 16 d para dar 480 mg (82%) de un sólido blanco ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7 57 (1H, d, J=3,8 Hz), 7,50 (1H d J=8,8 Hz), 6,99 (1H, d, J=2 3 Hz) 6 71 (1H, dd, J=2 3 8 8 Hz) 3,78 (3H s), 3,63 (3H s), 2 83-2,80 (1H m), 2 51 (3H s), 0,68-0,62 (2H m) 0,57-0 53 (2H m)

- 15 Ejemplo 20(b) ciclopropilamida del ácido 6-hidroxil-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico



Este material se preparó a partir de ciclopropilamida del ácido 6-metoxi-1 2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico 20 a (655 mg, 2 5 mmol) por tratamiento con BBr_3 de una
20 manera como se describe previamente para el ejemplo 1 d para dar 130 mg (21%) de un sólido blanco ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9 06 (1H s) 7,51 (1H d J=4 0 Hz) 7 41 (1H, d, J=8,5 Hz) 6 73 (1H d J=1 8 Hz) 6 60 (1H, dd J=1 8, 8,5 Hz) 3 56 (3H s) 2 82 (1H m), 2 50 (3H, s) 0,62 (2H m) 0 52 (2H m)

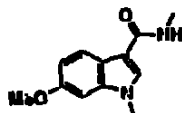
Ejemplo 20 ciclopropilamida del ácido 1,2-dimetil-6-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-tieno[3,2-b]piridin-7-ilo]-1H-indol-3-carboxílico



Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)tieno[3,2-b]piridina 1 e (79 mg, 0,3 mmol) con ciclopropilamida del ácido 1,2-dimetil-6-hidroxi-1H-indol-3-carboxílico 20 h (93 mg, 0,4 mmol) y Cs₂CO₃ (517 mg, 1,6 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar 84 mg (58%) de un sólido blanco ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,47 (1H, d, J=4,9 Hz), 7,87 (1H, s), 7,78 (1H, d, J=3,7 Hz), 7,72 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,52 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,02 (1H, s), 7,01 (1H, d, J=8,9 Hz), 6,58 (1H, d, J=5,3 Hz), 3,98 (3H, s), 3,67 (3H, s), 2,85 (1H, m), 2,57 (3H, s), 0,68 (2H, m), 0,58 (2H, m)

Análisis Calculado para C₂₅H₂₃N₅O₂S 0,5 MeOH C 64,67 H 5,32, N 14,79, S, 6,77
Encontrado C 64,57, H 5,24, N, 14,72, S 6,81

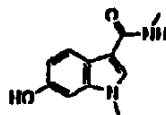
Ejemplo 21(a) metilamida del ácido 6-metoxi-1-metil-1H-indol-3-carboxílico



Este material se preparó a partir del ácido 6-metoxi-1-metil-indol-3-carboxílico 16 h (515 mg, 2,5 mmol), cloruro de oxalilo (0,9 ml 12,6 mmol) y metilamina (7,5 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 16 d para dar 457 mg de un sólido marrón pálido (83%) ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,83 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,51 (1H, s), 6,81 (1H, d, J=2,3 Hz), 6,72 (1H, dd, J=2,3, 8,7 Hz), 3,75 (3H, s), 3,67 (3H, s), 2,80 (3H, s) ESIMS (MH⁺) 219,05

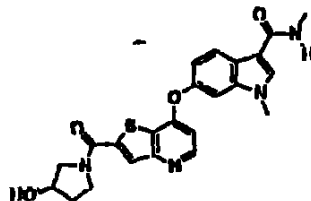
525 79
53

Ejemplo 21(h) metilamida del ácido 6-hidroxi-1-metil-1H-indol-3-carboxílico



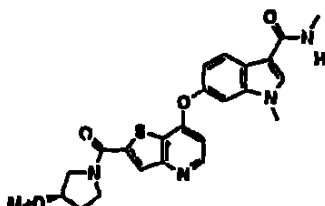
Este material se preparó a partir de metilamida del ácido 6-metoxi-1-metil-1H-indol-3-carboxílico 21 a (453 mg 2.1 mmol) por tratamiento con BBr₃ de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 d para dar 219 mg (51%) de un sólido naranja pálido ¹H RMN (CD₃OD) δ 7.75 (1H, d, J=8.5 Hz) 7.47 (1H s), 6.61-6.66 (2H m) 3.62 (3H, s), 3.24 (1H s) 2.79 (3H, s) ESIMS (MH⁺) 205.10

Ejemplo 21 metilamida del ácido 6-{2-[3-(R)-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil]fieno[3,2-b]piridina-7-iloxi}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico



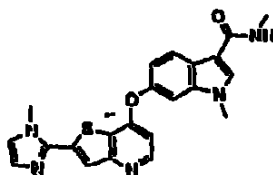
Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-2-[(R)-3-hidroxipirrolidina-1-carbonil]fieno[3,2-b]piridina 4 a (152 mg, 0.5 mmol) con metilamida del ácido 6-hidroxi-1-metil-1H-indol-3-carboxílico 21 b (110 mg 0.5 mmol) y Cs₂CO₃ (176 mg 0.5 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar 65 mg (27%) de un sólido blanco ¹H RMN (CD₃OD) δ 8.39 (1H, d J=5.5 Hz), 8.12 (1H d J=8.7 Hz), 7.77 (1H d J=17.33 Hz), 7.72 (1H s) 7.32 (2H, m), 6.99 (1H, dd, J₁=6.59 Hz J₂=2.08 Hz), 6.60 (1H d J=5.5 Hz), 4.43 (1H, m) 3.95 (1H m), 3.73 (3H s) 3.59-3.69 (3H m), 2.83 (3H s) 2.01 (2H m), ESIMS (MH⁺) 451.10 Análisis Calculado para C₂₃H₂₂N₄O₄S 0.6 CH₃OH 0.2 CH₂Cl₂ C, 57.91, H, 5.02 N 11.35 Encontrado C, 57.68 H, 5.06, N, 11.43

Ejemplo 22 metilamida del ácido 6-(2-(3-metoxipirrolidina-1-carbonyl)-1-eno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico



Este material se preparó por la reacción de 7-cloro 2-[(R)-3-metoxipirrolidina-1-carbonil]fieno[3,2-b]pindina 4 h con metilamida del ácido 6'-hidroxil-1-metil-1H-indol-3-carboxílico 21 h y Cs₂CO₃ de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,53 (1H d J=5,5 Hz) 8,25 (1H d J=8,7 Hz), 7,96 (1H d, J=6,2 Hz) 7,86 (1H s), 7,46 (1H, d J=1,9 Hz), 7,12 (1H d J=8,5 Hz), 6,74 (1H d, J=5,5 Hz) 4,19-4,11 (1H m), 4,05-3,95 (2H m) 3,38 (3H, s) 3,85-3,72 (2H m), 3,40 (3H d, J=13,0 Hz) 2,96 (3H s) 2,30-2,09 (2H, m) LCMS (ESI+) [M+H]⁺/z Calculado 465 encontrado 465 Análisis Calculado para C₂₄H₂₄N₄O₄S 0,4 CH₂Cl₂ C N, H

Ejemplo 23 metilamida del ácido 1-metil-6-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-tleno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-1H indol-3-carboxílico

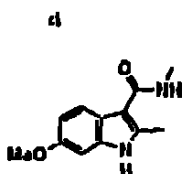


Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-2-(1-metil-1H-imidazol-2-
 il)tiemo[3,2-b]piridina 1 e con metilamida del ácido 6-hidroxi-1-metil-1H-indol-3-
 carboxílico 21 b y Cs₂CO₃ de una manera como se describe previamente para el
 ejemplo 1 ¹H RMN (300 MHz CDCl₃) δ 8.43 (1H d J=5.5 Hz) 8.05 (1H, d J=8.7 Hz)
 7.67 (1H, s) 7.61 (1H s), 7.17 (1H d, J=2.1 Hz) 7.13 (1H s) 7.08 (1H dd J=2.1 8.7
 Hz) 7.02 (1H s), 6.54 (1H d, J=5.5 Hz) 3.95 (3H, s) 3.75 (3H, s) 3.01 (3H s) LCMS
 (ESI+) [M+H]⁺/z Calculado 418 encontrado 418 Análisis (C₂₂H₁₈N₅O₂S 0.25 EtOAc) C
 H N

Ejemplo 24(a) metilamida del ácido 6-metoxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico

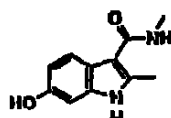
525 76

74



A una disolución agitada de 6-metoxi-2-metil-1H-indol (500 mg 3.1 mmol) (preparada según JACS 1988 110 2242) en 8 ml de THF anhidro mantenida a temperatura ambiente se añadió bromuro de metilmagnesio (1.13 ml disolución 3.0 M en éter dietílico 3.41 mmol). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se introdujo una disolución de cloruro de cinc 0.5 M en THF (7.44 ml 3.72 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente antes de la adición de isocianato de metilo (424 mg 7.44 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se enfrió rápidamente con agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna eluyendo con MeOH al 2-5% en CH₂Cl₂ para dar 200 mg de producto (rendimiento del 30%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7.55 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.78 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.70 (1H, dd, J=2.2, 8.6 Hz), 3.73 (3H, s), 2.90 (3H, s), 2.52 (3H, s). LCMS (ESI+) [M+H]⁺/z Calculado 219, encontrado 219.

Ejemplo 24(h) metilamida del ácido 6-hidroxil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico

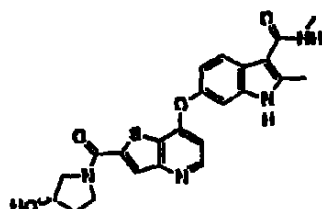


Este material se preparó a partir de metilamida del ácido 6-metoxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico 24a por tratamiento con BBr₃ de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7.52 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.72 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.65 (1H, dd, J=2.3, 8.7 Hz), 2.93 (3H, s), 2.55 (3H, s). LCMS (ESI+) [M+H]⁺/z Calculado 205, encontrado 205.

25

526 77

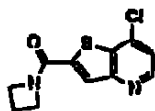
Ejemplo 24 metilamida del ácido 6-{2-[(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-2-metil-1H-indol-3-carboxílico



Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-2-[(R)-3-hidroxipirrolidina-1-carbonyl]tieno[3,2-b]piridina 4 a con metilamida del ácido 6-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico y Cs_2CO_3 de una manera como se describe previamente para el Ejemplo 1

^1H RMN (300 MHz CD_3OD) δ 8.48 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 7.91 (1H, d, $J=17.3$ Hz), 7.86 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.21 (1H, s), 7.00 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 6.69 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 4.50 (1H, m), 4.05-3.70 (4H, m), 2.97 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.40-1.90 (2H, m) LCMS (ESI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado 451, encontrado 451

Ejemplo 25(a) 2-{azetidina-1-il-carbonil}-7-clorotieno[3,2-b]piridina

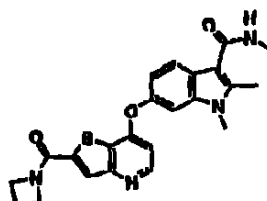


Este material se preparó a partir de 7-clorotieno[3,2-b]piridina-2-carboxilato de litio (100 mg, 0.47 mmol) por tratamiento con cloruro de litio seguido de copulación con azetidina de una manera como se describe para el ejemplo 9 d para dar 98 mg (83%) de un sólido amarillo oscuro ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.72 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.96 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 4.62 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 4.12 (2H, t, $J=7.7$ Hz), 2.34 (2H, t, $J=7.4-7.7$ Hz)

Análisis Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_2\text{OSCl}$ C, 52.28, H, 3.59, Cl, 14.03, N, 11.09, S, 12.69

Encontrado C, 52.39, H, 3.63, Cl, 14.20, N, 10.99, S, 12.74

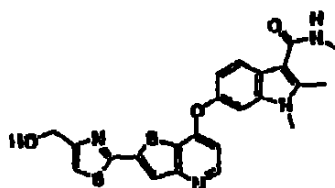
Ejemplo 25 metilamida del ácido 6-[2-(azetidina-1-carbonil)-fieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-1,2-dimetil-3H-indol-3-carboxílico



Este material se preparó por la reacción de 2-(azetidina-1-il-carbonil)-7-clorofieno[3,2-b]piridina 25 a con metilamida del ácido 6-hidroxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico 16 e y Cs_2CO_3 de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 ^1H RMN (300 MHz CD_3OD) δ 8.41 (1H d $J=5.5$ Hz) 7.80 (1H d, $J=3.20$ Hz), 7.74 (1H, d, $J=11.68$ Hz) 7.30 (1H s), 6.94 (1H, d, $J=8.66$ Hz), 6.62 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 4.64-4.59 (2H m), 4.20-4.15 (2H, m), 3.63 (3H s), 2.85 (3H, s) 2.57 (3H s), 2.44-2.36 (2H, m) LCMS (ESI+) $[\text{M}+\text{H}]^+/z$ Calculado 435 encontrado 435

Análisis ($\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ 0.35 CH_2Cl_2) C, H, N

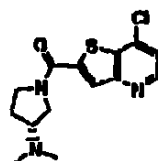
Ejemplo 26 metilamida del ácido 1,2-dimetil-6-(2-[4-(hidroximetil)liazol-2-il]fieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-1H-indol-3-carboxílico



Este material se preparó por la reacción de [2-(7-cloro-fieno[3,2-b]piridin-2-il)-liazol-4-il]-metanol con metilamida del ácido 6-hidroxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico 16 e y Cs_2CO_3 de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.52 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 8.14 (1H, s), 7.83 (1H, d $J=8.6$ Hz), 7.63 (1H, s), 7.58 (1H d $J=4.7$ Hz) 7.54 (1H, d $J=2.0$ Hz) 7.04 (1H, dd, $J=2.0$, 0.6 Hz), 6.64 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 4.60 (2H, s), 3.67 (3H, s), 2.80 (3H, d, $J=4.3$ Hz), 2.61 (3H, s) LCMS (ESI+) $[\text{M}+\text{H}]^+/z$ Calculado 465, encontrado 465 Análisis ($\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ 0.6 CH_3OH) C, H, N

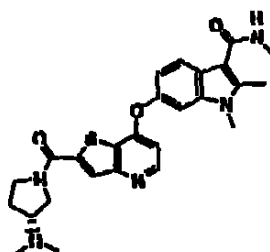
550
528 79

Ejemplo 27(a) (3R)-1-[(7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)carbonil]-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina



Este material se preparó a partir de 7-clorotieno[3,2-b]piridina-2-carboxilato de
5 lio (0,214 g, 1,0 mmol) por tratamiento con cloruro de tionilo seguido de reacción del
cloruro de acilo resultante con (3R)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (0,114 g, 1,0 mmol) y
Et₃N (0,139 ml, 1,0 mmol), de una manera como se describe previamente para el
ejemplo 9 d para dar un sólido marrón (0,134 g, 43%) ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ
7,24 (1H, d, J=5,1 Hz), 6,57 (1H, d, J=8,48 Hz), 6,15 (1H, d, J=5,1 Hz), 2,70 (1H, m),
10 2,51 (2H, m), 2,24 (1H, m), 2,04 (1H, m), 1,49 (1H, m), 0,93 (3H, s), 0,90 (3H, s), 0,52
(1H, m), ESIMS (MH⁺) 310,10

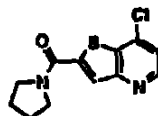
Ejemplo 27 6-{[2-(((3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)carbonil)tieno[3,2-b]piridin-
7-il)oxil]-N,1,2-trimetil-1H-indol-3-carboxamida



15 Este material se preparó por la reacción de (3R)-1-[(7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-
il)carbonil]-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina 27 a (0,136 g, 0,44 mmol) con 6-hidroxi-N,1,2-
trimetil-1H-indol-3-carboxamida 16 e (0,064 g, 0,294 mmol) y Cs₂CO₃ (0,096 g, 0,29
mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar una
espuma de color marrón (0,059 g, 17%) ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,40 (1H, d,
20 J=5,46 Hz), 7,84 (1H, d, J=6,59 Hz), 7,76 (1H, d, J=8,67 Hz), 7,29 (1H, d, J=2,07 Hz),
6,95 (1H, dd, J=8,57, 2,17 Hz), 6,62 (1H, d, J=5,65 Hz), 4,06 (1H, m), 3,87 (2H, m),
3,63 (3H, s), 3,03 (2H, m), 2,88 (3H, s), 2,57 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,23
(1H, m), 1,95 (1H, m), HRMS (MH⁺) Calculado 492,2085, Encontrado 492,2069

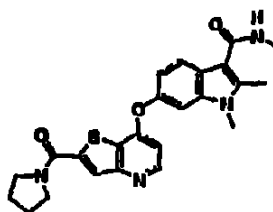
529 ~~89~~

Ejemplo 28 (a) (7-cloro-tieno[3,2-b]piridin-2-il)-pirrolidin-1-il-metanona



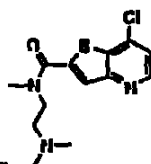
Este material se preparó a partir de la copilación de ácido 7-clorotieno[3,2-b]piridina-2-carboxílico y pirrolidina de una manera como se describe previamente para el ejemplo 9 d ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8.60 (1H d, J=5.1 Hz), 7.84 (1H, s), 7.32 (1H d, J=5.1 Hz), 3.82 (2H t, J=6.4 Hz), 3.70 (2H t, J=6.6 Hz), 2.02 (4H m) LCMS (ESI+) [M+H]⁺/z Calculado 267 encontrado 267

Ejemplo 28 metilamida del ácido 1,2-dimetil-6-[2-(pirrolidina-1-carbonil)-tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-1H-indol-3-carboxílico



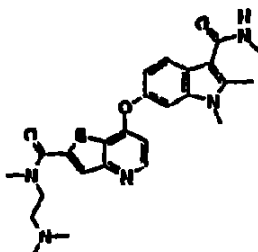
Este material se preparó por la reacción de (7-cloro-tieno[3,2-b]piridin-2-il)-pirrolidin-1-il-metanona 28 a con metilamida del ácido 6-hidroxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico 10 e y Cs₂CO₃ de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 ¹H RMN (300 MHz CD₃OD) δ 8.47 (1H d, J=5.3 Hz), 7.82 (1H s), 7.74 (1H d, J=8.4 Hz), 7.14 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.02 (1H dd, J=1.7, 8.4 Hz), 6.55 (1H d, J=5.3 Hz), 5.91 (1H s ancho), 3.84 (2H m), 3.70 (2H m), 3.65 (3H s), 3.05 (3H, d, J=4.5 Hz), 2.72 (3H, s), 2.02 (4H m) LCMS (ESI+) [M+H]⁺/z Calculado 449 encontrado 449 Análisis (C₂₄H₂₄N₄O₃S 0.5 CH₃OH) C, H, N

Ejemplo 29(a) 7-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metiltieno[3,2-b]piridina-2-carboxamida



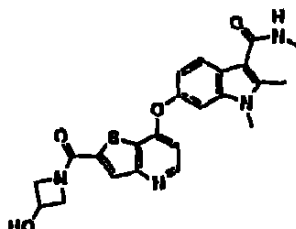
Este material se preparó a partir de 7 clorotieno[3,2-b]piridina-2-carboxilato de litio (0,957 g, 4,48 mmol) por tratamiento con cloruro de tionilo seguido de reacción del cloruro de acilo resultante con N,N,N-trimetiletano-1,2-diamina (0,640 ml, 4,93 mmol) y Et₃N (0,624 ml, 4,48 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 9 d para dar un sólido marrón (0,167 g, 13%) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,60 (1H, d, J=5,1 Hz), 7,74 (1H, s), 7,32 (1H, d, J=5,1 Hz), 3,66 (2H, t, J=6,4 Hz), 3,26 (3H, s), 2,57 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,25 (6H, s), ESIMS (MH⁺) 298,05

Ejemplo 29 N-[2-(dimetilamino)etil]-7-[(1,2-dimetil-3-[(metilamino)carbonil]-1H-indol-6-yl)oxi]-N-metiltieno[3,2-b]piridina-2-carboxamida



Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metiltieno[3,2-b]piridina-2-carboxamida 29 a (0,167 g, 0,56 mmol) con 6-hidroxi-N,1,2-trimetil-1H-indol-3-carboxamida 16 e (0,123 g, 0,56 mmol) y Cs₂CO₃ (0,182 g, 0,56 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar un sólido amarillo (0,040 g, 13%) ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,71 (1H, d, J=6,8 Hz), 8,06 (1H, s), 7,83 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,46 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,09 (1H, d, J=6,8 Hz), 7,05 (1H, dd, J=2,0, 8,6 Hz), 3,90 (2H, t, J=5,8 Hz), 3,64 (3H, s), 3,42 (2H, t, J=5,8 Hz), 3,23 (6H, s), 2,93 (3H, s), 2,88 (3H, s), 2,58 (3H, s) HRMS (MH⁺) Calculado 480,2090 Encontrado 480,2069

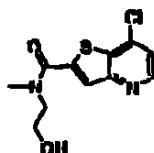
Ejemplo 30 metilamida del ácido 6-[2-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)teno[3,2-b]piridin-7-ilo]1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico



5 Este material se preparó por la reacción de (7-cloro-teno[3,2-b]piridin-2-il)-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-metanona **9 d** con metilamida del ácido 6-hidroxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico **18 e** y Cs_2CO_3 de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8.41 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 7.78-7.74 (2H, m), 7.29 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J=2.1$, 8.6 Hz), 6.62 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 4.76-4.73 (2H, m), 4.63 (1H, s ancho), 4.35-4.32 (2H, m), 3.97-3.94 (1H, m), 3.62 (3H, s), 2.89 (3H, s), 2.57 (3H, s). LCMS (ESI+) $(\text{M}+\text{H})^+/\text{z}$ Calculado 451, encontrado 451.

Análisis ($\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ 1,1 CH_2Cl_2) C H N

Ejemplo 31(a) 7-cloro-N-(2-hidroxi-1H-imidazol-5-yl)-N-metilteno[3,2-b]piridina-2-carboxamida



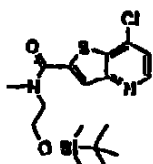
15

Este material se preparó a partir de 7-cloroteno[3,2-b]piridina-2-carboxilato de litio (1,0 g, 4.68 mmol) por tratamiento con cloruro de bencilo seguido de la reacción del cloruro de acilo resultante con 2-(metilamino)etanol (0.414 ml, 5.15 mmol) y Et_3N (0.718 ml, 5.15 mmol), de una manera como se describe previamente para el ejemplo **9 d** para dar un sólido marrón pálido (0.624 g, 49% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 7.80 (1H, s), 7.33 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 3.92 (2H, m), 3.76 (2H, t, $J=5.1$ Hz), 3.37 (3H, s), 3.19 (1H, s). ESIMS (MH^+) 259,10.

20

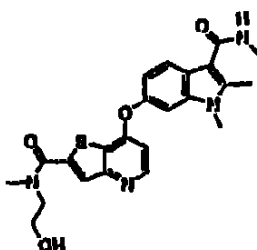
534 89
532

Ejemplo 31(b) N-(2-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)etil)-7-cloro-N-metiltieno[3,2-b]piridina-2-carboxamida



Este material se preparó a partir de 7-cloro-N-(hidroxi)etil-N-metiltieno[3,2-b]piridina-2-carboxamida 31 a (1,27 g, 4,68 mmol), cloruro de t-butildimetilsililo (0,705 g, 4,68 mmol) y Et_3N (0,718 ml, 4,68 mmol) de una manera como se describe previamente para 3 b para dar un aceite naranja (1,40 g, 78%) ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,61 (1H d, $J=5,1$ Hz) 7,74 (1H, s) 7,32 (1H d $J=5,1$ Hz) 3,89 (2H, m) 3,71 (2H, m), 3,37 (3H s), 0,89 (9H, m), 0,07 (6H, m), ESIMS (MH^+) 385 10

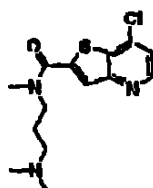
Ejemplo 31 N-((1,2-dimetil-3-((metilamino)carbonil)-1H-inden-6-il)oxi)-N-(2-hidroxi)etil)-N-metiltieno[3,2-b]piridina-2-carboxamida



Este material se preparó por la reacción de N-(2-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)etil)-7-cloro-N-metiltieno[3,2-b]piridina-2-carboxamida 31 b (0,133 g, 0,35 mmol) con 6-hidroxi-N,1,2-trimetil-1H-indol-3-carboxamida 16 e (0,76 g, 0,35 mmol) y Cs_2CO_3 (0,114 g, 0,35 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar una mezcla de N-(2-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)etil)-7-((1,2-dimetil-3-((metilamino)carbonil)-1H-indol-6-il)oxi)-N-metiltieno[3,2-b]piridina-2-carboxamida y 7-((1,2-dimetil-3-((metilamino)carbonil)-1H-inden-6-il)oxi)-N-(2-hidroxi)etil)-N-metiltieno[3,2-b]piridina-2-carboxamida, que se disolvió en THF (10 ml) y se trató con TBAF (0,7 ml) durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con H_2O y se repartió entre CH_2Cl_2 (50 x 2 ml) y H_2O (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash

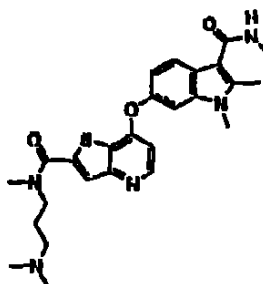
en columna eluyendo con CH₃OH al 5-8% en CH₂Cl₂ para dar un sólido blancuzco (0.064 g, 41% de rendimiento) ¹H RMN (400 MHz CD₃OD) δ 8.38 (1H d, J=5.4 Hz) 7.76 (2H, m) 7.29 (1H s), 6.95 (1H dd J=2.1 8.7 Hz) 6.61 (1H d J=5.4 Hz) 3.72 (2H m), 3.62 (3H s) 3.22 (3H s) 3.12 (2H m) 2.88 (3H, s), 2.57 (3H s), HRMS (MH⁺) Calculado 453.1606 Encontrado 453.1597

Ejemplo 32(a) 7-cloro-N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metilileno[3,2-b]piridina-2-carboxamida



Este material se preparó a partir de ácido 7-clorileno[3,2-b]piridina-2-carboxílico (1.0 g 4.68 mmol), SOCl₂ (10 ml), N,N,N-trimetilpropano-1,3-diamina (0.868 ml, 4.68 mmol) y Et₃N (1.96 ml 14.04 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 9 d para dar una espuma blanca (1.07 g, 77%) ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8.56 (1H, d, J=5.2 Hz) 7.76 (1H s), 7.46 (1H, d, J=5.2 Hz), 3.51 (2H, m), 3.20 (3H s), 2.33 (2H m), 2.18 (6H s), 1.79 (2H, m), ESIMS (MH⁺) 312.05

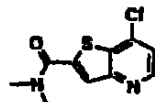
Ejemplo 32 N-[3-(dimetilamino)propil]-7-[(1,2-dimetil-3-[(metilamino)carbonil]-1H-indol-6-ilo)oxi]-N-metilileno[3,2-b]piridina-2-carboxamida



Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metilileno[3,2-b]piridina-2-carboxamida 32 a (0.095 g, 0.32 mmol) con 6-hidroxi-N,1,2-trimetil-1H-indol-3-carboxamida (0.070 g, 0.32 mmol) 16 e y Cs₂CO₃ (0.104 g, 0.32 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar un sólido blanco (0.098 g, 62%) ¹H RMN (300 MHz CD₃OD) δ 8.53 (1H d, J=5.3 Hz),

7.91 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.09 (1H, dd, J=2.1, 8.7 Hz), 6.81 (1H, d, J=5.3 Hz), 3.73 (3H, s), 3.66 (2H, m), 3.28 (2H, m), 3.01 (3H, s), 2.68 (9H, m), 2.06 (2H, m), 1.94 (3H, s), HRMS (MH⁺), Calculado 494.2223 Encontrado 494.2226

Ejemplo 33(a) 7-cloro-N,N-dimetiltieno[3,2-b]piridina-2-carboxamida

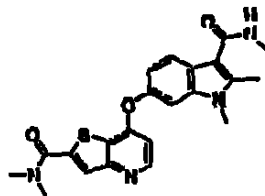


5

Este material se preparó a partir de ácido 7-clorotieno[3,2-b]piridina-2-carboxílico (0.57 g, 2.67 mmol), SOCl₂ (5 ml), N,N-dimetilamina 2.0 M en THF (1.60 ml, 3.20 mmol) y Et₃N (0.447 ml, 3.20 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 9 d para dar un sólido marrón (0.54 g, 84%) ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (1H, d, J=5.0 Hz) 7.74 (1H, s), 7.35 (1H, d, J=5.0 Hz), 3.28 (3H, s), 3.22 (3H, s), ESIMS (MH⁺) 240.95

10

Ejemplo 33 7-((1,2-dimetil-3-((metilamino)carbonyl)-1H-indol-6-ilo)oxi)-N,N-dimetiltieno[3,2-b]piridina-2-carboxamida



15

Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-N,N-dimetiltieno[3,2-b]piridina-2-carboxamida 31 a (0.077 g, 0.32 mmol) y 6-hidroxi-N 1,2-trimetil-1H-indol-3-carboxamida 16 e (0.070 g, 0.32 mmol) y Cs₂CO₃ (0.104 g, 0.32 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar un sólido amarillo pálido (0.098 g, 73%) ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8.38 (1H, d, J=5.5 Hz), 7.75 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.66 (1H, s), 7.28 (1H, d, J=2.1 Hz), 6.94 (1H, dd, J=2.1, 8.7 Hz), 6.60 (1H, d, J=5.5 Hz), 3.61 (3H, s), 3.21 (6H, m), 2.87 (3H, s), 2.56 (3H, s), ESIMS (MH⁺) 423.05

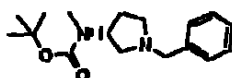
20

Análisis Calculado para C₂₂H₂₂N₄O₃S 0.6 H₂O C, 59.21, H, 5.28, N, 12.44
Encontrado C, 59.20, H, 5.28, N, 12.44

25

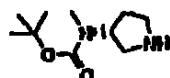
535 86

Ejemplo 34(a) (3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]pirrolidina-1-carboxilato de bencilo



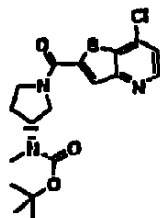
Se añadió Boc_2O (1.26 g, 5.78 mmol) y DMAP (6.4 mg, 0.053 mmol) a una
5 disolución de metil[(3R)-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (1.0 g, 5.26 mmol). La
mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se repartió
entre CH_2Cl_2 (2 x 100 ml) y H_2O (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron
sobre MgSO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en
columna eluyendo con CH_3OH al 1-2% en CH_2Cl_2 para dar un aceite amarillo pálido
10 (1.51 g, 99%) ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (5H, m), 3.56 (2H, m), 2.82 (3H, s),
2.76 (2H, m), 2.53 (2H, m), 2.33 (1H, m), 2.09 (1H, m), 1.73 (1H, m), 1.42 (9H, m),
ESIMS (MH^+) 291.20

Ejemplo 34(b) metil[(3R)-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo



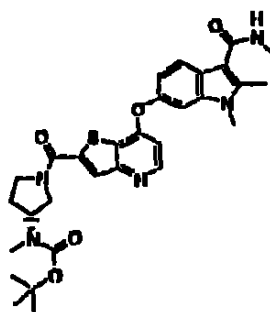
15 A una disolución agitada de (3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]pirrolidina-
1-carboxilato de bencilo 34 a (1.5 g, 5.17 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2$
sobre carbono (150 mg). La mezcla de reacción estuvo en una atmósfera de H_2
durante la noche, se filtró a través de celite y se concentró a vacío. El residuo obtenido
se usó directamente en la subsecuente reacción sin ninguna purificación adicional,
20 vide infra ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 4.47 (1H, m), 3.20 (1H, m), 2.91 (2H, m), 2.76
(1H, m), 2.69 (3H, s), 1.89 (1H, m), 1.68 (1H, m), 1.35 (9H, s)

Ejemplo 34(c) (3R)-1-[(7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)carbonil]pirrolidin-3-il(metil)carbamato de terc-butilo



Este material se preparó a partir de ácido 7-clorotieno[3,2-b]piridina-2-carboxílico (1,05 g, 4.94 mmol) SOCl₂ (10 ml), metil[(3R)-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo 34 b (0,989 g, 4.94 mmol) y Et₃N (0,680 ml 4,94 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 9 d para dar un aceite marrón (0.723 g, 0.30%) ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (1H, d, J=5.1 Hz) 7.58 (1H, s) 7.35 (1H, d, J=5.1 Hz), 4.82 (1H, m), 3.93 (3H, m), 3.63 (1H, m), 2.82 (3H, s), 2.12 (2H, m), 1.47 (9H, s), ESIMS (MH⁺) 396.05

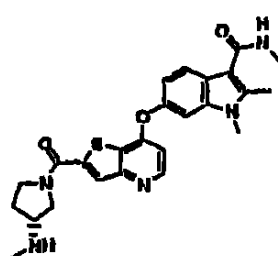
Ejemplo 34 (3R)-1-[[7-[(1,2-dimetil-3-[(metilamino)carbonil]-1H-indol-6-il)oxi]tieno[3,2-b]piridin-2-il]carbonil]pirrolidin-3-il(metil)carbamato de ter-butilo.



Este material se preparó por la reacción de (3R)-1-[(7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)carbonil]pirrolidin-3-il(metil)carbamato de terc-butilo 34 c (0,181 g, 0.46 mmol) con 6-hidroxi-N,1,2-trimetil-1H-indol-3-carboxamida 16 e (0,10 g, 0.46 mmol) y Cs₂CO₃ (0,149 g, 0.46 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar un sólido amarillo (0.105 g, 40%) ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.82 (1H, s), 7.75 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.15 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.02 (1H, dd, J=2.1, 8.7 Hz), 6.56 (1H, d, J=5.4 Hz), 5.91 (1H, d, J=4.7 Hz), 4.82 (1H, m), 4.07 (2H, m), 3.87 (1H, m), 3.68 (1H, m), 3.65 (3H, s) 3.05 (3H, d, J=4.7 Hz) 2.84 (3H, s), 2.73

(3H, s), 2.17 (2H, m), 1.45 (9H, s) HRMS (MH⁺) Calculado 578.2450 Encontrado 578.2437

Ejemplo 35 metilamida del ácido 1,2-dimetil-6-[2-(3-metilamino-pirrolidina-1-carbonil)-lino[3,2-b]piridin-7-iloxi]-1H-indol-3-carboxílico

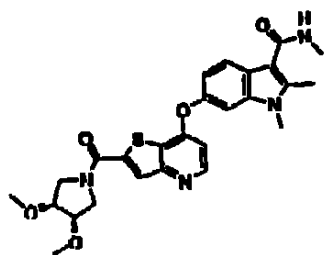


5

Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (10 ml) a una disolución de (3R)-1-[[7-[(1,2-dimetil-3-[(metilamino)carbonil]-1H-indol-6-il)oxi]lino[3,2-b]piridin-2-il]carbonil]pirrolidin-3-il(metil)carbamato de terc-butilo 34 (0,090 g, 0,16 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. a continuación se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en fase inversa eluyendo con CH₃CN al 10-60% en H₂O para dar un sólido blanco (0,020 g, 26%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (1H, d, J=5.3 Hz), 8.01 (1H, s), 7.83 (1H, d, J=0.7 Hz), 7.53-7.57 (2H, m), 7.03 (1H, dd, J=1.9, 8.7 Hz), 6.63 (1H, d, J=5.3 Hz), 3.88-3.99 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.61 (1H, m), 3.29 (3H, m), 2.80 (3H, d, J=4.50 Hz), 2.61 (3H, s), 2.30 (3H, d, J=10.55 Hz), 1.78-1.83 (1H, m). ESIMS (MH⁺) 478,10. Análisis. Calculado para C₂₅H₂₇N₅O₃S 1.2 CH₂Cl₂: C, 54.30, H, 5.11, N, 12.09. Encontrado C, 53.95, H, 5.52, N, 11.96.

15

Ejemplo 36 metilamida del ácido 6-[2-(3,4-dimetoxi-pirrolidina-1-carbonil)-lino[3,2-b]piridin-7-iloxi]-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico (36)



20

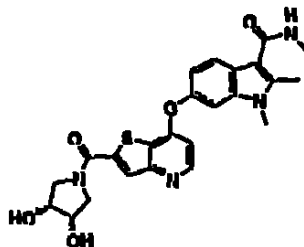
Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-2-[(3R,4S)-3,4-dimetoxipirrolidin-1-il]carbonil]lino[3,2-b]piridina 5 d (0.152 g, 0.47 mmol) con 6-

509 87
538

hidroxi-N 1 2-dimetil-1H-indol-3-carboxanilida 16 e (0 102 g, 0 47 mmol) y Cs_2CO_3 (0 153 g, 0 47 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar un sólido blancuzco (0 093 g, 39%) ^1H RMN (300 MHz CDCl_3) δ 8 42 (1H, d, $J=5,3$ Hz) 7,84 (1H s) 7 77 (1H dd $J=3,8, 8,7$ Hz), 7 31 (1H d $J=2,30$ Hz) 3 97 (1H dd $J=2,3, 8,7$ Hz) 6,63 (1H d $J=5,3$ Hz) 4 04 (4H m) 3 68 (2H m) 3 64 (3H s) 3 42 (3H s) 3 38 (3H s) 2 90 (3H s) 2 59 (3H s), ESIMS (MH^+) 409 15

Análisis Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ 0 2 CH_2Cl_2 0 5 EtOAc C, 59,46, H 5 73, N 9 84 Encontrado C 59 09 H 5 95 N 9 93

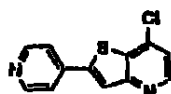
Ejemplo 37 metilamida del ácido 6-[2-(3,4-dihidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico (37)



Este material se preparó tratando metilamida del ácido 6-[(2-[(3R 4S)-3,4-dimetoxipirrolidin-1-il]carbonil)tieno[3 2-b]píridin-7-il)oxi]-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico 36 (0,065 g, 0 13 mmol) con BBr_3 1,0 M en CH_2Cl_2 (0,070 ml, 0 77 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 d para dar un sólido blanco (0,017 g, 33%) ^1H RMN (300 MHz CD_3OD) δ 8 38 (1H d $J=5,5$ Hz) 7,79 (2H, m), 7 28 (1H, d, $J=2,1$ Hz), 6,94 (1H dd, $J=2,1, 8,7$ Hz) 6,60 (1H d, $J=5,5$ Hz), 5,07-5,13 (2H, m), 4,41 (1H m), 3 95 (2H m), 3,70 (1H m) 3 61 (3H, s) 2 55 (3H m), 1,90 (3H, s), ESIMS (MH^+) 481 10

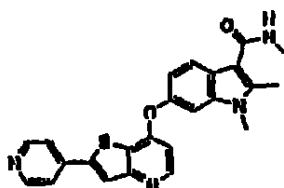
Análisis Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ 0,2 CH_2Cl_2 H_2O C, 56,36 H, 5,16 N 10,87, Encontrado C 56,36 H 5 09, N, 10 60

Ejemplo 38(a) 7-cloro-2-piridin-4-ilieno[3,2-b]piridina



Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (54 mg, 0.05 mmol) a una disolución de 4-(tributilestannil)piridina (0.432 g, 1.17 mmol) y 7-cloro-2-yodotieno[3,2-b]piridina (0.347 g, 1.17 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3 h, se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtró, se lavó con CH₂Cl₂ y se repartió entre H₂O (50 ml) y CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna eluyendo con EtOAc al 30-60% en hexano para dar un sólido de color amarillo pálido (0.103 g, 36%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.95 (1H, s), 7.66 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.31 (1H, d, J=5.1 Hz), ESIMS (MH⁺) 481.10.

Ejemplo 38 metilamida del ácido 1,2-dimetil-6-(2-piridin-4-ilieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-1H-indol-3-carboxílico

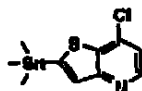


Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-2-piridin-4-ilieno[3,2-b]piridina 38 a (0.103 g, 0.42 mmol) con 6-hidroxi-N,1,2-trimetil-1H-indol-3-carboxamida 16 a (0.070 g, 0.32 mmol) y Cs₂CO₃ (0.104 g, 0.32 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar un sólido blancuzco (0.055 g, 31%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (2H, m), 8.52 (1H, m), 8.37 (1H, m), 7.87 (3H, m), 7.56 (2H, m), 7.05 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.59 (1H, m), 3.68 (3H, s), 2.80 (3H, s), 2.61 (3H, s), ESIMS (MH⁺) 429.05.

Análisis Calculado para C₂₄H₂₆N₄O₂S 0.5 CH₂Cl₂ 0.4 EtOAc C, 61.92, H, 4.82, N, 11.07, Encontrado C, 61.93, H, 4.97, N, 10.99.

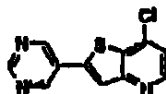
~~542~~ 92
540

Ejemplo 39(a) 7-cloro-2-(trimetilestannil)ieno[3,2-b]piridina



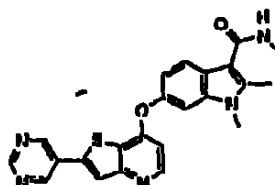
5 Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (238 mg, 0.2 mmol) a una disolución de hexametildiestannano (1.68 g, 5.1 mmol) y 7-cloro-2-yodotieno[3,2-b]piridina (1.52 g, 5.1 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró, se lavó con CH₂Cl₂ y se repartió entre H₂O (100 ml), y CH₂Cl₂ (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por
10 cromatografía flash en columna eluyendo con EtOAc al 10-15% en hexano para dar un sólido naranja (1.09 g, 63%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (1H, d, J=5.1 Hz), 6.87 (1H, s), 6.82 (1H, d, J=5.1 Hz), 0.00 (9H, m). ESIMS (MH⁺) 333.95.

Ejemplo 39(b) 7-cloro-2-pirimidin-5-ilieno[3,2-b]piridina



15 Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (17 mg) a una disolución de 5-bromopirimidina (0.057 g, 0.36 mmol) y 7-cloro-2-(trimetilestannil)ieno[3,2-b]piridina 39a (0.119 g, 0.36 mmol) en tolueno (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró, se lavó con CH₂Cl₂ y se repartió entre H₂O (20 ml) y CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Las capas
20 orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna eluyendo con MeOH 0-1% en CH₂Cl₂ para dar un sólido blanco (0.045 g, 51%). ¹H RMN (300 MHz, C₆D₆) δ 9.25 (1H, s), 9.10 (2H, s), 8.64 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.89 (1H, s), 7.34 (1H, d, J=5.1 Hz). ESIMS (MH⁺) 248.00.

Ejemplo 39 metilamida del ácido 1,2-dimetil-6-(2-pirimidin-5-il-tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-1H-indol-3-carboxílico



Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-2-pirimidin-5-il-tieno[3,2-b]piridina **39 b** (0,045 g, 0,18 mmol) con 6-hidrox-N 1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxamida **16 e** (0,040 g, 0,18 mmol) y Cs_2CO_3 (0,059 g, 0,18 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar un sólido blancuzco (0,018 g, 23%) ^1H RMN (300 MHz CD_3OD) δ 9,23 (3H m), 8,63 (1H d, $J=6,2$ Hz) 8,11 (1H, s), 7,82 (1H, d $J=8,5$ Hz), 7,43 (1H s) 7,01 (2H m) 3,63 (3H s) 2,80 (3H s), 2,55 (3H s), ESIMS (MH^+) 430,10

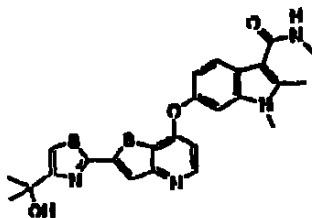
Análisis Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ 1,0 CH_2Cl_2 1,5 CH_3OH C, 54,45 H, 4,84 N, 12,45 Encontrado C, 54,12, H, 4,89 N 12,30

Ejemplo 40(a) 2-[2-(7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)-1,3-tiazol-4-il]propan-2-ol



El compuesto del título se preparó por el método descrito en el documento PC10795A ejemplo 27

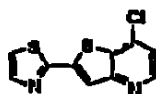
Ejemplo 40 metilamida del ácido 6-(2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiazol-2-il]-tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico



Este material se preparó por la reacción de 2-[2-(7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)-1,3-tiazol-4-il]propan-2-ol **40 a** (0.099 g, 0.32 mmol) con 6-hidroxi-N,1,2-trimetil-1H-indol-3-carboxamida **16 e** (0.071 g, 0.32 mmol) y Cs₂CO₃ (0.106 g, 0.32 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar un sólido de color amarillo (0.116 g, 73%) ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (1H, d, J=5.46 Hz), 8.12 (1H, s), 7.84 (1H, d, J=8.67 Hz), 7.58 (2H, m), 7.54 (1H, d, J=2.07 Hz), 7.04 (1H, dd, J=8.67, 2.26 Hz), 6.50 (1H, d, J=5.46 Hz), 3.68 (3H, s), 2.80 (1H, d, J=4.71 Hz), 2.61 (3H, s), 2.53 (3H, s), 1.50 (6H, s).

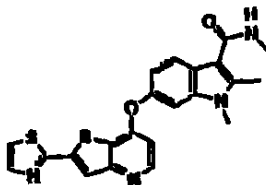
Análisis Calculado para C₂₅H₂₄N₄O₃S₂ · 0.45 CH₂Cl₂ · 1.0 CH₃OH: C 55.64, H 5.18, N 9.95. Encontrado: C 56.37, H 5.22, N 9.89.

Ejemplo 41(a) 7-cloro-2-(1,3-tiazol-2-il)tieno[3,2-b]piridina



Este material se preparó por copulación de 7-cloro-2-(trimetilestannil)tieno[3,2-b]piridina **39 a** (0.140 g, 0.42 mmol) y 2-bromo-1,3-tiazol (0.038 ml, 0.42 mmol) con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0.010 g) de una manera como se describe previamente en el ejemplo 39 b para dar un sólido amarillo (0.049 g, 46%) ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.93 (1H, s), 7.89 (1H, d, J=3.4 Hz), 7.45 (1H, d, J=3.4 Hz), 7.30 (1H, d, J=5.1 Hz).

Ejemplo 41 metilamida del ácido 1,2-dimetil-6-(2-tiazol-2-il-tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-1H-indol-3-carboxílico



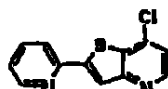
Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-2-(1,3-tiazol-2-il)tieno[3,2-b]piridina **41 a** (0.049 g, 0.19 mmol) con 6-hidroxi-N,1,2-trimetil-1H-indol-3-carboxamida **16 e** (0.043 g, 0.19 mmol) y Cs₂CO₃ (0.062 g, 0.19 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar un sólido blancuzco (0.050 g, 60%) ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.18 (1H, s), 7.93

~~45~~ 49
543

(2H, m) 7.84 (1H d J=8.9 Hz) 7.56 (2H m) 7.05 (1H m), 6.63 (1H d J=5.4 Hz), 3.68 (3H s) 2.80 (3H d J=4.5 Hz), 2.61 (3H, s) ESIMS (MH⁺) 430.10

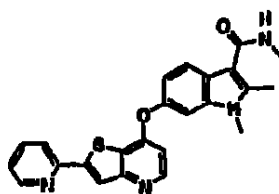
Análisis Calculado para C₂₂H₁₈N₄O₂S₂ 0.45 CH₂Cl₂ 1.0 CH₃OH C 55.64, H 5.18, N 9.95 Encontrado C 56.37 H 5.22 N 9.89

5 Ejemplo 42(a) 7-cloro-2-piridin-2-iltieno[3,2-b]piridina



10 Este material se preparó por copulación de 7-cloro-2-(trimetilestannil)tieno[3,2-b]piridina 39 a (0.255 g, 0.77 mmol) con 2-bromopindina (0.121 g, 0.77 mmol) usando tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.036 g) como catalizador de una manera como se describe previamente en el ejemplo 39 b para dar un sólido blanco (0.058 g, 31%) ¹H RMN (300 MHz CDCl₃) δ 8.66 (1H m), 8.57 (1H d J=5.1 Hz), 8.00 (1H, s), 7.83 (3H m), 7.27 (1H d J=5.1 Hz), ESIMS (MH⁺) 246.95

15 Ejemplo 42 metilamida del ácido 1,2-dimetil-6-(2-piridin-2-iltieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-1H-indol-3-carboxílico

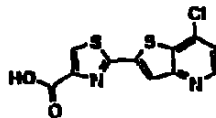


20 Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-2-piridin-2-iltieno[3,2-b]piridina (0.100 g 0.41 mmol) 42 a con 6-hidroxi-N,1,2-trimetil-1H-indol-3-carboxamida 16 e (0.089 g, 0.41 mmol) y Cs₂CO₃ (0.134 g 0.41 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar un sólido blancuzco (0.048 g, 27%) ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (1H, d J=4.5 Hz), 8.49 (1H, d, J=5.5 Hz), 8.35 (1H s), 8.28 (1H, d, J=7.72 Hz), 7.95 (1H, t, J=8.4 Hz) 7.84 (1H, d J=8.6 Hz), 7.58 (1H, d J=4.5 Hz) 7.54 (1H d, J=1.9 Hz), 7.43 (1H, m), 7.04 (1H, dd, J=1.9, 8.6 Hz), 6.58 (1H, d, J=5.5 Hz), 3.68 (3H, s), 2.80 (3H s), 2.62 (3H, s), ESIMS (MH⁺) 429.05

25 Análisis Calculado para C₂₄H₂₀N₄O₂S 0.8 H₂O, C 65.08, H, 4.92, N 12.65 Encontrado C, 65.16 H 4.93 N 12.40

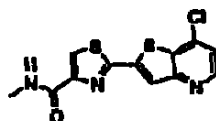
~~46~~ 48
544

Ejemplo 43(a) ácido 2-(7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico



5 A una disolución de 2-(7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (0,200 g, 0,62 mmol) preparada por el método descrito en el documento PC10795A, sección A ejemplo 26, en EtOAc (5 ml) se añadió disolución acuosa 1 N de NaOH (1,85 ml, 1,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (10 ml) y se acidificó con HCl 1 N hasta pH 2. La disolución resultante se extrajo con MeOH al 10% en CH₂Cl₂ (5 x 10 ml).
10 se secó sobre MgSO₄ y se concentró y secó a vacío para dar un sólido amarillo (0,181 g, 98%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,67 (1H, d, J=5,09 Hz), 8,41 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,71 (1H, s ancho), ESIMS (M⁺) 309,95.

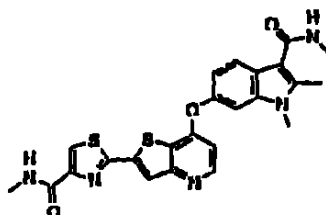
Ejemplo 43(h) 2-(7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)-N-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida



15 A una disolución de ácido 2-(7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico 43 a (0,123 g, 0,41 mmol) en CH₂Cl₂ enfriada a 0°C se añadió cloruro de oxalilo 2,0 M en CH₂Cl₂ (0,520 ml, 1,04 mmol) y DMF (2 gotas). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se concentró y se secó. El residuo se reprecipitó en CH₂Cl₂ (10 ml) y se añadió metilamina 2,0 M en CH₂Cl₂ (0,250 ml, 0,492 mmol).
20 La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se repartió entre H₂O (100 ml) y CH₂Cl₂ (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna eluyendo con CH₃OH al 2-8% en CH₂Cl₂ para dar un sólido amarillo (0,116 g, 91%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (1H, d, J=5,1 Hz), 8,19 (1H, s), 7,96 (1H, s), 7,33 (1H, d, J=5,1 Hz), 3,08 (3H, d, J=4,9 Hz), ESIMS (M⁺) 309,95.

Ejemplo 43 metilamida del ácido 1,2-dimetil-6-[2-(4-metilcarbamoyltiazol-2-il)-tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-1H-indol-3-carboxílico

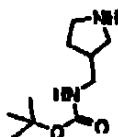
545 98



Este material se preparó por reacción de 2-(7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)-N-metil 1,3-tiazol-4-carboxamida 43 h (0,125 g 0,403 mmol) con metilamida del ácido 6-hidroxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico 18 e (0,092 g 0,403 mmol) y Cs₂CO₃ (0,137 g 0,42 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar un sólido blancizo (0,015 g, 9%) ¹H RMN (300 MHz DMSO-d₆) δ 8,54 (1H, d, J=5,3 Hz) 8,43 (1H, d, J=4,7 Hz) 8,40 (1H, s), 8,30 (1H, s), 7,84 (1H, d, J=6,7 Hz) 7,56 (2H, m) 7,05 (1H, dd, J=2,1, 8,7 Hz), 6,63 (1H, d, J=5,3 Hz) 3,68 (3H, s) 2,81 (6H, m) 2,61 (3H, s) ESIMS (MH⁺) 492,05

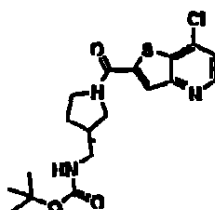
Análisis Calculado para C₂₄H₂₁N₄O₃S₂Cl 0,5 CH₂Cl₂ C, 55,10, H 4,15 N, 13,11 Encontrado C, 55,14 H, 4,42 N, 12,99

Ejemplo 44 (a) pirrolidin-3-il-metilcarbamato de terc-butilo



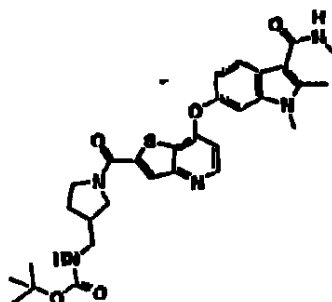
A una disolución de (1-bencilpirrolidin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo (3,0 g, 10,33 mmol) en EtOAc (100 ml) se añadió Pd(OH)₂ en carbono (0,3 g). La mezcla se agitó en un globo de H₂ a temperatura ambiente durante 3 h y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró para dar un aceite incoloro (1,87 g 90%)

Ejemplo 44(b) (1-[7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-il]carbonil]pirrolidin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo



Este material se preparo a partir de sal de litio del ácido 7-clorotieno[3,2-b]pindina-2-carboxilico (2,27 g, 10,33 mmol), SOCl₂ (10 ml) pirrolidin-3-il-metilcarbamato de terc butilo 44 a (2 07 g 10 33 mmol) y Et₃N (1 44 ml, 10,33 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 9 d para dar un sólido amarillo (2,44 g, 60%) ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7 85 (1H s), 7 34 (1H, d, J=5 1 Hz), 4 73 (1H, s), 3 96 (1H m), 3 85 (1H, m), 3,70 (1H m), 3 55 (1H, m), 3 42 (1H m), 3 22 (2H, m), 2,54 (1H m) 2 12 (1H m) 1,43 1,41 (9H s), ESIMS (M⁺) 396 05

Ejemplo 44 (1-([7-([1,2-dimetil-3-([metilamino)carbonyl]-1H-indol-6-yl)oxi]tleno[3,2-b]piridin-2-yl]carbonyl)pirrolidin-3-yl)methylcarbamato de terc-butilo

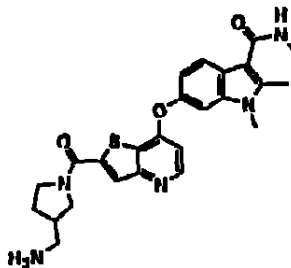


Este material se preparó por la reacción de (1-([7-clorotieno[3 2-b]pindin-2-yl]carbonyl)pirrolidin-3-yl)methylcarbamato de terc-butilo 44 b (0,206 g 0 52 mmol) con 6-hidroxi-N,1 2-trimetil-1H-indol-3-carboxamida 16 e (0,113 g, 0 52 mmol) y Cs₂CO₃ (0 169 g, 0,52 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar un sólido blancuzco (0,168 g, 56%) ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (1H d, J=5 3 Hz), 7 82 (1H, s), 7 75 (1H, d J=8,7 Hz), 7 25 (1H s), 7 15 (1H d, J=2,0 Hz), 7,02 (1H, dd J=2,0, 8,7 Hz), 6,56 (1H, d, J=5 3 Hz), 5,89 (1H, s), 4,74 (1H, s), 3,97 (1H, m), 3 84 (1H m), 3,65 (3H, s), 3 44 (1H m), 3,20 (2H, m), 3,06 (3H d J=4 71 Hz), 2 72 (3H, s), 1,77 (1H, m), 1,44 1 42 (9H, s) 0,84 (2H m)

Análisis Calculado para C₃₀H₃₅N₅O₅S 1,0 H₂O 1,2 EtOAc G, 59,59, H, 6,70, N, 9 98, Encontrado C, 59 54 H 6 44 N 9 85

549 48
547

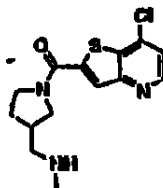
Ejemplo 45 metilamida del ácido 6-{2-[(3-aminometil-pirrolidina-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico



5 Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una disolución agitada de (1-[(7-[(1,2-dimetil-3-[(metilamino)carbonil]-1H-indol-6-ilo)oxi)tieno[3,2-b]piridin-2-ilo]carbonil]pirrolidin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo 44 (0.148 g, 0.26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se concentró. El residuo se trituró con Et₂O, se filtró para dar un sólido amarillo (0.050 g, 40%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.56 (1H, d, J=5.5 Hz), 8.05 (1H, s), 7.84 (3H, m), 7.58 (1H, d, J=4.5 Hz), 7.54 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.02 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.67 (1H, d, J=5.5 Hz), 4.08 (1H, m), 3.92 (1H, m), 3.78 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.54 (1H, m), 3.36 (1H, m), 2.96 (2H, m), 2.80 (3H, d, J=4.33 Hz), 2.61 (3H, s), 2.09 (1H, m), 1.78 (1H, m), ESIMS (MH⁺) 478.10.

15 **Análisis** Calculado para C₂₃H₂₇N₅O₃S 1.0 CF₃CO₂H 1.27 CH₂Cl₂ C, 46.69, H, 4.41, N, 9.17. Encontrado C, 46.87, 4.27, N, 9.06.

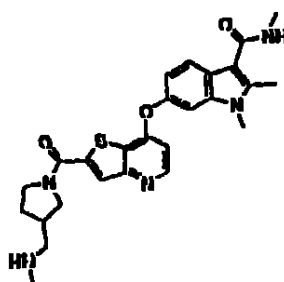
Ejemplo 46(a) N-[(1-[(7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-ilo)carbonil]pirrolidin-3-il)metil]-N-metilamina



20 Se añadió NaH (0.033 g, 0.82 mmol) y CH₃I (0.064 ml, 1.02 mmol) a una disolución de (1-[(7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-ilo)carbonil]pirrolidin-3-il)metil-carbamato de terc-butilo 43 (0.271 g, 0.68 mmol) en THF a 0°C. La mezcla de reacción se agitó y calentó hasta temperatura ambiente durante la noche y se repartió entre H₂O (50 ml) y EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se

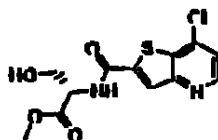
concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna eluyendo con CH₃OH al 0-2% en CH₂Cl₂ para dar un sólido amarillo (0.283 g, 82%) ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.85 (1H, s), 7.34 (1H, d, J=5.1 Hz), 4.72 (1H, s), 3.99 (1H, m), 3.77 (2H, m), 3.50 (1H, m), 3.19 (2H, m), 2.88 (3H, d, J=12.06 Hz), 2.62 (1H, m), 2.14 (1H, m), 1.83 (1H, m). ESIMS (MH⁺) 310,10

Ejemplo 46 metilamida del ácido 1,2-dimetil-6-[2-(3-metilaminometil-pirrolidina-1-carbonil)-tleno[3,2-b]piridin-7-iloxy]-1H-indol-3-carboxílico



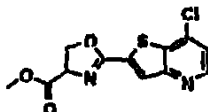
Este material se preparó por la reacción de N-({1-[(7-clorotleno[3,2-b]piridin-2-il)carbonil]pirrolidin-3-il}metil)-N-metilamina **46 a** (0.115 g, 0.41 mmol) con 6-hidroxi-N-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxamida **16 e** (0.090 g, 0.41 mmol) y Cs₂CO₃ (0.147 g, 0.41 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar un sólido blancuzco (0.110 g, 54%) ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.83 (1H, m), 7.54 (2H, m), 7.02 (1H, s), 6.64 (1H, d, J=5.46 Hz), 3.93 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.54 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.99 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.79 (3H, s), 1.98 (2H, m), 1.65 (1H, m). HRMS (MH⁺) Calculado 492.2064 Encontrado 492.2048

Ejemplo 47(a) N-[(7-clorotleno[3,2-b]piridin-2-il)carbonil]-L-serinato de metilo



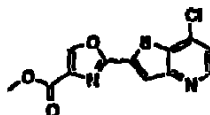
Este material se preparó a partir de ácido 7-clorotleno[3,2-b]piridina-2-carboxílico y Li (2.69 g, 12.25 mmol), SOCl₂ (10 ml), hidrocloreuro del éster metílico de L-serina (2.86 g, 10.4 mmol) y Et₃N (5.12 ml, 37.7 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 9 d para dar un sólido blanco (2.09 g, 54%) ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (1H, d, J=5.1 Hz), 8.02 (1H, s), 7.35 (1H, d, J=5.1 Hz), 4.09 (1H, m), 4.15 (2H, m), 3.84 (3H, m).

Ejemplo 47(b) 2-[2-(7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il]propan-2-ol



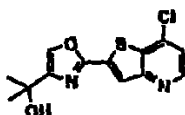
Se añadió reactivo de Burgess (0.606 g, 2.54 mmol) a una disolución agitada
5 de N-[(7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)carbonil]-L-sennato de metilo 47 a (0.728 g, 2.31
mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 h, se enfrió
rápidamente con MeOH (1 ml) y se repartió entre H₂O (30 ml) saturada y EtOAc (2 x
30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron.
El residuo se purificó por cromatografía flash en columna eluyendo con EtOAc al 20-
10 60% en hexano para dar un sólido blanco (0.314 g, 46%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ
8.66 (1H, d, J=5.1 Hz), 8.00 (1H, s), 7.37 (1H, d, J=5.1 Hz), 5.03 (1H, m), 4.81 (1H, t,
J=6.4 Hz), 4.70 (1H, m), 3.85 (3H, s). ESIMS (MH⁺) 296.95.

Ejemplo 47(c) 2-[2-(7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)-1,3-oxazol-4-il]carboxilato de metilo



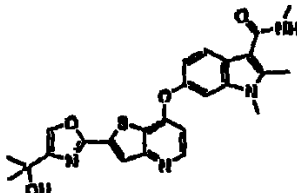
Se añadió MnO₂ (0.628 mg) a una disolución de 2-[2-(7-clorotieno[3,2-b]piridin-
15 2-il)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il]propan-2-ol 47 b (0.314 g, 1.06 mmol) en benceno (15
ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h, a continuación se filtró a
traves de celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía flash
en columna eluyendo con EtOAc al 10-60% en hexano para dar un sólido blanco
20 (0.220 g, 71%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (1H, d, J=5.0 Hz), 8.35 (1H, s), 8.20
(1H, s), 7.36 (1H, d, J=5.0 Hz), 3.97 (3H, s), ESIMS (MH⁺) 294.95.

Ejemplo 47(d) 2-[2-(7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)-1,3-oxazol-4-il]propan-2-ol



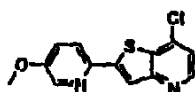
Se añadió MeMgBr (0,483 ml, 1,45 mmol) a una disolución de 2-(7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo 47 c (0,171 g, 0,50 mmol) en THF (10 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h, se enfrió rápidamente con NH₄Cl (1 ml) saturado y se repartió entre NaHCO₃ (20 ml) saturado y EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna eluyendo con CH₃OH al 0-2% en 1:1 EtOAc y CH₂Cl₂ para dar un sólido blancuzco (0,070 g, 41%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,85 (1H, d, J=5,0 Hz), 8,35 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,36 (1H, d, J=5,0 Hz), 3,97 (6H, s), ESIMS (MH⁺) 294,95.

Ejemplo 47 metilamida del ácido 6-[2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-oxazol-2-il]-tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico (47)

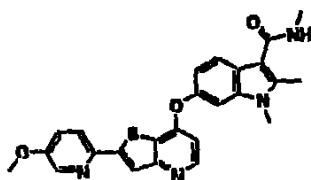


Este material se preparó por la reacción de 2-[2-(7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)-1,3-oxazol-4-il]propan-2-ol 47 d (0,068 g, 0,23 mmol) con 6-hidroxi-N,1,2-trimetil-1H-indol-3-carboxamida 16 e (0,051 g, 0,23 mmol) y Cs₂CO₃ (0,081 g, 0,23 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar un sólido amarillo (0,046 g, 42%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,39 (1H, d, J=5,3 Hz), 7,94 (1H, d, J=1,0 Hz), 7,79 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,32 (1H, s), 6,98 (1H, d, J=8,6 Hz), 6,62 (1H, d, J=5,3 Hz), 3,63 (3H, s), 2,90 (3H, s), 2,58 (3H, s), 1,51 (6H, s), ESIMS (MH⁺) 477,10. Análisis Calculado para C₂₆H₂₅N₄O₄S 0,25 CH₂Cl₂: C, 60,80; H, 5,15; N, 11,26. Encontrado: C, 60,84; H, 5,21; N, 10,98.

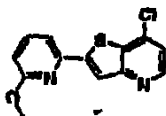
Ejemplo 48(a) 7-cloro-2-[5-metoxipiridin-2-il]tieno[3,2-b]piridina



Este material se preparó por copulación de 7-cloro-2-(trimetilastannil)leno[3,2-b]piridina **39 a** (0,214 g 0,64 mmol) con 2-yodo-5-metoxipiridina (0,152 g, 0,64 mmol) usando tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (30 mg) como catalizador de una manera como se describe previamente para el ejemplo **39 b** para dar un sólido amarillo (0,060 g 34%) ¹H RMN (300 MHz CDCl₃) δ 8,55 (1H d J=5,1 Hz), 8,43 (1H s), 8,28 (1H dd, J=1,3, 4,6 Hz), 7,34 (1H m), 7,28 (1H m), 7,24 (1H d, J=5,8 Hz), 4,04 (3H, s).
Ejemplo 48 metilamida del ácido 6-{2-[5-metoxipiridin-2-il]leno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico.

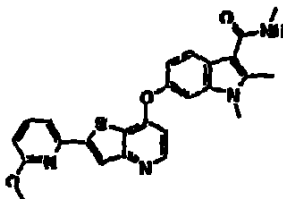


Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-2-(5-metoxipiridin-2-il)leno[3,2-b]piridina **48 a** (0,058 g, 0,21 mmol) con 6-hidróxi-N,1,2-trimetil-1H-indol-3-carboxamida **16 a** (0,046 g, 0,21 mmol) y Cs₂CO₃ (0,068 g 0,21 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo **1** para dar un sólido amarillo pálido (0,014 g 15%) ¹H RMN (300 MHz CDCl₃) δ 8,42 (2H m), 8,26 (1H, dd, J=1,1, 4,6 Hz), 7,73 (1H, d J=8,6 Hz), 7,34 (1H m), 7,27 (1H d J=4,6 Hz), 7,15 (1H d J=2,0 Hz), 7,05 (1H dd, J=2,0, 8,6 Hz), 6,49 (1H d J=5,31 Hz), 5,91 (1H s ancho), 4,03 (3H, s), 3,64 (3H s), 3,06 (3H, d J=4,8 Hz), 2,72 (3H, s), ESIMS (MH⁺) 459,03.
Análisis Calculado para C₂₅H₂₂N₄O₃S 0,7 CH₃OH C, 64,18, H, 5,20, N, 11,65, Encontrado C, 64,28, H, 5,27, N, 11,47.
Ejemplo 49(a) 7-cloro-2-(6-metoxipiridin-2-il)leno[3,2-b]piridina



Este material se preparó por copulación de 7-cloro-2-(trimetilestannil)leno[3,2-b]piridina **39 a** (0,478 g, 1,44 mmol) con 2-bromo-6-metoxipiridina (0,177 g, 1,44 mmol) usando tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (67 mg) como catalizador de una manera como se describe previamente para el ejemplo **39 b** para dar un sólido amarillo pálido (0,249 g, 63%) ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (1H, d, J=5,1 Hz), 7,98 (1H, s), 7,66 (3H, m), 6,75 (1H, d, J=8,3 Hz), 4,05 (3H, s) ESIMS (MH⁺) 276,95

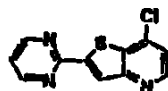
Ejemplo 49 metilamida del ácido 6-[2-(6-metoxipiridin-2-il)-leno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico



Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-2-(6-metoxipiridin-2-il)leno[3,2-b]piridina **49 a** (0,093 g, 0,34 mmol) con 6-hidroxi-N,1,2-trimetil-1H-indol-3-carboxamida **16 e** (0,074 g, 0,34 mmol) y Cs₂CO₃ (0,111 g, 0,34 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo **1** para dar un sólido blanco (0,029 g, 19%) ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,43 (1H, d, J=5,46 Hz), 7,99 (1H, s), 7,76 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,65 (1H, m), 7,45 (1H, d, J=7,4 Hz), 7,18 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,07 (1H, dd, J=2,0, 8,7 Hz), 6,73 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,47 (1H, m), 5,87 (1H, s), 4,03 (3H, s), 3,66 (3H, s), 3,07 (3H, d, J=4,9 Hz), 2,74 (3H, s), ESIMS (MH⁺) 459,20

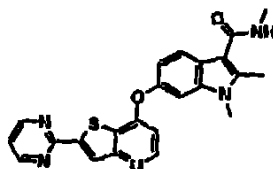
Análisis Calculado para C₂₅H₂₃N₄O₃S 0,85 H₂O C 63,37, H, 5,04 N 11,82, Encontrado C, 63,48, H, 4,98, N 11,43

Ejemplo 50(a) 7-cloro-2-pirimidin-2-il-leno[3,2-b]piridina



Este material se preparó por copulación de 7-cloro-2-(trimetilestannil)leno[3,2-b]piridina **39 a** (0,210 g, 0,66 mmol) con 2-bromopiridina (0,104 g, 0,66 mmol) usando tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (31 mg) como catalizador de una manera como se describe previamente para el ejemplo **39 b** para dar un sólido blanco (0,066 g, 40%) ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (2H, d, J=4,90 Hz), 8,57 (1H, d, J=5,1 Hz), 8,41 (1H, s), 7,26 (1H, d, J=5,1 Hz), 7,20 (1H, m), ESIMS (MH⁺) 248,00

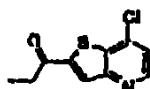
Ejemplo 50 metilamida del ácido 1,2-dimetil-6-(2-pirimidin-2-il-tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-1H-indol-3-carboxílico



Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-2-pirimidin-2-il-tieno[3,2-b]piridina **50 a** (0.066 g, 0.23 mmol) con 6-hidroxi-N,1,2-trimetil-1H-indol-3-carboxamida **16 a** (0.050 g, 0.23 mmol) y Cs_2CO_3 (0.075 g, 0.23 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar un sólido blanco (0.041 g, 41%) ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.90 (2H, d, $J=4.9$ Hz), 8.50 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 8.29 (1H, s), 7.81 (1H, d, $J=0.5$ Hz), 7.50 (3H, m), 7.01 (1H, dd, $J=2.2, 8.5$ Hz), 6.60 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 3.64 (3H, s), 2.76 (3H, d, $J=4.5$ Hz), 2.57 (3H, s), ESIMS (MH^+) 430.10

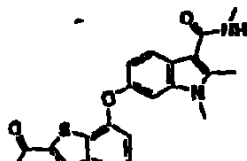
Análisis Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 0.75 CH_3OH C 62.90 H 4.89, N 15.44
Encontrado C 62.92, H 4.61 N 15.39

Ejemplo 51(a) 1-(7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)propan-1-ona



Se añadió $n\text{BuLi}$ 2.5 M en hexano (0.619 ml, 1.55 mmol) a una disolución de 7-clorotieno[3,2-b]piridina (**0.250 g**, 1.47 mmol) en THF (5 ml) a -78°C . La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min, y a continuación se añadió cloruro de propanoilo (0.162 ml, 1.76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C y se calentó lentamente hasta 0°C y se enfrió rápidamente con agua (10 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna eluyendo con EtOAc al 10-70% en hexano para dar un sólido blancuzco (0.084 g, 25%) ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 8.12 (1H, s), 7.38 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 3.09 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 1.29 (3H, t, $J=7.3$ Hz), ESIMS (MH^+) 225.05

Ejemplo 51 metilamida del ácido 1,2-dimetil-6-(2-propionil-tieno[3,2-b]piridin-7-



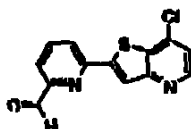
556-105
554

6-hidroxi-N 1,2-trimetil-1H-indol-3-carboxilico

Este material se preparó por la reacción de 1-(7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)propan-1-ona 51 a (0,062 g, 0,28 mmol) con 6-hidroxi-N 1,2-trimetil-1H-indol-3-carboxamida 16 e (0,061 g, 0,28 mmol) y Cs₂CO₃ (0,091 g, 0,28 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar un sólido blancuzco (0,035 g, 31%) ¹H RMN (300 MHz CDCl₃) δ 8,51 (1H, d, J=5,5 Hz), 8,11 (1H, s), 7,76 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,15 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,02 (1H, dd, J=2,1, 8,6 Hz), 6,58 (1H, d, J=5,5 Hz), 5,87 (1H, d, J=4,3 Hz), 3,66 (3H, s), 3,10 (2H, m), 3,06 (3H, d, J=4,9 Hz), 2,73 (3H, s), 1,31 (3H, t, J=7,3 Hz), ESIMS (MH⁺) 408,05

Análisis Calculado para C₂₂H₂₁N₃O₃S 0,15 CH₂Cl₂ C 63,31 H 5,11 N 10,00, Encontrado C 63,42, H 5,03, N 9,83

Ejemplo 52(a) 6-(7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)piridina-2-carbaldehído.



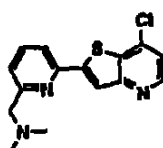
15

Este material se preparó por copulación de 7-cloro-2-(trimetilestannil)tieno[3,2-b]piridina 39 a (0,707 g, 2,17 mmol) con 6-bromopiridina-2-carbaldehído (0,396 g, 2,17 mmol) usando tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (100 mg) como catalizador de una manera como se describe previamente para el ejemplo 39 b para dar un sólido blanco (0,161 g, 27%) ¹H RMN (300 MHz CDCl₃) δ 10,15 (1H, s), 8,61 (1H, d, J=5,1 Hz), 7,93-8,09 (4H, m), 7,31 (1H, d, J=5,1 Hz), ESIMS (MH⁺) 275,00

20

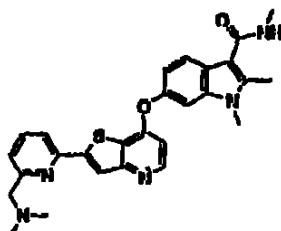
555 108

Ejemplo 52(h) N-[[6-(7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-2-il]metil]-N,N-dimetilamina



A una disolución de 6-(7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)piridina-3-carbaldehído 52 a
 5 (0.127 g, 0.46 mmol) en THF (20 ml) se añadió dimetilamina 2.0 M en THF (1.5 ml, 2.3
 mmol), NaCNBH₃ (0.063 g, 0.92 mmol) y NaOAc (0.076 g, 0.92 mmol). La mezcla de
 reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró. El residuo
 se purificó por cromatografía flash en columna eluyendo con CH₃OH al 2-10% en
 CHCl₃ para dar un sólido amarillo (0.086 g, 61%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8.50
 10 (1H, d, J=5.3 Hz), 8.11 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.90 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.41 (2H,
 m), 4.16 (2H, s), 2.71 (6H, s).

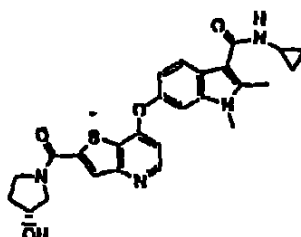
Ejemplo 52 metilamida del ácido 6-[2-(6-dimetilaminometil-piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico



15 Este material se preparó por la reacción de N-[[6-(7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)piridin-2-il]metil]-N,N-dimetilamina 52 b (0.080 g, 0.26 mmol) con 6-hidroxi-N 1,2-trimetil-1H-indol-3-carboxamida 16 e (0.058 g, 0.26 mmol) y Cs₂CO₃ (0.085 g, 0.26 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar un
 sólido blanco (0.016 g, 13%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8.27 (1H, d, J=5.5 Hz),
 20 7.91 (1H, s), 7.77 (3H, m), 7.31 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.24 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.93 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 6.49 (1H, d, J=5.5 Hz), 3.57 (5H, m), 2.88 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.26 (6H, s).

Análisis Calculado para C₂₇H₂₇N₅O₂S 1.5 CH₂Cl₂: C, 55.84; H, 4.93; N, 11.43.
 Encontrado: C, 55.75; H, 5.15; N, 11.01.

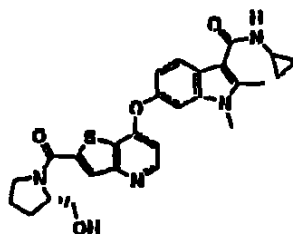
Ejemplo 53 ciclopropilamida del ácido 6-[2-((R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico



Este material se preparó por la reacción de (7-cloro-tieno[3,2-b]piridin-2-il)-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona **4 a** con ciclopropilamida del ácido 6-hidroxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico **20 b** y Cs_2CO_3 de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1. ^1H RMN (300 MHz CD_3OD) δ 8.50 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 7.93 (1H, d, $J=17.33$ Hz), 7.80 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.39 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J=2.1, 8.6$ Hz), 6.71 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 4.54 (1H, s, ancho), 4.11-4.00 (2H, m), 3.85-3.72 (6H, m), 2.93-2.86 (1H, m), 2.66 (3H, s), 2.19-2.07 (2H, m), 0.90-0.84 (2H, m), 0.76-0.60 (2H, m), CLEM (ESI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado 491, Encontrado 491.

Análisis ($\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ 0.2 CH_2Cl_2) C, H, N

Ejemplo 54 N-ciclopropil-6-[(2-((2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxamida

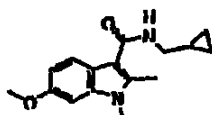


Este material se preparó por la reacción de ((2S)-1-[(7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)carbonil]pirrolidin-2-il)metanol **3 b** (0.107 g, 0.345 mmol) con N-ciclopropil-6-hidroxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxamida **20 b** (0.055 g, 0.23 mmol) y Cs_2CO_3 (0.073 g, 0.23 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar un sólido marrón (0.059 g, 51%). ^1H RMN (300 MHz CD_3OD) δ 8.37 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 7.81 (1H, s), 7.67 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.27 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 6.92 (1H, dd, $J=2.1, 8.6$ Hz).

~~559~~ 108
557

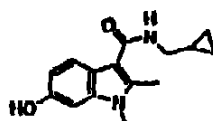
Hz), 6.59 (1H, d, J=5.6 Hz), 4.25 (1H, m), 3.82 (3H, m), 3.61 (3H, s), 2.76 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.00 (4H, m), 1.84 (1H, m), 1.14 (2H, m), 0.77 (2H, m). ESIMS (MH⁺) 505.15. Análisis Calculado para C₂₇H₂₈N₄O₄S 0.45 CH₂Cl₂: C, 60.74; H, 5.37; N, 10.32. Encontrado: C, 60.40; H, 5.56; N, 10.06.

5 **Ejemplo 55(a) N-(ciclopropilmetil)-6-metoxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxamida**



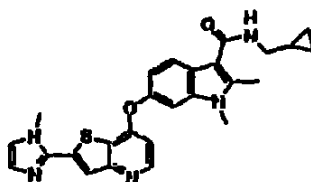
10 Este material se preparó a partir de ácido 6-metoxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico 16 c (0.80 g, 3.65 mmol) con SOCl₂ (0.790 ml, 10.95 mmol) y ciclopropilmetilamina (0.38 ml, 4.38 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 9 d para dar un sólido amarillo pálido (0.302 g, 38%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7.50 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.81 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.69 (1H, dd, J=2.2, 8.7 Hz), 3.74 (3H, s), 3.56 (3H, s), 3.20 (2H, m), 2.50 (3H, m), 1.07 (1H, m), 0.44 (2H, m), 0.21 (2H, m). ESIMS (MH⁺) 273.10.

15 **Ejemplo 55(b) N-(ciclopropilmetil)-6-hidroxil-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxamida**



20 Este material se preparó por reacción de N-(ciclopropilmetil)-6-metoxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxamida 55a (0.38 g, 1.4 mmol) con BBr₃ 1.0 M en CH₂Cl₂ (4.19 ml, 4.19 mmol) de una manera como se describió previamente para el ejemplo 1 d para dar un sólido amarillo pálido (0.278 g, 77%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.55 (1H, d, J=8.5 Hz), 6.77 (1H, s), 6.71 (1H, d, J=8.5 Hz), 3.63 (3H, s), 3.28 (2H, m), 2.61 (3H, s), 1.18 (1H, m), 0.56 (2H, m). ESIMS (MH⁺) 259.10.

Ejemplo 55 N-(ciclopropilmetil)-1,2-dimetil-6-[[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)leno[3,2-b]píridin-7-il]oxil]-1H-indol-3-carboxamida

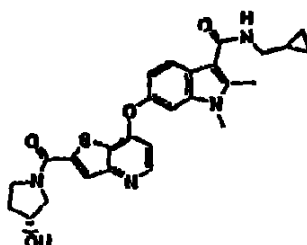


~~558~~ 169
558

Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)ileno[3,2-b]piridina 1 a (0,76 g 0,32 mmol) con 6-hidroxi-N,1,2-trimetil-1H-indol-3-carboxamida 55 h (0,074 g 0,32 mmol) y Cs₂CO₃ (0,098 g 0,30 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar un sólido amarillo pálido (0,060 g, 40%) ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,33 (1H, d, J=5,6 Hz), 7,75 (1H, d, J=8,6 Hz), 6,77 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,28 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,21 (1H, d, J=1,1 Hz), 6,99 (1H, d, J=1,1 Hz), 6,95 (1H, dd, J=2,2, 8,6 Hz), 6,57 (1H, d, J=5,6 Hz), 3,92 (3H, s), 3,61 (3H, s), 2,55 (3H, s), 1,06 (1H, m), 0,46 (2H, m), 0,23 (2H, m) ESIMS (MH⁺) 472,10

10 Análisis calculado para C₂₆H₂₅N₅O₂S 0,5 CH₃OH C 65,27 H, 5,58 N 14,36, Encontrado C, 65,52 H 5,50 N 14,12

Ejemplo 56 N-(ciclopropilmetil)-6-[(2-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-[carbonil]ileno[3,2-b]piridin-7-il)oxi]-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxamida



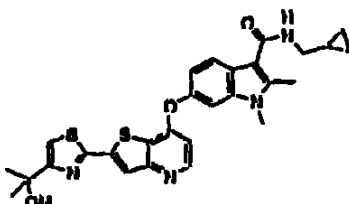
15 Este material se preparó por la reacción de (3R)-1-[(7-cloroileno[3,2-b]piridin-2-il)carbonil]pirrolidin-3-ol 4 a (0,083 g, 0,29 mmol) con 6-hidroxi-N,1,2-trimetil-1H-indol-3-carboxamida 55 h (0,075 g, 0,29 mmol) y Cs₂CO₃ (0,094 g 0,29 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar un sólido amarillo pálido (0,050 g, 34%) ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,50 (1H, d, J=5,3 Hz), 7,83 (1H, s), 7,73 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,50 (1H, d, J=4,7 Hz), 7,42 (1H, d, J=2,1 Hz), 6,99 (1H, d, J=2,1, 8,7 Hz), 4,53 (1H, m), 3,96 (2H, m), 3,65 (2H, m), 3,61 (3H, s), 3,10 (4H, m), 2,35 (3H, s), 1,09 (1H, m), 0,00 (2H, m), 0,45 (2H, m) ESIMS (MH⁺) 505,20

20 Análisis calculado para C₂₇H₂₈N₄O₄S 0,25 CH₂Cl₂ C 62,24, H, 4,56 N, 10,66, Encontrado C 62,10, H, 5,74, N 10,33

25

559

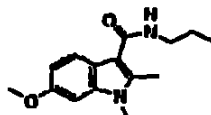
Ejemplo 57 ciclopropilmetilamida del ácido 6-(2-(4-(1-hidroxi-1-metil-etil)thiazol-2-il)thieno[3,2-b]piridin-7-ilo)-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico



Este material se preparó por la reacción de 2-(2-(7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)-1,3-thiazol-4-il)propan-2-ol **40 a** (0 102 g, 0,33 mmol) con N-(ciclopropilmetil)-6-hidroxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxamida **55 b** (0 085 g, 0,33 mmol) y Cs₂CO₃ (0,108 g, 0 33 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8 50 (1H, d, J=5 5 Hz), 8,12 (1H, s), 7 83 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,73 (1H, t, J=5,8 Hz), 7,58 (1H, s), 7,54 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,05 (1H, dd, J=2,1 8,6 Hz), 6,50 (1H, d, J=5,5 Hz), 3 68 (3H, s), 3 17 (2H, t, J=6,1 Hz), 2,61 (3H, s), 1 50 (6H, s), 1,08 (2H, m), 0,43 (2H, m), 0 25 (2H, m), ESIMS (MH⁺) 533 15

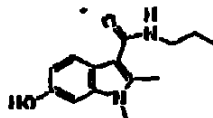
Análisis calculado para C₂₈H₂₈N₄O₃S₂ 0 25 H₂O: C, 62 60, H, 5,35, N, 10,43, Encontrado C, 62 65, H 5 37, N 10 20

Ejemplo 58(a) propilamida del ácido 6-metoxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico



Este material se preparó a partir de ácido 1,2-dimetil-6-metoxi-1H-indol-3-carboxílico **16 c**, cloruro de tionilo y propilamina de una manera como se describe previamente para el ejemplo 9. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7 55 (1H, d, J=8 6 Hz), 6 84 (1H, dd, J=2,2, 8,6 Hz), 6 78 (1H, d, J=2,2 Hz), 5,87 (1H, s ancho), 3,87 (3H, s), 3,63 (3H, s), 3,45 (2H, m), 2,69 (3H, s), 1,67 (2H, m), 1 02 (3H, t, J=7,4 Hz). LCMS (ESI⁺) [M+H]⁺/z. Calculado 261, encontrado 261

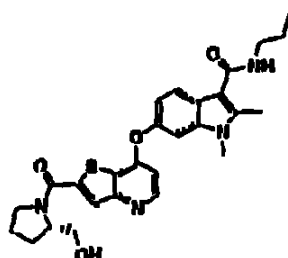
Ejemplo 58(h) propilamida del ácido 6-hidroxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico



~~560~~ ~~11~~
560

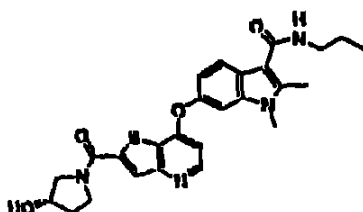
Este material se preparó a partir de propilamida del ácido 6-metoxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico **18** a por tratamiento con BBr₃, de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 d. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7.50 (1H, d, J=0.7 Hz), 6.74 (1H, d, J=1.9 Hz), 6.68 (1H, dd, J=1.9, 0.7 Hz), 3.61 (3H, s), 3.32 (2H, m), 2.58 (3H, s), 1.66 (2H, m), 1.01 (3H, t, J=7.4 Hz). LCMS (ESI+) [M+H]⁺/z Calculado 247 encontrado 247.

Ejemplo 58 propilamida del ácido 6-{2-[2-(S)-hidroximetil-pirrolidina-1-carbonil]tleno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico



Este material se preparó por la reacción de (7-cloro-tieno[3,2-b]piridin-2-il)-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-metanona **3** a (0.127 g, 0.43 mmol) con propilamida del ácido 6-hidroxil-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico **58** h (0.070 g, 0.285 mmol) y Cs₂CO₃ (0.099 g, 0.35 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar 30 mg (14% de rendimiento) de un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8.33 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.69-7.75 (2H, m), 7.24 (1H, s), 6.9 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.56 (1H, d, J=5.1 Hz), 4.22 (1H, m), 3.64-3.78 (4H, m), 3.56 (3H, s), 3.20-3.31 (2H, m), 2.52 (3H, s), 1.90-1.98 (4H, m), 1.62-1.55 (2H, m), 0.95-0.90 (3H, m). ESIMS (MH⁺) 507.20. Análisis calculado para C₂₇H₃₀N₄O₄S · 1.0 CH₃OH: C, 62.43; H, 6.36; N, 10.40. Encontrado: C, 62.44; H, 6.13; N, 10.13.

Ejemplo 59 propilamida del ácido 6-{2-[3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil]tleno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico



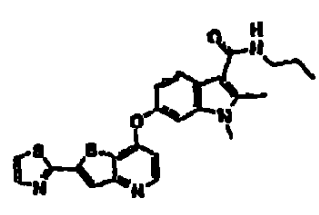
Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-2-[(R)-3-hidroxipirrolidina-1-carbonil]tleno[3,2-b]piridinina **4** a con propilamida del ácido 6-hidroxil-1,2-dimetil-1H-

~~583~~ ~~119~~
561

indol-3-carboxílico 58 b y Cs₂CO₃ de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,50 (1H, d, J=5,6 Hz) 7,96 (1H, d, J=17,3 Hz) 7,86 (1H, d, J=8,7 Hz) 7,40 (1H, s), 7,06 (1H, d, J=10,7 Hz), 6,72 (1H, d, J=5,6 Hz) 4,61-4,53 (1H, m), 4,15-4,00 (2H, m), 3,91-3,73 (3H, m) 3,73 (3H, s) 3,53-3,40 (2H, m) 2,67 (3H, s), 2,28-2,07 (2H, m) 1,78-1,69 (2H, m), 1,18-1,04 (3H, m) LCMS (ESI+) [M+H]⁺/z Calculado 493 encontrado 493

Análisis C₂₈H₂₈N₄O₄S 0,3 CH₂Cl₂ C H N

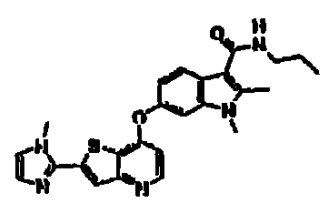
Ejemplo 80 propilamida del ácido 1,2-dimetil-6-[2-(1,3-tiazol-2-il)ileno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-1H-indol-3-carboxílico



Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-2-(1,3-tiazol-2-il)ileno[3,2-b]piridina 41 a (0,078 g, 0,314 mmol) con 6-hidroxi-1,2-dimetil-N-propil-1H-indol-3-carboxamida 58 b (0,076 g, 0,31 mmol) y Cs₂CO₃ (0,101 g, 0,31 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar un sólido amarillo (0,035 g, 24%) ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,46 (1H, d, J=5,3 Hz), 7,92 (1H, s), 7,88 (1H, d, J=3,2 Hz), 7,74 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,42 (1H, d, J=3,2 Hz) 7,17 (1H, d, J=1,7 Hz) 7,05 (1H, dd, J=1,7, 8,7 Hz), 6,55 (1H, d, J=5,3 Hz), 5,90 (1H, m), 3,66 (3H, s), 3,47 (2H, m) 2,73 (3H, s) 1,69 (2H, m), 1,03 (3H, t, J=7,4 Hz), ESIMS (MH⁺) 463,10

Análisis Calculado para C₂₄H₂₂N₄O₂S₂ 0,05 CH₂Cl₂ C 61,87, H, 4,77 N, 12,00, Encontrado C, 61,90 H 4,77 N 11,90

Ejemplo 81 propilamida del ácido 1,2-dimetil-6-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)ileno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-1H-indol-3-carboxílico



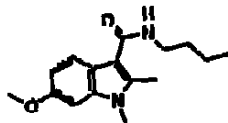
Este material se preparó a partir de 7-cloro-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)ileno[3,2-b]piridina 1 e con propilamida del ácido 6-hidroxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico 58

562 43

h y Cs_2CO_3 de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 ^1H RMN (300 MHz CDCl_3) δ 8,42 (1H d $J=5.5$ Hz), 7.82 (1H d $J=8.7$ Hz), 7.76 (1H s), 7.37 (1H d $J=1.8$ Hz), 7.30 (1H s) 7.08 (1H, s), 7.03 (1H dd $J=1.8, 8.7$ Hz) 6.65 (1H, d $J=5.5$ Hz) 4.01 (3H t s) 3.70 (3H, s), 3.39 (2H, m) 2.64 (3H, s) 1.70 (2H m) 1.03 (3H m) LCMS (ESI+) $[\text{M}+\text{H}]^+/z$ Calculado 460, encontrado 460

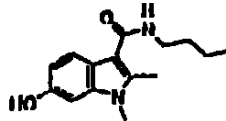
Análisis ($\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 1.0 CH_3OH), C H N

Ejemplo 62(a) butilamida del ácido 6-metoxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico



Este material se preparó por la reacción de ácido 6-metoxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico (1.12 g 5.11 mmol) 16 c con cloruro de oxalilo (0.602 g, 13.6 mmol) y butan-1-amina (1.51 ml, 15.33 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 16 d para dar un sólido amarillo (0.990 g, 71%) ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (1H, d, $J=8.6$ Hz) 7.31 (1H dd $J=2.3, 8.6$ Hz), 7.25 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.32 (1H, s), 4.34 (3H, s), 4.09 (3H, s), 3.95 (2H, m), 3.16 (3H s), 2.10 (2H, m), 1.92 (2H m), 1.44 (3H, t $J=7.4$ Hz) ESIMS (MH^+) 275.15

Ejemplo 62 (b) butilamida del ácido 6-hidroxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico

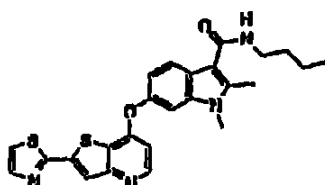


Este material se preparó por la reacción de butilamida del ácido 6-metoxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico 62 a (0.78 g, 2.84 mmol) con BBr_3 1.0 M en CH_2Cl_2 (8.53 ml, 8.53 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 d para dar un sólido blancuzco (0.623 g, 96%) ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7.40 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 6.64 (1H, d $J=2.1$ Hz), 6.59 (1H, dd, $J=2.1, 8.5$ Hz), 3.50 (3H, s), 3.29 (2H, m) 2.48 (3H, s) 1.54 (2H, m), 1.36 (2H, m), 0.90 (3H, t, $J=7.3$ Hz), ESIMS (MH^+) 261.15

25

~~563~~ 140

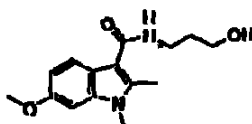
Ejemplo 62 butilamida del ácido 1,2-dimetil-6-(2-tiazol-2-il-1-teno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-1H-indol-3-carboxílico



Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-2-(1,3-tiazol-2-il)teno[3,2-b]piridina 41 a (0,085 g 0,33 mmol) con butilamida del ácido 6-hidroxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico 62 b (0,087 g, 0,33 mmol) y Cs_2CO_3 (0,108 g 0,33 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar un sólido amarillo (0,090 g, 57%) ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,83 (1H, s), 7,78 (1H, d, $J=3,2$ Hz), 7,72 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 7,63 (1H, d, $J=3,2$ Hz), 7,28 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 6,94 (1H, dd, $J=2,0, 8,7$ Hz), 6,56 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 3,59 (3H, s), 3,34 (2H, m), 2,54 (3H, s), 1,57 (2H, m), 1,38 (2H, m), 0,90 (3H, t, $J=7,4$ Hz), ESIMS (MH^+), 477,05

Análisis Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2 \cdot 0,7 \text{ H}_2\text{O}$ C, 61,37, H, 5,23, N, 11,45, Encontrado C, 61,34, H, 5,22, N, 11,11

Ejemplo 63 (a) (3-hidroxi-propil)amida del ácido 6-metoxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico

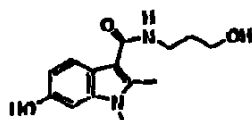


Este material se preparó por la reacción del ácido 1,2-dimetil-6-metoxi-1H-indol-3-carboxílico 16 c con 3-hidroxipropilamina y cloruro de oxalilo de una manera como se describe previamente para 16 d ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,52 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 6,73 (1H, d, $J=2,1$ Hz), 6,60 (1H, dd, $J=2,1, 8,6$ Hz), 3,69 (2H, t, $J=6,1$ Hz), 3,79 (3H, s), 3,63 (3H, s), 3,51 (2H, m), 2,57 (3H, s), 1,85 (2H, m), LCMS (ESI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado 291, encontrado 291

Ejemplo 63 (b) (3-hidroxi-propil)amida del ácido 6-hidroxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico

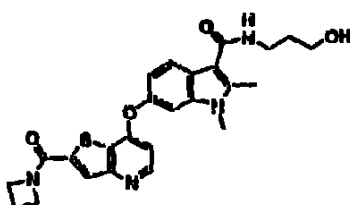
~~564~~ ~~119~~
564

113



Este material se preparó por la reacción de (3-metoxipropil)amida del ácido 6-metoxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico **63 a** por tratamiento con BBr₃ de una manera como se describe previamente para el ¹H RMN (300 MHz CD₃OD) δ 7.52 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.73 (1H, d, J=2.1 Hz), 6.68 (1H, dd, J=2.1, 8.6 Hz), 3.69 (2H, t, J=6.1 Hz), 3.57 (3H, s), 3.51 (2H, m), 2.57 (3H, s), 1.85 (2H, m), LCMS (ESI+) [M+H]⁺/z Calculado 263 encontrado 263

Ejemplo 63 (3-hidroxipropil)amina del ácido 6-[2-(azetidina-1-carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico



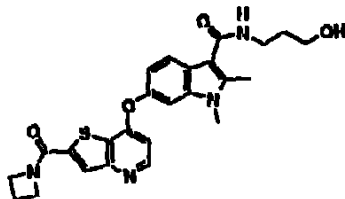
10

Este material se preparó por la reacción de 2-(azetidina-1-il-carbonil)-7-clorotieno[3,2-b]piridina **25 a** con (3-hidroxipropil)amida del ácido 6-hidroxil-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico **63 b** y Cs₂CO₃ de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 ¹H RMN (300 MHz CD₃OD) δ 8.50 (1H, d, J=5.5 Hz), 7.89 (1H, d, J=0.7 Hz), 7.82 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.06 (1H, d, J=6.6 Hz), 6.72 (1H, d, J=5.5 Hz), 4.74-4.65 (2H, m), 4.31-3.68 (5H, m), 3.60-3.55 (2H, m), 2.68 (3H, s), 2.54-2.46 (2H, m), 1.95-1.87 (2H, m) LCMS (ESI+) [M+H]⁺/z Calculado 478, encontrado 478
Análisis (C₂₅H₂₈N₄O₃S 0.9 CH₂Cl₂) C, H, N

15

565 116

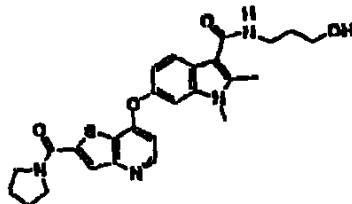
Ejemplo 64 (3-hidroxipropil)amida del ácido 6-{2-[(R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil]-fieno[3,2-b]piridin-7-ilo}-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico



Este material se preparó por la reacción de (7-cloro-fieno[3,2-b]piridin-2-il)-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metanona 4 a con (3 hidroxipropil)amida del ácido 6-hidroxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico 63 b y Cs₂CO₃ de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (1H, d J=5,5 Hz), 7,04-7,74 (2H m), 7,28 (1H, d, I=2,1 Hz), 6,94 (1H, dd, J=2,1, 8,6 Hz), 6,60 (1H, d, J=5,5 Hz), 4,45-4,42 (1H m), 3,93-3,91 (2H m), 3,71-3,60 (8H m), 3,45 (2H m), 2,56 (3H, s), 2,02-1,98 (2H, m), 1,72-1,68 (2H, m) LCMS (ESI+) [M+H]⁺/z Calculado 509, encontrado 509

Análisis (C₂₈H₂₈N₄O₆S 0,6 CH₂Cl₂) C, H, N

Ejemplo 65 (3-hidroxipropil)amida del ácido 1,2-dimetil-6-{2-(pirrolidina-1-carbonil)-fieno[3,2-b]piridin-7-ilo}-1H-indol-3-carboxílico

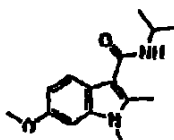


Este material se preparó a partir de la reacción de (7-cloro-fieno[3,2-b]piridin-2-il)pirrolidin-1-il-metanona con (3-hidroxipropil)amida del ácido 6-hidroxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico 63 b y Cs₂CO₃, de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,44 (1H, d, J=5,5 Hz), 7,05 (1H, s), 7,83 (1H, d, J=10,0 Hz), 7,35 (1H, d, J=1,9 Hz), 7,01 (1H, dd, J=1,9, 8,5 Hz), 6,66 (1H, d, J=5,5 Hz), 3,08 (2H, m), 3,76 (7H m), 3,54 (2H, m), 2,63 (3H s), 1,83-2,10 (6H, m) LCMS (ESI+) [M+H]⁺/z Calculado 493, encontrado 493

Análisis (C₂₈H₂₈N₄O₄S 0,5 CH₃OH) C, H, N

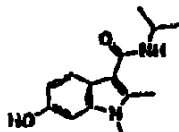
588 117
566

Ejemplo 66(a) Isopropilamida del ácido 6-metoxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico



5 Este material se preparó a partir de ácido 1,2-dimetil-6-metoxi-1H-indol-3-carboxílico 16 c, cloruro de oxalilo e isopropilamina de una manera como se describe previamente para el ejemplo 16 d. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (1H, d, J=8,7 Hz), 6,85 (1H, dd, J=2,3, 0,7 Hz), 6,77 (1H, d, J=2,3 Hz), 4,35 (1H, m), 3,87 (3H, s), 3,63 (3H, s), 2,69 (3H, s), 1,30 (3H, s), 1,27 (3H, s). LCMS (ESI+) [M+H]⁺/z Calculado 261, encontrado 261.

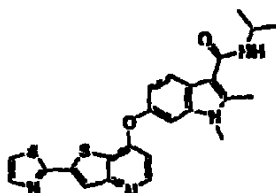
10 **Ejemplo 66(b) Isopropilamida del ácido 6-hidroxil-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico**



15 Este material se preparó de isopropilamida del ácido 6-metoxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico 66 a por tratamiento con BBr₃ de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 d. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,47 (1H, d, J=8,5 Hz), 6,74 (1H, d, J=2,1 Hz), 6,67 (1H, dd, J=2,1, 8,5 Hz), 4,22 (1H, m), 3,61 (3H, s), 2,56 (3H, s), 1,20 (3H, s), 1,26 (3H, s). LCMS (ESI+) [M+H]⁺/z Calculado 247, encontrado 247.

~~565~~ 118
567

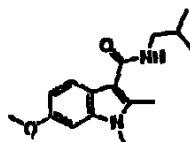
Ejemplo 66 isopropilamida del ácido 1,2-dimetil-6-(2-tiazol-2-il)leno(3,2-b)piridina-7-iloxi)-1H-indol-3-carboxílico



Este material se preparó por reacción de 7-cloro-2-(1,3-tiazol-2-il)leno(3,2-b)piridina 41 a (0,084 g, 0,33 mmol) con 6-hidroxil-N-isopropil-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxamida 88 b (0,082 g, 0,33 mmol) y Cs_2CO_3 (0,116 g, 0,33 mmol) para dar un sólido blancuzco (0,058 g 38%) ^1H RMN (300 MHz CDCl_3) δ 8,46 (1H d $J=5,4$ Hz) 7,93 (1H, s), 7,88 (1H d $J=3,2$ Hz), 7,73 (1H, d $J=0,6$ Hz), 7,42 (1H, d $J=3,2$ Hz), 7,17 (1H d $J=2,1$ Hz), 7,07 (1H dd, $J=2,1, 0,6$ Hz), 6,54 (1H, d, $J=5,4$ Hz) 5,71 (1H, d $J=7,7$ Hz), 4,36 (1H, m), 3,66 (3H, s), 2,72 (3H, s), 1,31 (6H, d, $J=6,6$ Hz), ESIMS (MH $^+$) 463,10

Análisis Calculario para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2 \cdot 0,33 \text{ H}_2\text{O}$ C, 61,59, H, 4,87, N, 11,97, Encontrado C, 61,48 H, 4,67, N 11,86

Ejemplo 67(a) isobutilamida del ácido 6-metoxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico

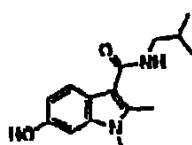


Este material se preparó a partir de ácido 1,2-dimetil-6-metoxi 1H-indol-3-carboxílico 16 c, cloruro de oxalilo e isopropilamina de una manera como se describe previamente para el ejemplo 16 d ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,56 (1H d $J=8,6$ Hz) 6,85 (1H, dd, $J=2,2, 8,6$ Hz), 6,78 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 3,87 (3H, s), 3,63 (3H, s), 3,32 (2H, m), 2,69 (3H, s), 1,93 (1H m), 1,02 (3H, s), 1,00 (3H, s) LCMS (ESI $^+$) [M+H] $^+$ /z Calculado 275, encontrado 275

Ejemplo 67(b) isobutilamida del ácido 6-hidroxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico

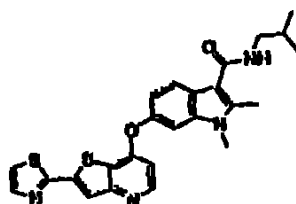
568 119

117



Este material se preparó de isobutillamida del ácido 6-metoxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico 66 a, por tratamiento con BBR_3 de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 d ^1H RMN (300 MHz CD_3OD) δ 7.52 (1H d $J=8.5$ Hz), 6.74 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.68 (1H dd $J=2.3, 8.5$ Hz), 3.61 (3H s) 3.22 (2H, m), 2.58 (3H, s), 1.95 (1H, m), 1.02 (3H, s) 1.00 (3H, s) LCMS (ESI+) $[\text{M}+\text{H}]^+/z$ Calculado 261, encontrado 261

Ejemplo 67 Isobutillamida del ácido 1,2-dimetil-6-(2-tiazol-2-il-fieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-1H-indol-3-carboxílico



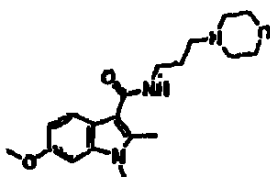
10

Este material se preparó por reacción de 7-cloro-2-(1,3-tiazol-2-il)fieno[3,2-b]piridina 41 a (0.086 g, 0.34 mmol) con 6-hidroxi-N-isobutyl-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxamida 67 h (0.087g, 0.34 mmol) y Cs_2CO_3 (0.120 g, 0.34 mmol) para dar un sólido amarillo pálido (0.065 g 40%) ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.46 (1H, d $J=5.5$ Hz) 7.93 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 7.75 (1H d $J=8.6$ Hz), 7.42 (1H, d, $J=3.2$ Hz) 7.18 (1H d, $J=2.1$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J=2.1, 8.6$ Hz) 6.55 (1H, d $J=5.5$ Hz), 5.95 (1H, s), 3.66 (3H, s), 3.35 (1H t $J=6.4$ Hz), 2.73 (3H, s) 1.95 (1H, m), 1.03 (6H, d, $J=6.8$ Hz), ESIMS (MH^+) 477.05

Análisis Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2 \cdot 0.4 \text{ H}_2\text{O}$, C, 62.06, H, 5.17, N, 11.58, Encontrado C, 61.97, H, 5.00, N, 11.47

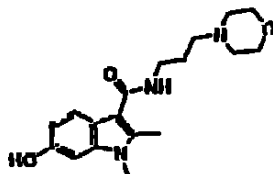
20

Ejemplo 68(a) 6-metoxi-1,2-dimetil-N-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-indol-3-carboxamida



Este material se preparó a partir de ácido 6-metoxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico **16 c** (0,483 g, 2,20 mmol) con cloruro de oxalilo 2,0 M en CH₂Cl₂ (2,2 ml, 4,4 mmol) y 3-morfolin-4-il-propilamina de una manera como se describe previamente para el ejemplo **16 d** para dar un sólido blanco (0,445 g, 59%) ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (1H d, J=8,6 Hz), 6,82 (1H dd, J=2,3, 8,6 Hz), 6,77 (1H d, J=2,3 Hz), 6,71 (1H, s), 3,87 (3H, s), 3,62 (3H, s), 3,57 (6H, m), 2,69 (3H, s), 2,50 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,43 (4H, m), 1,81 (2H, m) ESIMS (MH⁺) 346,20

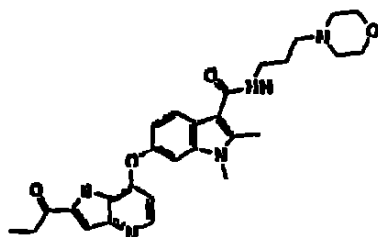
Ejemplo 68(b) 6-hidroxi-1,2-dimetil-N-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-indol-3-carboxamida



Este material se preparó de 6-metoxi-1,2-dimetil-N-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-indol-3-carboxamida **66 a** (0,445 g, 1,29 mmol) por tratamiento con BBr₃ 1,0 M en CH₂Cl₂ (3,86 ml, 3,86 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo **1 d** para dar un sólido blanco (0,445 g, 59%) ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,49 (1H d, J=8,6 Hz), 6,71 (1H, s), 6,64 (1H dd, J=2,2, 8,6 Hz), 3,87 (4H, m), 3,56 (3H, s), 3,47 (2H, t, J=6,4 Hz), 3,10-3,24 (6H, m), 2,55 (3H, s), 2,00 (2H, m) ESIMS (MH⁺) 332,15

522 121
570

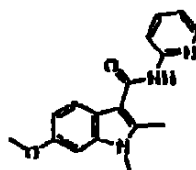
Ejemplo 68 (3-morfolin-4-il-propil)amida del ácido 1,2-dimetil-6-(2-propionil-lleño[3,2-b]piridin-7-iloil)-1H-indol-3-carboxílico



Este material se preparó por reacción de 1-(7-clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)propan-1-ona 51 a (0,074 g, 0,33 mmol) con 6-hidroxi-1,2-dimetil-N-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-indol-3-carboxamida 68 b (0,110 g, 0,33 mmol) y Cs₂CO₃ (0,108 g, 0,33 mmol) de una manera como se describe previamente en el ejemplo 1 para dar un sólido blanco (0,019 g, 11%) ¹H RMN (300 MHz DMSO-d₆) δ 8,58 (1H d J=5,5 Hz) 8,47 (1H s) 7,82 (1H d J=8,5 Hz), 7,60 (1H t, J=5,6 Hz), 7,55 (1H d, J=2,1 Hz), 7,04 (1H dd, J=2,1, 8,5 Hz), 6,67 (1H d, J=5,5 Hz), 3,67 (3H, s), 3,54 (4H, m), 3,20 (2H, q, J=7,2 Hz), 2,60 (3H, s), 2,36 (8H, m), 1,71 (2H, m), 1,13 (3H t, J=7,2 Hz), ESIMS (MH⁺) 521,15

Análisis Calculado para C₂₈H₃₂N₄O₄S 1,5 H₂O C 61,40, H 6,44, N 10,23
Encontrado C 61,40, H, 6,13 N 10,09

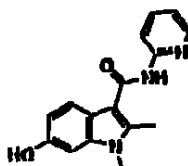
Ejemplo 69(a) piridin-2-il-amida del ácido 6-metoxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico



Este material se preparó a partir de ácido 1,2-dimetil-6-metoxi-1H-indol-3-carboxílico 16 c, cloruro de oxalilo y propilamina de una manera como se describe previamente para el ejemplo 16 d ¹H RMN (300 MHz CDCl₃) δ 8,34-8,37 (2H, m), 8,30 (1H, d J=5,0 Hz), 7,78 (1H, d J=8,7 Hz), 7,71 (1H d J=8,9 Hz) 7,03 (1H m) 6,92 (1H dd, J=2,3, 8,9 Hz) 6,82 (1H d, J=2,3 Hz) 3,89 (3H s) 3,68 (3H, s), 2,76 (3H s) LCMS (ESI+) [M+H]⁺/z Calculado 296 encontrado 296

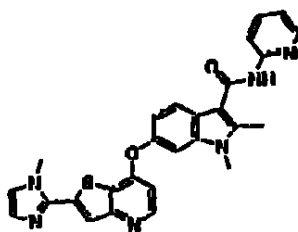
573 141
571

Ejemplo 69(b) piridin-2-il-amida del ácido 6-hidroxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico



Este material se preparó a partir de piridin-2-il-amida del ácido 6-metoxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico **69 a**, por tratamiento con BBr_3 de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 d ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (1H, m) 8,24 (1H, d, $J=8.3$ Hz) 7,82 (1H, m), 7,64 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7,12 (1H, m), 6,82 (1H, d, $J=2.2$ Hz) 6,76 (1H, dd, $J=2.2$, 8.7 Hz) 3,66 (3H, s) 2,69 (3H, s) LCMS (ESI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado 282, encontrado 282

Ejemplo 69 piridin-2-il-amida del ácido 1,2-dimetil-6[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)teno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-1H-indol-3-carboxílico

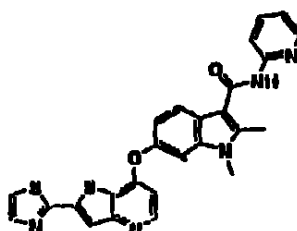


Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)teno[3,2-b]piridina **1 e** con piridin-2-il-amida del ácido 6-hidroxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico **69 b** y Cs_2CO_3 de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,43 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 8,33 (1H, s), 8,20 (1H, d, $J=3.8$ Hz), 7,75-7,95 (3H, m) 7,61 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,11 (2H, m), 7,03 (1H, s), 6,60 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 4,05 (3H, s), 3,73 (3H, s) 2,68 (3H, s) LCMS (ESI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado 495 encontrado 495

Análisis ($\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2\text{S} \cdot 1.0 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N

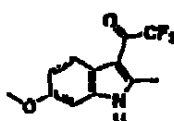
~~574~~ 123
576

Ejemplo 70 piridin-2-il-amida del ácido 1,2-dimetil-6-(2-tiazol-2-il-tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-1H-indol-3-carboxílico



Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-2-(1,3-tiazol-2-il)tieno[3,2-b]piridina **41 a** (0,117 g, 0,46 mmol) con 6-hidroxil-1,2-dimetil-N-piridin-2-il-1H-indol-3-carboxamida **69 b** (0,130 g, 0,46 mmol) y Cs_2CO_3 (0,150 g, 0,46 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar un sólido amarillo (0,151 g, 22%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,48 (1H, d, $J=5,5$ Hz) 8,38 (1H, s) 8,35 (1H, s), 8,30 (1H, d, $J=3,77$ Hz), 7,95 (2H, s), 7,88 (1H, d, $J=3,2$ Hz) 7,75 (1H, m), 7,42 (1H, d, $J=3,39$ Hz), 7,22 (1H, d, $J=1,9$ Hz), 7,12 (1H, dd, $J=1,9, 8,6$ Hz), 7,04 (1H, dd, $J=5,1, 8,6$ Hz) 6,56 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 3,70 (3H, m), 2,80 (3H, m), ESIMS (MH^+) 498,05
Análisis Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2 \cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O}$ C, 62,53 H, 3,88, N, 14,02, Encontrado C, 62,44 H 3,96 N, 13,83

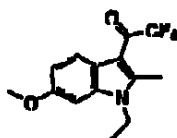
Ejemplo 71(a) 2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)etanona



A una disolución de 6-metoxi-2-metil-1H-indol (1 g, 6,2 mmol) (preparada según JACS 1989, 110, 2242) en 25 ml de THF se añadió TFAA (1,56 g, 7,44 mmol) con enfriamiento en un baño de hielo. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante dos horas y se concentró a vacío. El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía en columna (eluyendo con CH_2Cl_2) para dar 1,34 g de producto en forma de sólido amarillo pálido (rendimiento del 82%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,90 (1H, d, $J=8,9$ Hz), 6,87 (1H, dd, $J=2,2, 8,9$ Hz), 6,80 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 3,82 (3H, s), 2,60 (3H, s)

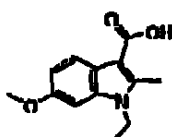
575 124
573

Ejemplo 71(b) 1-(1-etil-6-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona



A una disolución de 2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)etanona 71 a (1.3 g, 5.05 mmol) en 20 ml de THF anhidro se añadió yoduro de etilo (2.36 g, 15.15 mmol) e hidruro de sodio (404 mg, al 60% en aceite mineral, 10.1 mmol) con enfriamiento en un baño de hielo. La mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante unas cuatro horas adicionales. La reacción se enfrió rápidamente con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró en un rotavapor. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc al 20-30% en hexanos) para dar un aceite marrón (580 mg, 40% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 6.93 (1H, dd, $J=2.3, 8.9$ Hz), 6.82 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 4.18 (2H, m), 3.88 (3H, s), 2.76 (3H, s), 1.40 (3H, m).

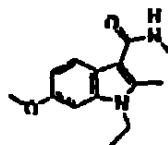
Ejemplo 71(c) ácido 1-etil-6-metoxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico



A una disolución de 1-(1-etil-6-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona 71 b (580 mg, 2.03 mmol) en 10 ml de etanol se añadió una disolución de KOH (1.1 g, 20 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla se calentó a refluxo durante 1 hora y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió HCl concentrado para ajustar el pH a 1. La mezcla se extrajo con EtOAc y la capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró a vacío. El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía en columna (eluyendo con MeOH al 1-2% en CH_2Cl_2) para dar 350 mg de producto en forma de sólido marrón (rendimiento del 74%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 6.90 (1H, dd, $J=2.2, 8.7$ Hz), 6.80 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 4.14 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 3.88 (3H, s), 2.77 (3H, s), 1.37 (3H, t, $J=7.2$ Hz).

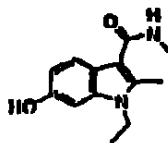
~~578~~ 125.
574

Ejemplo 71(d) metilamida del ácido 1-etil-6-metoxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico



Este material se preparó por la reacción de ácido 1-etil-6-metoxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico 71 c (350 mg, 1.5 mmol) cloruro de oxalilo (1.1 ml, disolución 2.0 M) y metilamina (1.5 ml, disolución 2.0 M) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 16 d para dar 350 mg de producto en forma de sólido beis (rendimiento del 95%) ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (1H, d J=8.7 Hz), 6.84 (1H dd J=2.3, 8.7 Hz), 6.80 (1H d J=2.3 Hz) 5.84 (1H s ancho) 4.10 (2H q, J=7.2 Hz) 3.87 (3H, s), 3.03 (3H, d, J=4.9 Hz), 2.70 (3H, s) 1.33 (3H t J=7.2 Hz)

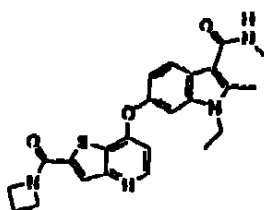
Ejemplo 71(e) metilamida del ácido 1-etil-6-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico



Este material se preparó a partir de metilamida del ácido 1-etil-6-metoxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico 71 d (350 mg, 1.42 mmol) por tratamiento con BBr₃ de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 d para dar 280 mg de producto en forma de sólido blanco (rendimiento del 85%) ¹H RMN (400 MHz CDCl₃) δ 7.48 (1H d, J=8.3 Hz), 6.73-6.77 (2H, m), 6.01 (1H s ancho), 4.04 (2H, q, J=7.2 Hz) 3.03 (3H d J=4.9 Hz), 2.66 (3H, s), 1.31 (3H t, J=7.2 Hz)

77 126
575

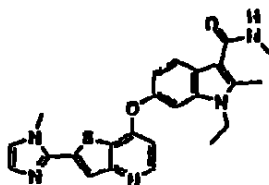
**Ejemplo 71 metilamida del ácido 6-[2-(azetidin-1-il-carbonil)-7-
iloxi]-1-etil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico**



Este material se preparó por la reacción de 2-(azetidin-1-il-carbonil)-7-
clorotieno[3,2-b]piridina 25 a con metilamida del ácido 1-etil-6-hidroxi-2-metil-1H-indol-
3-carboxílico 71 e y Cs_2CO_3 de una manera como se describe previamente para el
ejemplo 1 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,47 (1H, d $J=5.5$ Hz), 7.75 (2H m) 7.16 (1H,
d $J=1.7$ Hz) 7.01 (1H dd $J=1.7$ 8.4 Hz) 6,58 (1H d $J=5.5$ Hz) 5.91 (1H s ancho),
4.59 (2H m) 4.28 (2H m), 4,11 (2H, m), 3.05 (3H d $J=4.0$ Hz), 2.72 (3H s) 2.45 (2H,
m), 1,33 (3H, m) LCMS (ESI+) $[\text{M}+\text{H}]^+/z$ Calculado 449, encontrado 449

Análisis ($\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O} \cdot 0,25 \text{MeOH}$) C, H, N

**Ejemplo 72 metilamida del ácido 1-etil-2-metil-6-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-
tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-1H-indol-3-carboxílico**

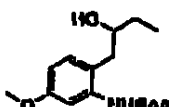


Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-2-(1-metil-1H-imidazol-2-
il)tieno[3,2-b]piridina 1 e con metilamida del ácido 1-etil-6-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-
carboxílico 71 e y Cs_2CO_3 de una manera como se describe previamente para el
ejemplo 1 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (1H d $J=5.4$ Hz), 7,74 (1H, d, $J=8.7$ Hz),
7.68 (1H s) 7,18 (1H d, $J=1,9$ Hz), 7,14 (1H s), 7.05 (1H d, $J=1,9$ Hz) 7,02 (1H s),
6.54 (1H d, $J=5.4$ Hz) 5,92 (1H, s ancho), 4,11 (2H m), 3,98 (3H, s) 3.05 (3H d
 $J=4,7$ Hz), 2.72 (3H, s) 1,33 (3H, m) LCMS (ESI+) $[\text{M}+\text{H}]^+/z$ Calculado 446, encontrado
446

Análisis ($\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O} \cdot 0,5 \text{MeOH}$) C H N

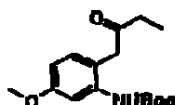
578 421
576

Ejemplo 73(a) éster t-butilico del ácido [2-(2-hidroxi-butil)-5-metoxi-fenil]carbámico



A una disolución de éster t-butilico del ácido (5-metoxi-2-metil-fenil)carbámico (6.95 g, 29.3 mmol) en 100 ml de THF enfriado a -45°C se añadió sec-BuLi (45 ml, 58.5 mmol) lentamente para mantener la temperatura más baja de -45°C . La mezcla de reacción se agitó y calentó a -20°C ; a continuación se enfrió a -45°C y se añadió propionaldehído (2.67 ml, 36.63 mmol). La mezcla de reacción se agitó y calentó hasta temperatura ambiente durante 1 h, se enfrió rápidamente con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna (EtOAc al 10-15% en hexano) para dar un aceite incoloro (3.40 g, 39%). ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.96 (1H, s), 7.44 (1H, s), 6.96-7.00 (1H, m), 6.55 (1H, m), 3.80 (3H, s), 2.60-2.76 (2H, m), 1.93-1.95 (2H, m), 1.50 (9H, s), 0.93-1.01 (4H, m). ESIMS (MNa^+) 318.20.

Ejemplo 73(b) éster t-butilico del ácido [5-metoxi-2-(2-oxo-butil)fenil]carbámico

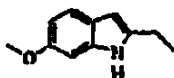


A una disolución del reactivo de Dess-Martin (2.82 g, 6.66 mmol) en 80 ml de THF enfriado a 0°C se añadió éster t-butilico del ácido [2-(2-hidroxi-butil)-5-metoxi-fenil]carbámico 73 a (1.64 g, 5.57 mmol) en 20 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó y calentó hasta temperatura ambiente durante 2 h, se enfrió rápidamente con NaHCO_3 medio saturado, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna (EtOAc al 10-15% en hexano) para dar un aceite incoloro (1.36 g, 84%). ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.67 (1H, s ancho), 7.48 (1H, s), 6.99-7.03 (1H, m), 6.56-6.60 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.59 (2H, s), 2.53-2.61 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 1.51 (9H, s), 1.02 (3H, t, $J=7.2$ Hz). ESIMS (MNa^+) 316.10.

Ejemplo 73(a) 2-etil-6-metoxi-1H-indol

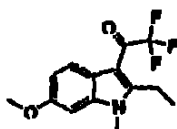
577 128

128



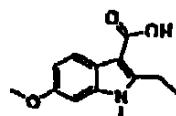
A una disolución de éster 1 butírico del ácido [5-metoxi-2-(2-oxo-butil)-
fenil]carbámico 73 h (1,36 g, 4.65 mmol) en 10 ml de THF se añadió 4 ml de TFA. La
mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, se enfrió
rápidamente con 50 ml de H₂O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó
sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna
(EtOAc al 10-15% en hexano) para dar un sólido amarillo pálido (1.36 g, 73%). ¹H
RMN (CDCl₃) δ 7.75 (1H, s ancho), 7.49 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.81 (1H, s), 6.73 (1H, d,
J=8.6 Hz), 3.83 (3H, s), 2.75 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.32 (3H, t, J=7.5 Hz). ESIMS (MH⁺)
272.10

Ejemplo 73(d) 1-(2-etil-6-metoxi-1H-indol-3-yl)-2,2,2-trifluoroetanona



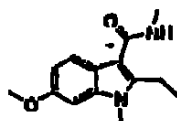
A una disolución de 2-etil-6-metoxi-1H-indol 73 c (1.79 g, 10.2 mmol) en 50 ml
de THF a 0°C se añadió TFAA (1.58 ml, 11.22 mmol). La mezcla de reacción se agitó
a 0°C durante 1 h, a continuación se concentró y se seco a vacío, y que se usó sin
purificación. ESIMS (MH⁺) 272.10. El residuo anterior se disolvió en 25 ml de THF y
se enfrió a 0°C, se añadió MeI (1.59 ml, 25.5 mmol) y NaH (60%, 0.816 g, 20.4 mmol).
La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se enfrió rápidamente con
H₂O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró.
El residuo se purificó por cromatografía flash en columna (EtOAc al 25% en hexano)
para dar un sólido de color amarillo (2.42 g, 73%). ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.88 (1H, d,
J=8.9 Hz), 6.94 (1H, dd, J=2.4, 8.9 Hz), 6.81 (1H, s), 3.88 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.20
(2H, q, J=7.5 Hz), 1.27 (3H, t, J=7.5 Hz). ESIMS (MH⁺) 286.10

Ejemplo 73(e) ácido 2-etil-6-metoxi-1-metil-1H-indol-3-carboxílico



Se añadió KOH (1.9 g, 33.49 mmol) en 20 ml de H₂O a una disolución de 1-(2-etil-6-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanol 73 d (2.42 g, 8.47 mmol) en 20 ml de EtOH. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 8 h y se concentró. El residuo se disolvió en H₂O, se acidificó con HCl 1 N hasta pH 1 y se filtró. El sólido se purificó por cromatografía flash en columna (CH₃OH al 2-5% en CH₂Cl₂) para dar un sólido de color amarillo (1.3 g, 72%). ¹H RMN (CDCl₃) δ 11.88 (1H, s ancho), 7.82 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.04 (1H, s), 6.77 (1H, d, J=8.7 Hz), 3.80 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.51 (2H, q, J=7.4 Hz), 1.15 (3H, t, J=7.4 Hz). ESIMS (MH⁺) 234.05.

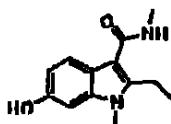
Ejemplo 73(f) metilamida del ácido 2-etil-6-metoxi-1-metil-1H-indol-3-carboxílico



Se añadió cloruro de tionilo (0.383 ml, 4.45 mmol) a una disolución del ácido 2-etil-6-metoxi-1-metil-1H-indol-3-carboxílico 73 e (0.347 g, 1.48 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 min y se concentró. El residuo se disolvió en 5 ml de CH₂Cl₂ y se añadió metilamina (2.0 M en THF, 2.22 ml, 4.44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. a continuación se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (CH₃OH al 2-5% en CH₂Cl₂) para dar un sólido de color amarillo (0.267 g, 73%). ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.47 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.80 (1H, s), 6.69 (1H, d, J=8.7 Hz), 3.47 (3H, s), 3.58 (3H, s), 3.00 (2H, q, J=7.4 Hz), 2.83 (3H, s), 1.14 (3H, t, J=7.4 Hz). ESIMS (MH⁺) 247.10.

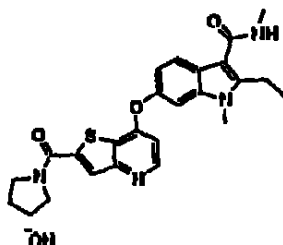
579

Ejemplo 73(g) metilamida del ácido 2-etil-6-hidroxi-1-metil-1H-indol-3-carboxílico.



A una disolución de metilamida del ácido 2-etil-6-metoxi-1-metil-1H-indol-3-carboxílico 73 f (0.267 g, 1.08 mmol) en 15 ml de CH₂Cl₂ a 0°C se añadió BBr₃ (1.0 M en CH₂Cl₂, 3.25 ml, 3.25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se enfrió rápidamente con NH₄OH saturado para conseguir pH 10. La mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo con CH₃OH al 10% en CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna (CH₃OH al 3.5% en CH₂Cl₂) para dar un sólido de color amarillo pálido (0.170 g, 63%). ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.40 (1H, d, J=8.5 Hz), 6.85 (1H, s), 6.59 (1H, d, J=8.5 Hz), 3.53 (3H, s), 3.28 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.82 (3H, s), 1.13 (3H, t, J=7.5 Hz). ESIMS (MH⁺) 233.15.

Ejemplo 73 metilamida del ácido 2-etil-6-[2-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-lileno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-1-metil-1H-indol-3-carboxílico

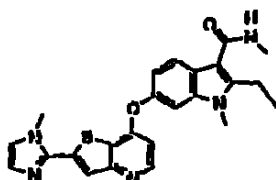


El material se preparó por la reacción de (7-cloro-lileno[3,2-b]piridin-2-il)-(3-hidro-α-pirrolidin-1-il)metanona 4 a (0.146 g, 0.517 mmol) con metilamida del ácido 2-etil-6-hidroxi-1-metil-1H-indol-3-carboxílico 73 g (0.080 g, 0.344 mmol) y Cs₂CO₃ (0.112 g, 0.344 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar 30 mg (rendimiento del 18%) de un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8.34 (1H, d, J=5.5 Hz), 7.69-7.70 (2H, m), 7.26 (1H, s), 6.91 (1H, d, J=6.8 Hz), 6.65 (1H, d, J=5.5 Hz), 4.39 (1H, m), 3.90 (2H, m), 3.67-3.61 (5H, m), 2.99 (2H, m), 2.86 (3H, m), 2.00 (2H, m), 1.14-1.19 (3H, m). ESIMS (M+H⁺) 479.10.

~~580~~ 131
580

Análisis Calculado para $C_{25}H_{28}N_4O_4S$ 0,55 CH_2Cl_2 C, 58,42, H 5,20, N, 10,67
Encontrado C, 58,47, H, 5,43, N, 11,31

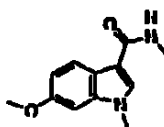
Ejemplo 74 metilamida del ácido 2-etil-1-metil-6-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-yl)-
tieno[3,2-b]piridina-7-iloxi]-1H-indol-3-carboxílico



5

Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-2-(1-metil-1H-imidazol-2-
il)tieno[3,2-b]piridina 1 e (0,084 g, 0,34 mmol) con 2-etil-6-hidroxi-N,1-dimetil-1H-indol-
3-carboxamida 73 g (0,078 g 0,33 mmol) y Cs_2CO_3 (0,111 g, 0,34 mmol) de una
manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar un sólido blancuzco
10 (0,058 g, 40%) ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (1H, d, $J=5,4$ Hz), 7,68 (1H, d
 $J=8,6$ Hz), 7,59 (1H, s), 7,24 (1H, d $J=1,9$ Hz), 7,17 (1H, s), 6,96 (1H, s), 6,90 (1H, dd
 $J=1,9, 8,6$ Hz), 6,50 (1H, d $J=5,4$ Hz), 3,07 (3H, s), 3,50 (3H, s), 3,01 (2H, m), 2,85
(3H, s), 1,14 (3H, m) HRMS (MH^+) Calculado 446,1655, Encontrado 446,1651
Ejemplo 75(a) metilamida del ácido 6-metoxi-1-metil-1H-indol-3-carboxílico

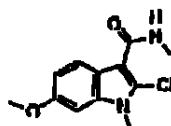
15



Este material se preparó a partir de ácido 6-metoxi-1-metil-1H-indol-3-
carboxílico 16 b (2,39 g, 10,9 mmol), cloruro de oxalilo y metilamina de una manera
como se describe previamente para el ejemplo 16 d para dar un sólido marrón (1,00 g,
20 45%) ^1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,97 (1H, d, $J=0,7$ Hz), 7,76 (2H, m), 6,99 (1H,
d, $J=2,3$ Hz), 6,77 (1H, dd, $J=2,3, 8,7$ Hz), 3,80 (3H, s), 3,76 (3H, s), 2,74 (3H, s)
ESIMS (MH^+) 219,05

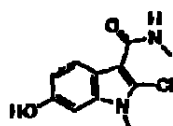
~~83~~ ~~191~~
581

Ejemplo 75(b) metilamida del ácido 2-cloro-6-metoxi-1-metil-1H-indol-3-carboxílico



Se añadió N-clorosuccinimida (0,150 g, 1,12 mmol) a una disolución de 6-metoxi-N 1-dimetil-1H-indol-3-carboxamida 75 a (0,243 g, 1,11 mmol) en CCl₄ (10 ml) y DMF (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 3 h y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase inversa eluyendo con CH₃OH al 0-1% en EtOAc y CH₂Cl₂ 1:1 para dar un aceite de color marrón (0,243 g, rendimiento del 87%), ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (1H, d, J=8,6 Hz), 6,38 (1H, d, J=8,6 Hz), 6,19 (1H, s), 3,35 (3H, s), 2,96 (3H, s), 2,52 (3H, s). ESIMS (MH⁺) 253,05.

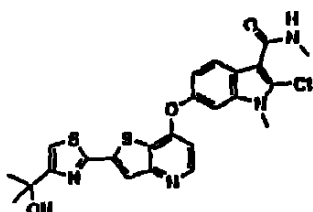
Ejemplo 75(c) metilamida del ácido 2-cloro-6-hidroxi-1-metil-1H-indol-3-carboxílico



Este material se preparó por reacción de 2-cloro-6-metoxi-N 1-dimetil-1H-indol-3-carboxamida 75 b (0,38 g, 1,4 mmol) con BBr₃ 1,0 M en CH₂Cl₂ (4,19 ml, 4,19 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 d para dar un sólido blancuzco (0,195 g, 85%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,61 (1H, d, J=8,3 Hz), 6,55 (1H, s), 6,62 (1H, d, J=2,1 Hz), 3,56 (3H, s), 2,85 (3H, s). ESIMS (MH⁺) 239,00.

584 193
582

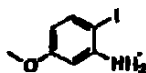
Ejemplo 75 metilamida del ácido 2-cloro-6-(2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)tiazol-2-il]fieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico



Este material se preparó por la reacción de 2-[2-(7-clorofieno[3,2-b]piridin-2-il)-1,3-tiazol-4-il]propan-2-ol **40 a** (0,102 g, 0,33 mmol) con 2-cloro-6-hidroxi-N,1-dimetil-1H-indol-3-carboxamida **75 c** (0,085 g, 0,33 mmol) y Cs₂CO₃ (0,108g, 0,33 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar un sólido blancuzco (0,039 g, 21%) ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (1H d J=5,5 Hz) 8,31 (1H d J=8,3 Hz) 7,82 (1H m), 7,20 (1H s) 7,14 (1H, s) 7,07 (2H m), 6,47 (1H d J=5,5 Hz), 6,34 (1H m) 3,60 (3H, s), 3,01 (3H, d J=4,7 Hz) 1,60 (6H s)

Análisis Calculado para C₂₄H₂₁N₄O₃S₂Cl 0,6 H₂O CH₃OH C 54,71, H, 4,53 N, 10,36, Encontrado C, 54,56, H 4,45, N, 10,17

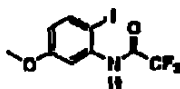
Ejemplo 76(a) 2-yodo-5-metoxi-fenilamina



A una disolución de 4-yodo-3-nitroanisol (5 g 17,9 mmol) en 100 ml de metanol se añadió FeCl₃ (50 mg 0,3 mmol) y carbón activado (40 mg). La mezcla se calentó a reflujo y se añadió gota a gota hidralina hidrato (1,75 g, 35 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante unas 8 horas adicionales y se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc al 10% en hexanos) para dar 4,05 g de producto en forma de aceite amarillo pálido (rendimiento del 91%) ¹H RMN (300 MHz CDCl₃) δ 7,47 (1H d, J=8,7 Hz), 6,31 (1H d, J=2,8 Hz), 6,13 (1H, dd, J=2,8 8,7 Hz) 3,73 (3H, s)

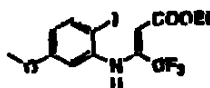
~~585~~ 194
583

Ejemplo 76(h) 2,2,2-trifluoro-N-(2-yodo-5-metoxi-fenil)acetamida



A una disolución de 2-yodo-5-metoxi-fenilamina 76 a (4.05 g, 16.3 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ anhidro se añadió TFAA (4.1 g, 19.5 mmol). La mezcla se agitó a 36°C durante la noche. La TLC indicó que quedaba algo del material de partida. Se añadió TFAA adicional (4.1 g, 19.5 mmol) y se agitó a 38°C durante otras 24 horas. La mezcla se concentró en rotovapor y se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc al 5-10% en hexanos) para dar 4.6 g de producto (rendimiento del 81%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.66 (1H, d, J=8.9 Hz), 6.59 (1H, dd, J=2.8, 8.9 Hz), 3.82 (3H, s).

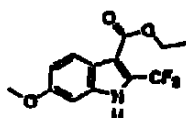
Ejemplo 76(r) éster etílico del ácido 4,4,4-trifluoro-3-(2-yodo-5-metoxi-fenilamino)-but-2-enoico



Una disolución de 2,2,2-trifluoro-N-(2-yodo-5-metoxi-fenil)acetamida 76 b (4.6 g, 13.3 mmol) y (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (8.7 g, 25 mmol) en 50 ml de tolueno se llevó a refluxo durante 5 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La disolución se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc al 2-6% en hexanos) para dar 4.8 g de producto (rendimiento del 87%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.57 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.83 (1H, d, J=2.8 Hz), 6.57 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 5.43 (1H, s), 4.23 (2H, m), 3.76 (3H, s), 1.55 (3H, s), 1.31 (3H, m).

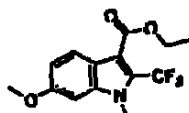
586 139
584

Ejemplo 76(d) éster etílico del ácido 6-metoxi-2-trifluorometil-1H-indol-3-carboxílico



Una mezcla de éster etílico del ácido 4,4,4-trifluoro-3-(2-yodo-5-metoxi-
 5 fenilamino)but-2-enólico 76 c (0.5 g, 1.2 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (22.4 mg, 0.1 mmol) PPh_3
 (52.5 mg, 0.2 mmol) y NaHCO_3 (50.5 mg, 6 mmol) en 5 ml de DMF se calentó a 120°C
 en argón durante 24 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se vertió
 en EtOAc/agua y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se
 concentró en rotovapor. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar
 10 217 mg de producto (rendimiento del 63%). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8.00 (1H, d,
 $J=9.0$ Hz), 6.96 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 6.90 (1H, dd, $J=2.0, 9.0$ Hz), 4.37 (2H, m), 3.84 (3H,
 s), 1.40 (3H, m).

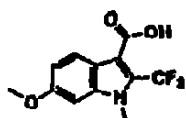
Ejemplo 76(e) éster etílico del ácido 6-metoxi-1-metil-2-trifluorometil-1H-indol-3-carboxílico



Este material se preparó a partir de éster etílico del ácido 6-metoxi-2-
 trifluorometil-1H-indol-3-carboxílico 76 d (1.64 g, 5.7 mmol) por tratamiento con NaH
 (274 mg al 60% en aceite mineral, 6.84 mmol) y yoduro de metilo (1.21 g, 8.55 mmol)
 y NaH de una manera como se describe previamente para el ejemplo 16 b para dar
 20 1.5 g de producto (rendimiento del 87%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (1H, dd,
 $J=3.7, 8.8$ Hz), 6.94 (1H, dd, $J=2.3, 9.1$ Hz), 6.77 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 4.40 (2H, m), 3.89
 (3H, s), 3.86 (3H, s), 1.41 (3H, m).

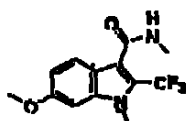
585 126

Ejemplo 76(f) ácido 6-metoxi-1-metil-2-trifluorometil-1H-indol-3-carboxílico



A una disolución de éster etílico del ácido 6-metoxi-1-metil-2-trifluorometil-1H-indol-3-carboxílico 76 e (1.5 g, 4.98 mmol) en 10 ml de THF y 5 ml de MeOH se añadió una disolución de KOH (2.8 g, 50 mmol) en 5 ml de agua con enfriamiento en un baño de hielo. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió disolución de HCl acuoso concentrado para ajustar el pH a 1. La mezcla se extrajo con EtOAc y la capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía en columna (eluyendo con MeOH al 1-5% en CH₂Cl₂) para dar 880 mg de producto (rendimiento del 65%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7.90 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.01 (1H, d, J=2.1 Hz), 6.91 (1H, dd, J=2.1, 9.0 Hz), 3.90 (3H, s), 3.88 (3H, s).

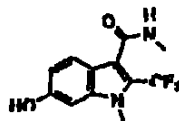
Ejemplo 76(g) metilamida del ácido 6-metoxi-1-metil-2-trifluorometil-1H-indol-3-carboxílico



Este material se preparó a partir de ácido 6-metoxi-1-metil-2-trifluorometil-1H-indol-3-carboxílico 76 f (880 mg, 3.22 mmol) cloruro de oxalilo (3 ml, disolución 2.0 M) y metilamina (5 ml, disolución 2.0 M) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 16 d para dar 900 mg de producto en forma de sólido blanco (rendimiento del 98%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (1H, d, J=8.9 Hz), 6.88 (1H, dd, J=2.1, 8.9 Hz), 6.73 (1H, d, J=2.1 Hz), 5.80 (1H, s ancho), 3.88 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.04 (3H, d, J=4.9 Hz).

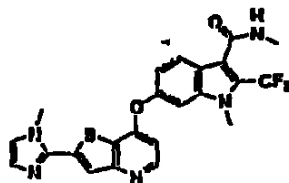
522 197
586

Ejemplo 76(h) metilamida del ácido 6-hidroxi-1-metil-2-trifluorometil-1H-indol-3-carboxílico



Este material se preparó a partir de metilamida del ácido 6-metoxi-1-metil-2-trifluorometil-1H-indol-3-carboxílico **76 g** (900 mg 3.14 mmol) por tratamiento con BBr_3 de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 d para dar 780 mg de producto en forma de sólido blanco (rendimiento del 89%) ^1H RMN (300 MHz CD_3OD) δ 7.44 (1H d, $J=8.7$ Hz) 6.76-6.81 (2H, m) 3.77 (1H s) 2.93 (3H, s)

Ejemplo 76 metilamida del ácido 1-metil-6-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)leno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-2-trifluorometil-1H-indol-3-carboxílico

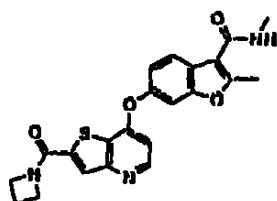


Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)leno[3,2-b]piridina **1 a** con metilamida del ácido 6-hidroxi-1-metil-2-trifluorometil-1H-indol-3-carboxílico **76 h** y Cs_2CO_3 de una manera como se describe para el ejemplo 1 ^1H RMN (300 MHz $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.51 (1H d $J=5.5$ Hz), 7.89 (1H s), 7.78 (1H s) 7.72 (1H d $J=8.6$ Hz), 7.41 (1H s) 7.18 (1H d, $J=9.8$ Hz) 7.03 (1H s), 6.66 (1H, d $J=5.4$ Hz) 3.99 (3H, s) 3.86 (3H s) 2.81 (3H, s) LCMS (ESI+) $[\text{M}+\text{H}]^+/z$ Calculado 486, encontrado 486

Análisis ($\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S} \cdot 1.3 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N

~~585~~ 138
587

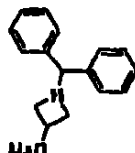
Ejemplo 77 metilamida del ácido 6-[2-(azetidina-1-carbonil)-lieno[3,2-b]piridin-7-iloxy]-2-metil-benzofuran-3-carboxílico



Este material se preparó por la reacción de 2-(azetidin-1-yl-carbonil)-7-clorolleno[3,2-b]piridina 2⁵ a (100 mg, 0.40 mmol) con metilamida del ácido 6-hidroxi-2-metilbenzofuran-3-carboxílico (100 mg, 0.49 mmol) y Cs₂CO₃ (257 mg, 0.79 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar 124 mg (74%) de un sólido marrón. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8.56 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.99 (1H, d, J=4.6 Hz), 7.89 (1H, s), 7.83 (1H, d, J=0.6 Hz), 7.66 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.24 (1H, dd, J=8.6, 2.3 Hz), 6.70 (1H, d, J=5.3 Hz), 4.61 (2H, t, J=7.6 Hz), 4.10 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.81 (3H, d, J=4.6 Hz), 2.63 (3H, s), 2.35 (2H, p, J=7.7 Hz).

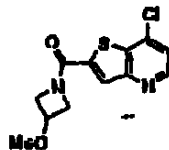
Análisis Calculado para C₂₂H₁₈N₃O₄S · 0.5 H₂O: C, 62.03, H, 4.61, N, 9.86, S, 7.53. Encontrado: C, 62.31, H, 4.65, N, 9.60, S, 7.34.

Ejemplo 78(a) 1-bencilidril-3-metoxi-azetidina



A una disolución enfriada con hielo de 1-bencilidrilazetidin-3-ol 9a (1.0 g, 4.2 mmol) en DMF (10 ml) se añadió una dispersión de NaH al 60% en aceite mineral (0.25 g, 6.3 mmol). Después de 30 min a 0°C se añadieron 5 ml más de DMF junto con yoduro de metilo (0.39 ml, 6.3 mmol). Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a temperatura ambiente (ta). Después de 1.5 h, la reacción se vertió sobre salmuera y se extrajo con Et₂O (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con Hexanos/EtOAc (1:1) para dar 910 mg (92%) de un aceite incoloro que cristalizó al reposar. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ

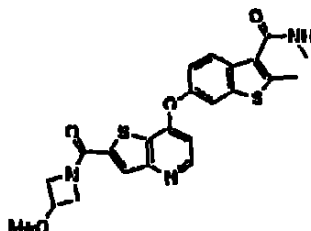
7.42 (4H, d, J=7.3 Hz), 7.27 (4H, t, J=7.3 Hz), 7.13 (2H, t, J=7.3 Hz), 4.39 (1H, s), 3.95 (1H, p, J=5.8 Hz), 3.35 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.11 (3H, s), 2.75 (2H, t, J=5.6 Hz)



Ejemplo 78(b) (7-cloro-5-(3-metoxi-azetidil-1-il)metanona

5 Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con 1-benzhidril-3-metoxi-azetidina 78 a (447 mg, 1.77 mmol), 10% P/C (300 mg), ácido trifluoroacético (0.15 ml, 1.94 mmol) y EtOH (30 ml) y se colocó en 1 atm de H₂ y se agitó vigorosamente a la temperatura ambiente. Después de 2 h, se retiró el catalizador y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida para dar la azetidina en bruto que se disolvió en CH₂Cl₂. A esta
10 disolución se añadieron trietilamina (0.6 ml, 4.41 mmol) y cloruro de 7-cloro-5-(3-metoxi-azetidil-1-il)piridina-2-carbonilo preparado como se describe previamente en el ejemplo 25 a. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con más CH₂Cl₂, a continuación se lavó secuencialmente con HCl 0.5 N, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró casi a sequedad a presión reducida, a continuación se trituró con hexanos para dar 278 mg (56%) del producto deseado en forma de sólido amarillo claro. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8.73 (1H, d, J=5.1 Hz), 8.00 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=5.1 Hz), 4.77 (1H, m), 4.49 (1H, m), 4.31 (2H, m), 3.90 (1H, m), 3.24 (3H, s). APCI m/z 283/285 (M+H)⁺

20 **Ejemplo 78 metilamida del ácido [(metoxi-azetidina-1-carbonil)-5-(7-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzofuran-3-carboxilato)]-2-metil-benzofuran-3-carboxílico**



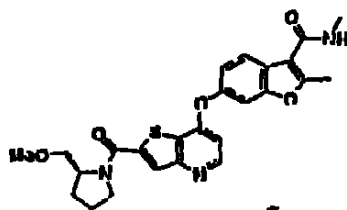
25 Este material se preparó por la reacción de (7-cloro-5-(3-metoxi-azetidil-1-il)metanona 78 b (241 mg, 0.85 mmol) con metilamida del ácido 6-hidroxi-2-metilbenzo[b]furan-3-carboxílico 12 c (210 mg, 1.02 mmol) y Cs₂CO₃ (833

589 190

mg 2 56 mmol) de una manera como se describe previamente en el ejemplo 1 para dar 298 mg (77%) de un sólido amarillo ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8 57 (1H d, J=5,3 Hz), 7 99 (1H d, J=4 7 Hz) 7 94 (1H s) 7 82 (1H, d, J=8,5 Hz), 7 66 (1H d J=2 3 Hz) 7 24 (1H dd, J=8 5, 2,3 Hz) 6 72 (1H d J=5 5 Hz) 4 76 (1H m) 4 47 (1H m), 4 30 (2H, m) 3,90 (1H, m), 3,25 (3H, s), 2 82 (3H, d, J=4,5 Hz), 2,63 (3H, s)

Análisis Calculado para C₂₇H₂₁N₃O₅S 0,4 H₂O C 60 22, H 4 79 N 9 16 S 6 99
Encontrado C, 60 33 H 4 78 N 9 13 S, 6 79

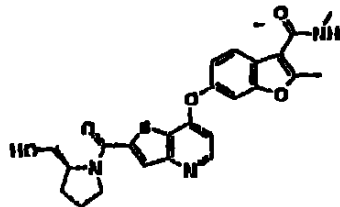
Ejemplo 79 metilamida del ácido 6-(2-[(S)-2-(metoximetil)pirrolidina-1-carbonil]tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-2-metilbenzofuran-3-carboxílico



Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-2-[(R)-2-metoximetilpirrolidina-1-carbonil]tieno[3 2-b]piridina 2 a con metilamida del ácido 6-hidroxi-2-metil-benzofuran-3-carboxílico 12 c y Cs₂CO₃ de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,57 (1H d J=5,3 Hz), 8 02 (1H, s), 7 98 (1H, m) 7,83 (1H d, J=8 6 Hz), 7 66 (1H, d, J=2 0 Hz), 7 25 (1H, dd J=8 6 2 0 Hz), 6 72 (1H d J=5 3 Hz), 4,31 (1H m) 3 94-3 80 (2H m) 3,80-3 39 (2H, m) 3,28 (3H, s) 2,82 (3H d, J=4,6 Hz) 2 63 (3H s), 2 06-1 85 (4H m)

Análisis Calculado para C₂₅H₂₅N₃O₅S 0,6 H₂O 0 2 hexanos C 61 99 H, 5 76 N 8 28 S, 6 32 Encontrado C 61 94 H 5 74 N, 8,12 S 6 32

Ejemplo 80 metilamida del ácido 6-(2-[(S)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carbonil]tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-2-metil-benzofuran-3-carboxílico



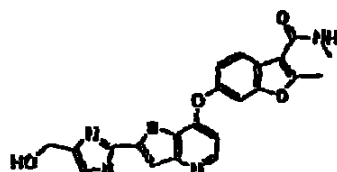
Este material se preparó a partir de metilamida del ácido 2-metil-6-[2-(2-metoximetil-pirrolidina-1-carbonil)-tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]benzofuran-3-carboxílico 79

592 144
590

por tratamiento con BBr_3 de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 d ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,56 (1H, d, $J=5,1$ Hz), 8,00-7,98 (2H, m) 7,83 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 7,66 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,25 (1H, dd, $J=8,6, 2,0$ Hz), 6,73 (1H, d, $J=5,1$ Hz), 4,81 (1H, m), 4,18 (1H, m), 3,01-3,32 (4H, m), 2,81 (3H, d, $J=4,5$ Hz), 2,63 (3H, s), 2,05-1,83 (4H, m)

Análisis Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6\text{S} \cdot 2 \text{H}_2\text{O} \cdot 0,2 \text{ EtOAc}$ C, 57,37, H, 5,55, N, 8,00, S 6,18 Encontrado C, 57,15, H, 5,24, N, 7,71, S 6,01

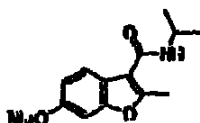
Ejemplo 81 metilamida del ácido 6-[2-(4-hidroxi-2-metil-1H-imidazol-2-yl)teno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-2-metil-benzofuran-3-carboxílico.



Este material se preparó por la reacción de [2-(7-cloroteno[3,2-b]piridin-2-il)-1H-imidazol-4-il]-metanol con metilamida del ácido 6-hidroxi-2-metil-benzofuran-3-carboxílico 12 c y Cs_2CO_3 de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,55 (1H, d, $J=5,6$ Hz), 8,16 (1H, s), 7,98 (1H, m), 7,84 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 7,67 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,63 (1H, s), 7,26 (1H, dd, $J=8,6, 2,0$ Hz) 6,73 (1H, d, $J=5,6$ Hz) 5,43 (1H, m) 4,61 (2H, s), 2,82 (3H, d, $J=4,6$ Hz) 2,64 (3H, s)

Análisis Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2 \cdot 0,6 \text{H}_2\text{O}$ C, 57,15, H, 3,97, N, 9,09, S, 13,87 Encontrado C, 57,13, H, 4,07, N, 8,95, S, 13,87

Ejemplo 82(a) isopropilamida del ácido 6-metoxi-2-metil-benzofuran-3-carboxílico

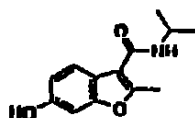


Este material se preparó a partir de 6-metoxi-2-metilbenzofurano 12 r (500 mg, 3,1 mmol) por acilación con cloruro de oxalilo en presencia de AlCl_3 seguido de tratamiento con isopropilamina de una manera como se describe para el ejemplo 1 c para dar 540 mg (71%) de un sólido blancuzco ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,80 (1H, d,

J=7,8 Hz) 7,50 (1H d J=8,6 Hz), 7,14 (1H d J=2,2 Hz), 6,89 (1H dd J=8,6, 2,2 Hz), 4,09 (1H, m), 3,76 (3H, s), 2,56 (3H, s) 1,16 (6H, d, J=6,6 Hz)

Análisis Calculado para $C_{14}H_{17}NO_3$ C 67,99 H, 6,93 N 5,66 Encontrado C, 67,86 H 6,87 N 5,60

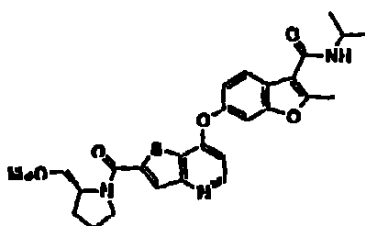
b Ejemplo 82(b) Isopropilamida del ácido 6-hidróxi-2-metil-benzofuran-3-carboxílico



10 Este material se preparó a partir de isopropilamida del ácido 6-metoxi-2-metilbenzofuran-3-carboxílico 82 a (507 mg, 2,05 mmol) por tratamiento con BBr_3 de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 d para dar 425 mg (89%) de un sólido marrón ^1H RMN ($DMSO-d_6$) δ 9,54 (1H, s) 7,71 (1H, d, J=8,1 Hz) 7,30 (1H, d, J=8,6 Hz) 6,87 (1H, s), 6,70 (1H, d, J=8,6 Hz), 4,07 (1H, m), 2,51 (3H, s), 1,17 (6H, d J=6,8 Hz)

15 Análisis Calculado para $C_{13}H_{15}NO_3$ 0,1 MeOH C 66,54, H 6,56 N 5,92 Encontrado C, 66,38 H, 6,48, N 5,93

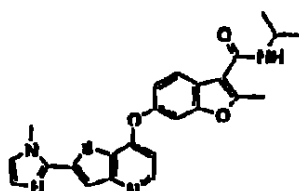
Ejemplo 82 Isopropilamida del ácido 6-{2-[(S)-2-(metoximetil)pirrolidina-1-carbonil]tleno[3,2-b]piridina-7-iloxi}-2-metil-benzofuran-3-carboxílico



20 Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-2-[(S)-2-(metoximetil)pirrolidina-1-carbonil]tleno[3,2-b]piridina 2 a (133 mg, 0,43 mmol), Isopropilamida del ácido 6-hidróxi-2-metil-benzofuran-3-carboxílico 82 b (120 mg 0,51 mmol) y Cs_2CO_3 (279 mg, 0,86 mmol) de una manera como se describe previamente para dar 150 mg (69%) de una espuma frágil blancuzca ^1H RMN ($DMSO-d_6$) δ 8,56 (1H, d J=5,3 Hz) 8,03 (1H, s) 7,96 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,75 (1H, d J=8,3 Hz) 7,65 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,24 (1H, dd, J=8,6 2,3 Hz), 6,72 (1H, d J=5,3 Hz) 4,30 (1H, m),

4.12 (1H m), 3.85 (2H m), 3.56 (1H m), 3.42 (1H m), 3.25 (3H s), 2.59 (3H s), 2.08-1.81 (4H m), 1.20 (6H d, J=6.6 Hz). Análisis Calculado para $C_{27}H_{29}N_3O_5S$ 0.3 EtOAc C, 63.42, H 5.93, N 7.87, S 6.00. Encontrado C 63.20, H 5.90, N 7.85, S 6.03.

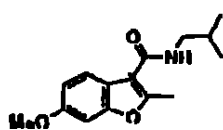
Ejemplo 83 isopropilamida del ácido 2-metil-6-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)teno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-benzofuran-3-carboxílico



Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)teno[3,2-b]piridina 1 e (89 mg, 0.36 mmol) con isopropilamida del ácido 6-hidroxi-2-metilbenzo[h]furan-3-carboxílico 82 a (100 mg, 0.43 mmol) y Cs_2CO_3 (233 mg 0.72 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar un 37% de rendimiento de un sólido amarillo claro. ^1H RMN ($DMSO-d_6$) δ 8.51 (1H, d, J=5.3 Hz), 7.97 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.88 (1H, s), 7.74 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.65 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.40 (1H, s), 7.24 (1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz), 7.01 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=5.6 Hz), 4.12 (1H, m), 3.98 (3H, s), 2.60 (3H, s), 1.20 (6H, d, J=6.6 Hz).

Análisis Calculado para $C_{24}H_{22}N_4O_3S$ 0.0 EtOAc C, 63.04, H 5.60, N 10.66. Encontrado C, 62.85, H, 5.52, N 10.76, S 6.24.

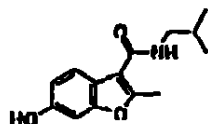
Ejemplo 84(a) isobutilamida del ácido 6-metoxi-2-metil-benzofuran-3-carboxílico



Este material se preparó a partir de 6-metoxi-2-metilbenzofurano 12 a (500 mg, 3.1 mmol) por acilación con cloruro de oxalilo en presencia de $AlCl_3$ seguido de tratamiento con isobutilamina de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 c para dar 585 mg (73%) de un sólido blancuzco. ^1H RMN ($DMSO-d_6$) δ 7.95 (1H, t, J=5.8 Hz), 7.56 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.15 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.91 (1H, dd, J=8.6, 2.3 Hz), 3.76 (3H, s), 3.07 (2H, m), 2.57 (3H, s), 1.83 (1H, m), 0.88 (6H, d, J=6.8 Hz). Análisis Calculado para $C_{15}H_{19}NO_3$ C 68.94, H 7.33, N 5.36. Encontrado C 68.75, H 7.27, N 5.38.

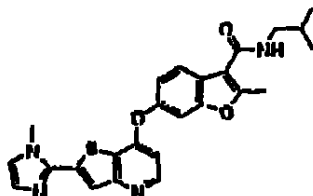
52 111
593

Ejemplo 84(h) Isobutilamida del ácido 6-hidroxi-2-metil-benzofuran-3-carboxílico



Este material se preparó a partir de isobutilamida del ácido 6-metoxi-2-metil-
benzofuran-3-carboxílico 84 a por tratamiento con BBr₃ de una manera como se
describe previamente para el ejemplo 1 d ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9.53 (1H s), 7.90
(1H, t J=6.1 Hz), 7.44 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.86 (1H, s), 6.74 (1H dd J=8.6, 1.8 Hz),
3.07 (2H, t, J=6.1 Hz), 2.52 (3H, s), 1.81 (1H m) 0.90 (6H d J=6.8 Hz)

Ejemplo 84 Isobutilamida del ácido 2-metil-6-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-
il)teno[3,2-b]piridin-7-iloxi]benzofuran-3-carboxílico



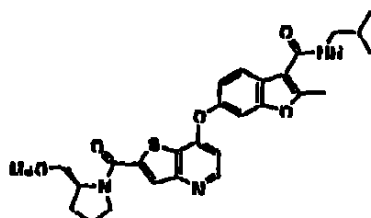
Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-2-(1-metil-1H-imidazol-2-
il)teno[3,2-b]piridina 1 e con isobutilamida del ácido 6-hidroxi-2-metil-benzofuran-3-
carboxílico 84 h y Cs₂CO₃ de una manera como se describe previamente para el
ejemplo 1 ¹H RMN (CD₃CN) δ 8.48 (1H d, J=5.6 Hz) 7.81 (1H, d J=8.3 Hz) 7.74 (1H,
s), 7.43 (1H d, J=2.0 Hz), 7.21 (1H, dd J=8.6, 2.3 Hz) 7.17 (1H, s) 7.04 (1H s), 6.70
(1H m), 6.67 (1H, d, J=5.6 Hz), 3.07 (3H s) 3.23 (2H t J=6.6 Hz) 2.66 (3H s) 1.78
(1H m), 0.98 (6H d J=6.6 Hz)

Análisis Calculado para C₂₅H₂₄N₄O₃S 0.3 H₂O C 64.44 H 5.32, N 12.02, S 6.08

Encontrado C, 64.40, H 5.38 N, 11.76 S, 6.72

~~506~~ 149
594

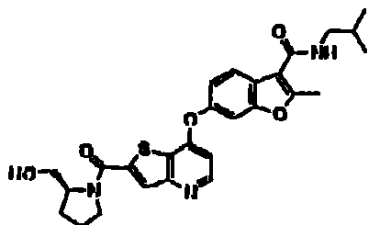
Ejemplo 85 Isobutilamida del ácido 6-[2-(2-metoximetil-pirrolidina-1-carbonil)-
tleno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-2-metilbenzofuran-3-carboxílico



Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-2-[(R)-2-
metoximetilpirrolidina-1-carbonil]tleno[3,2-b]piridina 2 a con isobutilamida del ácido 6-
hidroxi-2-metil-benzofuran-3-carboxílico 84 b y Cs_2CO_3 de una manera como se
describe previamente para el ejemplo 1 ^1H RMN (CD_3CN) δ 8,53 (1H, d, $J=5,3$ Hz)
7,87 (1H, s), 7,82 (1H, d, $J=8,5$ Hz) 7,41 (1H, d, $J=1,9$ Hz), 7,20 (1H, dd, $J=8,5, 1,9$
Hz), 6,70 (1H, d, $J=5,5$ Hz) 4,38 (1H, m), 3,85 (2H, m), 3,65-3,41 (2H, m), 3,32 (3H, s),
3,23 (2H, t, $J=6,4$ Hz), 2,65 (3H, s), 2,15-1,94 (4H, m, parcialmente oscurecido por el
 CD_3CN) 1,73 (1H, m)

Análisis Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}$ C, 64,03, H 6,03, N, 8,00, S, 6,10
Encontrado C 64,02, H 6,11, N 7,79, S 5,89

Ejemplo 86 Isobutilamida del ácido 2-metil-6-[2-(2-hidroximetil-pirrolidina-1-
carbonil)-tleno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-benzofuran-3-carboxílico

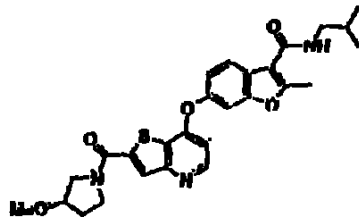


Este material se preparó a partir de isobutilamida del ácido 2-metil-6-[2-(2-
metoximetil-pirrolidina-1-carbonil)tleno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-benzofuran-3-carboxílico 85
por tratamiento con BBr_3 de una manera como se describe previamente para el
ejemplo 1 ^1H RMN (CD_3CN) δ 8,52 (1H, d, $J=5,5$ Hz) 7,89 (1H, s), 7,81 (1H, d,
 $J=8,5$ Hz), 7,42 (1H, d, $J=2,1$ Hz), 7,20 (1H, dd, $J=8,5, 2,1$ Hz) 6,70 (1H, m) 6,71 (1H,
 $J=5,3$ Hz), 4,29 (1H, m), 3,94-3,63 (4H, m), 3,22 (2H, t, $J=6,4$ Hz), 2,65 (3H, s), 2,22-
1,95 (4H, m), 0,90 (6H, d, $J=6,8$ Hz)

595 146

Análisis Calculado para $C_{27}H_{28}N_3O_5S$ C, 63,80, H, 5,76, N, 8,28, S, 6,32 Encontrado C, 63,56, H, 5,95, N, 8,01, S, 6,07

Ejemplo 87 Isobutilamida del ácido 6-[2-(3-metoxi-pirrolidina-1-carbonil)-fieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-2-metil-benzofuran-3-carboxílico



5

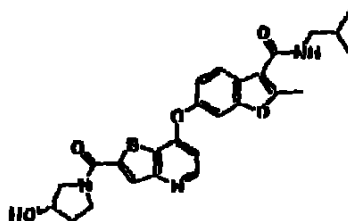
Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-2-[(R)-3-metoxipirrolidina-1-carbonil]fieno[3,2-b]piridina 4 b con Isobutilamida del ácido 6-hidroxi-2-metil-benzofuran-3-carboxílico 83 h y CS_2CO_3 de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 ^1H RMN (CD_3CN) δ 8,53 (1H, d, $J=5,5$ Hz) 7,88 (1H, d, $J=3,0$ Hz) 7,82 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,41 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 7,20 (1H, dd, $J=8,5$ 2,3 Hz) 6,70 (2H, d, $J=5,5$ Hz), 4,10-3,87 (3H, m), 3,73-3,58 (2H, m) 3,33-3,29 (3H, 2s), 3,23 (2H, t, $J=6,8$ Hz) 2,65 (3H s), 2,10-1,05 (2H m) 0,98 (6H, d $J=6,6$ Hz).

10

Análisis. Calculado para $C_{27}H_{28}N_3O_5S$ C, 63,80, H, 5,76, N, 8,28, S, 6,32 Encontrado C, 63,83, H, 5,95, N, 8,08 S 6,10

15

Ejemplo 88 Isobutilamida del ácido 2-metil-6-[2-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-fieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-benzofuran-3-carboxílico



20

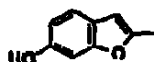
Este material se preparó a partir de Isobutilamida del ácido 2-metil-6-[2-(3-metoxi-pirrolidina-1-carbonil)fieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]benzofuran-3-carboxílico 87 por tratamiento con BDI_3 de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 d ^1H RMN ($CD_3CN/DMSO-d_6$) δ 8,55 (1H, d, $J=5,6$ Hz), 7,94-7,88 (1H, 2s), 7,81 (1H d $J=8,5$ Hz), 7,46 (1H, d, $J=2,1$ Hz), 7,38 (1H, m), 7,20 (1H, dd, $J=8,5$ 2,1 Hz), 6,76 (1H d $J=5,7$ Hz), 4,39 (1H, m), 3,04 (1H, m), 3,74-3,51 (3H, m), 3,18 (2H, t, $J=6,5$ Hz),

~~598~~ 141
596

2.63 (3H s), 2.07-1.86 (2H m parcialmente oscurecido por el CD₃CN), 0.96 (6H d J=6.6 Hz)

Análisis Calculado para C₂₆H₂₇N₃O₅S 0.5 CH₂Cl₂ C 59.37 H 5.27 N 7.84 S 5.96
Encontrado C 59.42 H 5.44 N 7.86 S 5.90

5 **Ejemplo 89(a) 6-hidroxi-2-metilbenzofurano**



10 Este material se preparó a partir de 6-metoxi-2-metilbenzofurano (1.00 g 6.17 mmol) por tratamiento con BBr₃ de una manera como se describe previamente para 1 d para dar un aceite incoloro (690 mg, 75%) que se solidificó al reposar

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9.32 (1H s) 7.23 (1H, d J=8.3 Hz) 6.80 (1H s), 6.64 (1H d J=8.3 Hz), 6.37 (1H, s) 2.35 (3H, s)

Análisis Calculado para C₉H₈O₂ C, 72.96, H, 5.44 Encontrado C, 72.72, H, 5.43

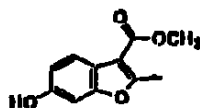
15 **Ejemplo 89(b) 6-acetoxi-2-metilbenzofurano**



20 Este material se preparó a partir de 6-hidroxi-2-metilbenzofurano (6.54 mg, 4.41 mmol) por tratamiento con cloruro de acetilo (0.41 ml 5.74 mmol) y trietilamina (0.74 ml 5.30 mmol) de una manera como se describe previamente para 8 b para dar el producto deseado en forma de un aceite (850 mg, ~cuantitativo) ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.41 (1H d J=8.3 Hz) 7.13 (1H s) 6.88 (1H, dd J=8.3, 1.9 Hz), 6.32 (1H, s), 2.42 (3H s), 2.30 (3H, s)

Análisis Calculado para C₁₁H₁₀O₃ C, 69.46, H 5.30 Encontrado C, 69.02, H, 5.44

Ejemplo 89(c) 6-hidroxi-2-metilbenzofurano-3-carboxilato de metilo



25 Este material se preparó a partir de 6-acetoxi-2-metilbenzofurano 89 b (0.81 g, 4.3 mmol) por acilación con cloruro de oxalilo en presencia de AlCl₃ seguido de tratamiento con metanol y K₂CO₃ de una manera como se describe previamente para

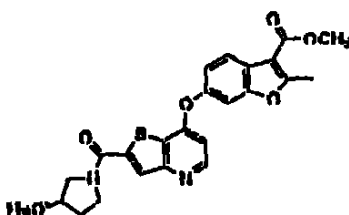
~~595~~ ~~148~~
59X

-148

el ejemplo 11 a para dar un sólido beis (607 mg, 69%) ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,64 (1H s) 7,62 (1H d, $J=8,5$ Hz), 6,93 (1H d $J=1,9$ Hz), 6,78 (1H, dd, $J=8,5$ 2,0 Hz) 3,79 (3H s) 2,66 (3H, s)

Análisis Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_4$ C 64,07, H, 4,89 Encontrado C, 64,06, H, 4,89

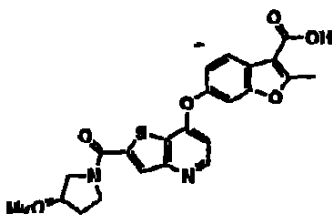
5 Ejemplo 89(d) 6-[2-(3-metoxipirrolidina-1-carbonil)lino[3,2-b]piridin-7-iloxi]-2-metil-benzofuran-3-carboxilato de metilo



10 Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-2-[(R)-3-metoxipirrolidina-1-carbonil]lino[3,2-b]piridina 4 b (707 mg, 2,38 mmol) con 6-hidroxi-2-metil benzofuran-3-carboxilato de metilo 89 c (565 mg, 2,74 mmol) y Cs_2CO_3 (3,10 g, 9,53 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo para dar 850 mg (58%) de un sólido blancuzco ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,57 (1H, d $J=5,3$ Hz) 8,07 (1H, s), 7,98 (1H, d $J=0,6$ Hz) 7,75 (1H, d $J=2,0$ Hz), 7,31 (1H dd $J=8,6$, 2,0 Hz) 6,74 (1H d, $J=5,6$ Hz) 4,10-3,85 (3H, m), 3,90 (3H, s), 3,65-3,45 (2H m) 3,25 (3H, d $J=12,8$ Hz) 2,77 (3H s) 2,15-1,95 (2H, m)

15 Análisis Calculado por $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{S} \cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}$ C 61,31 H, 4,80 N, 5,96 S 6,82 Encontrado C 61,21, H 4,99 N, 5,90 S 6,68

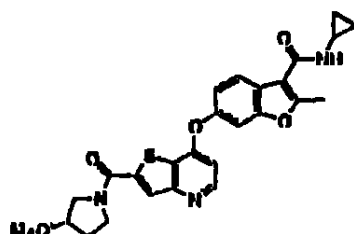
20 Ejemplo 89(e) ácido 6-[2-(3-metoxipirrolidina-1-carbonil)lino[3,2-b]piridin-7-iloxi]-2-metil-benzofuran-3-carboxílico



A una disolución agitada de 6-[2-(3-metoxipirrolidina-1-carbonil)lino[3,2-b]piridin-7-iloxi]-2-metil-benzofuran-3-carboxilato de metilo 89 d (540 mg 1,16 mmol) en THF/MeOH/MeOH (6 ml, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio monohidrato (54 mg

1 29 mmol) Cuando el éster desapareció por cromatografía en capa fina (IIC) se retiraron los disolventes orgánicos a presión reducida y el residuo acuoso se neutralizó con HCl 2 N. El sólido blanco que precipitó se recogió por filtración y se secó a vacío para dar el ácido deseado (411 mg, 83%) ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 13.02 (1H, s ancho), 8.57 (1H d, J=5.3 Hz) 8.05 (1H, s), 7.94 (1H, d J=8.5 Hz), 7.60 (1H, s) 7.25 (1H d, J=8.5 Hz) 6.75 (1H, d J=5.5 Hz) 4.10-3.85 (3H, m), 3.65-3.45 (2H, m), 3.25 (3H, d J=9.4 Hz), 2.74 (3H s) 2.15-1.95 (2H m)

Ejemplo 89 ciclopropilamida del ácido 6-[2-(3-metoxipirrolidina-1-carbonil)teno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-2-metil-benzofuran-3-carboxílico

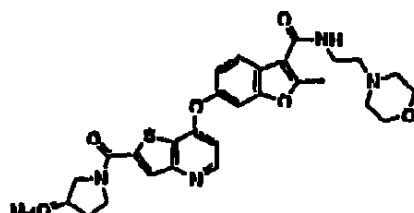


Este material se preparó a partir de ácido 6-[2-(3-metoxipirrolidina-1-carbonil)teno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-2-metil-benzofuran-3-carboxílico 89 a (37 mg, 0.08 mmol) por tratamiento con cloruro de oxalilo (15 µl 0.17 mmol) y ciclopropilamina (56 µl, 0.81 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 18 d para dar un sólido blanco (13 mg, 33%) ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8.57 (1H d J=5.1 Hz) 8.19 (1H s) 8.06 (1H s ancho) 7.74 (1H d, J=6.1 Hz) 7.65 (1H s) 7.24 (1H, d, J=6.1 Hz), 6.71 (1H d J=1.8 Hz) 4.10-3.80 (3H m) 3.70-3.35 (2H m) 3.25 (3H d J=13.1 Hz) 2.86 (1H m) 2.59 (3H s), 2.25-1.95 (2H m) 0.71 (2H m), 0.60 (2H, m)

Análisis Calculado para C₂₈H₂₅N₃O₄S 0.1 hexanos C, 63.87, H 5.32, N 8.40, S, 6.41
Encontrado C 63.61, H, 5.51, N, 8.31, S, 6.23

604 L50
599

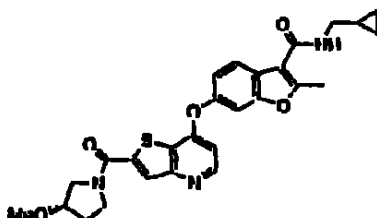
Ejemplo 90 (2-morfolin-4-il-otil)amida del ácido 6-[2-(3-metoxipirrolidina-1-carbonil)-
tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-2-metil-benzofuran-3-carboxílico



Este material se preparó a partir de ácido 6-[2-(3-metoxipirrolidina-1-carbonil)-
tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-2-metil-benzofuran-3-carboxílico **89** e por tratamiento con
cloruro de oxalilo y 2-(morfolin-4-il)etilamina de una manera como se describe
previamente para el ejemplo 16 d ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,57 (1H, d, J=5,1 Hz), 8,06
(1H, s), 8,07 (1H s ancho), 7,83 (1H, d, J=8,6 Hz) 7,66 (1H s) 7,27 (1H d J=8,3 Hz)
6,71 (1H d, J=5,3 Hz), 4,20-3,95 (4H, m), 3,70-3,35 (10H m), 3,25 (3H d J=12,6 Hz)
2,64 (3H s), 2,41 (3H, s), 2,06 (2H m)

Análisis Calculado para C₃₈H₃₇N₄O₆S 0,7H₂O C, 60,34, H, 5,83, N, 9,71, S, 5,55
Encontrado C, 60,76, H, 5,92, N, 9,71, S, 5,39

Ejemplo 91 ciclopropilmetilamida del ácido 6-[2-(3-metoxipirrolidina-1-carbonil)-
tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-2-metil-benzofuran-3-carboxílico

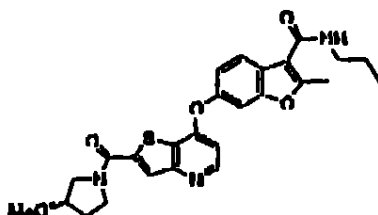


Este material se preparó a partir de ácido 6-[2-(3-metoxipirrolidina-1-carbonil)-
tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-2-metil-benzofuran-3-carboxílico **89** e por tratamiento con
cloruro de oxalilo y (aminometil)ciclopropano de una manera como se describe
previamente para el ejemplo 16 d ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,55 (1H d J=5,1 Hz), 8,20
(1H s) 8,05 (1H, s), 7,80 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,64 (1H s) 7,22(1H d J=8,3 Hz) 6,69
(1H, d, J=5,3 Hz) 4,10-3,80 (3H m) 3,70-3,50 (2H m), 3,26 (3H, d, J=12,6), 3,15 (2H
m) 2,63 (3H s), 2,20-1,95 (2H, m) 1,08 (1H, m), 0,45 (2H, d, J=7,1 Hz), 0,25 (2H d
J=4,3 Hz)

~~600~~ 1st.
600

Análisis Calculado para $C_{27}H_{27}N_3O_5S \cdot 0,2 \text{ hexanos} \cdot 0,6 \text{ H}_2\text{O}$ C, 63,47 H, 5,86 N, 8,87, S, 6,01 Calculado C, 63,54 H, 5,88 N, 7,74 S, 5,91

Ejemplo 92 propilamida del ácido 6-[2-(3-metoxipirrolidina-1-carbonil)-tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-2-metil-benzofuran-3-carboxílico



5

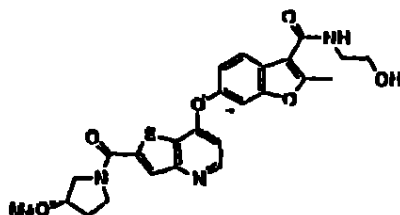
Este material se preparó a partir de ácido 6-[2-(3-metoxipirrolidina-1-carbonil)-tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-2-metilbenzofuran-3-carboxílico 89 e por tratamiento con cloruro de oxalilo y 1 aminopropano de una manera como se describe previamente para el ejemplo 16 d ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,57 (1H dd $J=5,6$ 1,3 Hz), 8,09 (1H m) 8,06 (1H s), 7,79 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 7,66 (1H, d $J=2,0$ Hz), 7,26 (1H dd, $J=8,6$ 2,0 Hz), 6,72 (1H, d, $J=5,6$ Hz), 4,08-3,82 (3H m), 3,70-3,44 (2H, m), 3,27-3,22 (5H m) 2,62 (3H s) 2,15-1,92 (2H, m), 1,56-1,54 (2H, m) 0,92 (3H, t, $J=7,3$ Hz)

10

Análisis Calculado para $C_{28}H_{27}N_3O_5S \cdot 0,7 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0,3 \text{ MTBE}$ C, 62,01, H, 6,06, N, 7,89 S, 6,02 Calculado C, 61,82, H, 6,07, N, 7,87, S, 5,97

15

Ejemplo 93 2-hidroxiethylamida del ácido 6-[2-(3-metoxipirrolidina-1-carbonil)-tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-2-metil-benzofuran-3-carboxílico



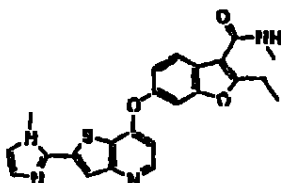
20

Este material se preparó a partir de ácido 6-[2-(3-metoxipirrolidina-1-carbonil)-tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-2-metilbenzofuran-3-carboxílico 89 e por tratamiento con cloruro de oxalilo y 2-aminoetanol de una manera como se describe previamente para el ejemplo 16 d ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,57 (1H, d $J=5,6$ Hz), 8,06 (1H s), 8,00 (1H t, $J=5,3$ Hz), 7,82 (1H d $J=8,6$ Hz) 7,66 (1H d, $J=2,3$ Hz), 7,26 (1H, dd, $J=8,3$, 2,3 Hz), 6,72 (1H d, $J=5,3$ Hz), 4,76 (1H m) 4,10-3,82 (3H m), 3,67-3,59 (2H, m) 3,55 (2H t $J=6,1$ Hz), 3,37 (2H t $J=6,1$ Hz) 3,27, 3,24 (3H 2s), 2,83 (3H, s), 2,06 (2H, m)

25

605 152
601

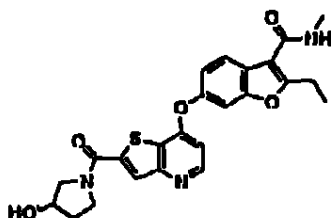
Ejemplo 94 metilamida del ácido 2-etil-6-{2-1(metil-1H-imidazol-2-il)leno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-benzofuran-3-carboxílico



Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)leno[3,2-b]piridina 1 e (114 mg, 0,46 mmol) con metilamida del ácido 6-hidroxi-2-etilbenzofuran-3-carboxílico 14 c (120 mg, 0,55 mmol) y Cs₂CO₃ (594 mg 1,82 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar 60 mg (30%) de un sólido marrón ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,49 (1H d J=5,6 Hz), 8,00 (1H d, J=4,6 Hz) 7,89 (1H s), 7,82 (1H d J=0,6 Hz) 7,67 (1H, s), 7,41 (1H s), 7,26 (1H d, J=8,6 Hz) 7,03 (1H s), 6,68 (1H d J=5,6 Hz), 3,99 (3H s), 3,04 (2H, q, J=7,6 Hz) 2,81 (3H d, J=4,6 Hz), 1,28 (3H, t, J=7,3 Hz)

Análisis Calculado para C₂₃H₂₀N₄O₃S 0,1 hexanos 0,3 H₂O C, 63,48, H, 4,97, N 12,55, S, 7,18 Encontrado C 63,40 H 5,07 N 12,88, S, 7,15

Ejemplo 95 metilamida del ácido 2-etil-6-[2-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)leno[3,2-b]piridin-7-iloxi]benzofuran-3-carboxílico

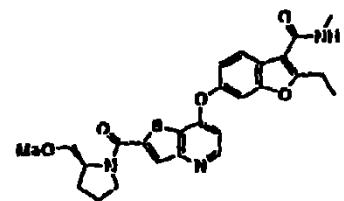


Este material se preparo a partir de metilamida del ácido 2-etil-6-[2-(3-metoxipirrolidina-1-carbonil)-leno[3,2-b]piridin-7-iloxi]benzofuran-3-carboxílico 14 por tratamiento con BBr₃ de una manera como se describe previamente para 1 d ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,56 (1H, d J=5,3 Hz), 8,07 (1H, s), 8,00 (1H, d, J=4,1 Hz), 7,82 (1H, d, J=8,6 Hz) 7,68 (1H d J=2,0 Hz) 7,25 (1H dd J=8,6, 2,0 Hz), 6,73 (1H d, J=5,3 Hz) 5,07 (1H t J=3,5 Hz) 4,35 (1H m) 3,97 (1H m), 3,86-3,48 (3H m), 3,03 (2H q J=7,6 Hz) 2,80 (3H, d J=4,5 Hz), 2,10-1,80 (2H, m), 1,27 (3H t, J=7,6 Hz)

~~604~~ ~~159~~
602

Análisis Calculado para $C_{24}H_{23}N_3O_5S \cdot 0,5 H_2O$ C 60,74 H 5,10 N 8,86 S 6,76
Encontrado C, 60,79, H 5,24 N, 8,61, S, 6,69

Ejemplo 96 metilamida del ácido 2-etil-6-[2-[(S)-2-(metoximetil)pirrolidina-1-carbonil]fieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]benzofuran-3-carboxílico



5

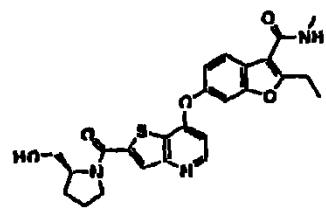
Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-2-[(R)-2-metoximetilpirrolidina-1-carbonil]fieno[3,2-b]piridina 2 a con metilamida del ácido 6-hidroxi-2-etilbenzofuran-3-carboxílico 14 c y Cs_2CO_3 de una manera como se describe previamente ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 8,57 (1H, d, J=5,5 Hz) 8,03 (1H, s) 8,01 (1H, m), 7,83 (1H, d, J=8,6 Hz) 7,67 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,25 (1H, dd, J=8,7, 2,1 Hz), 6,73 (1H, d, J=5,5 Hz), 4,31 (1H, m) 3,92-3,77 (2H, m), 3,50-3,45 (2H, m), 3,27 (3H, s) 3,04 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,82 (3H, d, J=4,5 Hz), 2,06-1,85 (4H, m), 1,26 (3H, t, J=7,5 Hz)

10

Análisis Calculado para $C_{28}H_{27}N_3O_5S \cdot 0,5 H_2O \cdot 0,2 MTBE$ C 62,34 H, 5,89 N 8,08 S 6,16 Encontrado C, 62,30, H 5,86 N 7,97, S, 6,15

15

Ejemplo 97 metilamida del ácido 2-etil-6-[2-[(S)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carbonil]fieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]benzofuran-3-carboxílico



20

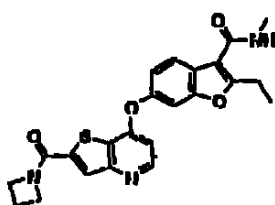
Este material se preparó a partir de metilamida del ácido 2-etil-6-[2-(2-metoximetilpirrolidina-1-carbonil)fieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]benzofuran-3-carboxílico 95 por tratamiento con BBr_3 de una manera como se describe previamente para 1 d ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 8,56 (1H, d, J=5,3 Hz) 8,01 (2H, s) 7,82 (1H, d, J=8,6 Hz) 7,68 (1H, s), 7,25 (1H, dd, J=8,3, 2,0 Hz) 6,73 (1H, d, J=5,1 Hz), 4,82 (1H, m) 4,20 (1H, m) 3,92-3,47 (4H, m) 3,04 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,81 (3H, d, J=4,5 Hz) 2,08-1,83 (4H, m), 1,26 (3H, t, J=7,6 Hz)

25

605/54
603

Análisis Calculado para $C_{25}H_{25}N_3O_5S$ 1 H_2O C 60,35 H 5,47, N 8,45 S, 6,44
Encontrado C, 60,59, H, 5,47, N, 8,28 S, 6,20

Ejemplo 98 metilamida del ácido 6-[2-(azetidin-1-il-carbonil)-fieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-2-etil-benzofuran-3-carboxílico



5

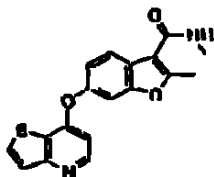
Este material se preparó por la reacción de 2-(azetidin-1-il-carbonil)-7-clorofieno[3,2-b]piridina 25 a con metilamida del ácido 6-hidroxi-2-etilbenzofuran-3-carboxílico 14 c y Cs_2CO_3 de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 ^1H RMN ($DMSO-d_6$) δ 8,56 (1H, d, $J=5,6$ Hz), 7,99 (1H, m), 7,89 (1H, s), 7,82 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 7,67 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,25 (1H, dd, $J=8,6, 2,3$ Hz), 6,72 (1H, d, $J=5,3$ Hz), 4,62 (2H, t, $J=7,8$ Hz), 4,11 (2H, t, $J=7,8$ Hz), 3,04 (2H, q, $J=7,6$ Hz), 2,81 (3H, d, $J=4,6$ Hz), 2,35 (2H, p, $J=7,7$ Hz), 1,26 (3H, t, $J=7,6$ Hz)

10

Análisis Calculado para $C_{23}H_{21}N_3O_4S$ 0,3 H_2O 62,65 H, 4,94, N, 9,53, S 7,27
Encontrado C 62,66, H 4,84 N 9,47 S 7,52

Ejemplo 99 metilamida del ácido 6-[fieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]-2-metilbenzofuran-3-carboxílico

15

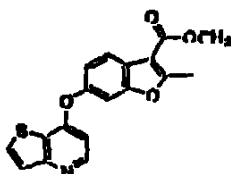


Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-fieno[3,2-b]piridina con metilamida del ácido 6-hidroxi-2-metilbenzofuran-3-carboxílico 12 c y Cs_2CO_3 de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 ^1H RMN (CD_3CN) δ 8,48 (1H, d, $J=5,3$ Hz), 7,91 (1H, d, $J=5,6$ Hz), 7,84 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 7,53 (1H, d, $J=5,6$ Hz), 7,41 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,20 (1H, dd, $J=8,6, 2,0$ Hz), 6,62 (1H, d, $J=5,3$ Hz), 6,60 (1H, m ancho), 2,91 (3H, d, $J=4,6$ Hz), 2,66 (3H, s)

20

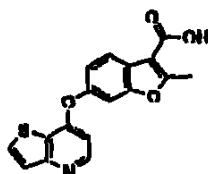
~~606 199~~
604

Ejemplo 100(a) 2-metil-6-[fieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]benzofuran-3-carboxilato de metilo



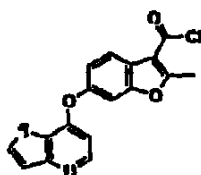
Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-fieno[3,2-b]piridina con 6-hidroxi-2-metilbenzofuran-3-carboxilato de metilo 89 c y Cs_2CO_3 de una manera como se describe previamente. ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,48 (1H d, $J=5,3$ Hz), 7,99 (1H d $J=8,3$ Hz), 7,74 (1H d $J=5,6$ Hz), 7,56 (1H, d, $J=5,3$ Hz), 7,29 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,16 (1H dd $J=8,6$ 2,3 Hz), 6,53 (1H, d $J=5,3$ Hz), 3,96 (3H s), 2,79 (3H s).

Ejemplo 100 ácido 2-metil-6-[fieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]benzofuran-3-carboxílico



Este material se preparó a partir de 2-metil-6-[fieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]benzofuran-3-carboxilato de metilo 100 a de una manera como se describe previamente para el ejemplo 89 c. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,95 (1H, s ancho), 8,50 (1H d $J=5,3$ Hz), 8,15 (1H d, $J=5,5$ Hz), 7,97 (1H, d $J=8,3$ Hz), 7,69 (1H d $J=2,1$ Hz), 7,59 (1H d, $J=5,5$ Hz), 7,26 (1H dd $J=8,5$ 2,1 Hz), 6,64 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 2,74 (3H, s).

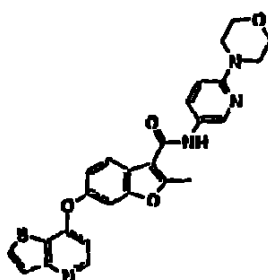
Ejemplo 101 cloruro de 2-metil-6-[fieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]benzofuran-3-carbonilo



~~607 158~~
605

A una suspensión de ácido 2-metil-6-[fieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]benzofuran-3-carboxílico 100 (800 mg, 2.33 mmol) en CHCl_3 (20 ml) se añadió cloruro de tionilo (850 μl , 11.6 mmol) y una cantidad catalítica de DMF. La reacción se dejó agitando a 50°C durante 3 h antes de retirar los compuestos volátiles a presión reducida. El residuo en bruto se trituró con MTBE para dar el cloruro de ácido en forma de sólido pálido. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.81 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 8.57 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.03 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.86 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.82 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J=8.6, 2.0$ Hz), 7.06 (1H, d, $J=6.3$ Hz), 2.76 (3H, s).

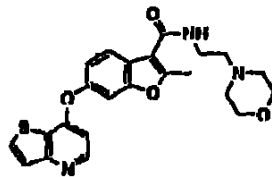
Ejemplo 102 (6-morfolin-4-il-piridin-3-il)amida del ácido 2-metil-6-[fieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]benzofuran-3-carboxílico



Una disolución de ácido 2-metil-6-[fieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]benzofuran-3-carboxílico 100 (70 mg, 0.215 mmol), 6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamina (77 mg, 0.43 mmol), HATU (163 mg, 0.43 mmol) y diisopropiletilamina (75 μl , 0.43 mmol) se agitó en DMF (2 ml) a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla se añadió a continuación gota a gota a una disolución de NaHCO_3 acuoso frío dando como resultado un precipitado que se recogió por filtración. Este material se purificó en gel de sílice usando un gradiente de 0 a 5% de metanol en una mezcla 1:1 acetato de etilo y diclorometano como eluyente para dar 77 mg (74%) de un sólido color lavanda. ^1H RMN (CD_3CN) δ 8.50 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 8.37 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 8.29 (1H, s), 7.92-7.88 (3H, m), 7.54 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 7.45 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J=8.6, 2.0$ Hz), 6.78 (1H, d, $J=9.1$ Hz), 6.64 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 3.76 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 3.44 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 2.72 (3H, s).

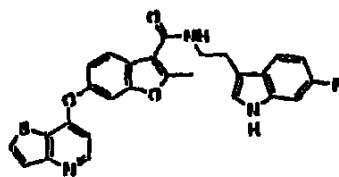
Análisis Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ C 64.18 H 4.56 N 11.52 S 6.59
Encontrado C 64.42 H 4.47 N 11.32 S 6.50

Ejemplo 103 (2-morfolin-4-il-etil)amida del ácido 2-metil-6-[fieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]benzofuran-3-carboxílico



Este material se preparó a partir de ácido 2-metil-6-(tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)benzofuran-3-carboxílico 100 y 2-(morfolin-4-il)etilamina de una manera similar a la descrita para el ejemplo 102 ¹H RMN (CD₃CN) δ 8.50 (1H, d, J=5.3 Hz), 7.92 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.80 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.54 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.42 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.23 (1H, dd, J=8.6, 2.3 Hz), 6.83 (1H, m ancho), 6.63 (1H, d, J=5.6 Hz), 3.65 (4H, t, J=4.6 Hz), 3.51 (2H, q, J=6.1 Hz), 2.69 (3H, s), 2.59 (2H, t, J=6.1 Hz), 2.50 (4H, m ancho).
Análisis. Calculado para C₂₃H₂₃N₃O₄S 1.4 H₂O 0.05 CH₂Cl₂: C, 59.28, H, 5.59, N, 9.00, S, 6.87. Encontrado: C, 59.18, H, 5.23, N, 8.99, S, 6.74.

Ejemplo 104 [2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil]amida del ácido 2-metil-6-(tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)benzofuran-3-carboxílico



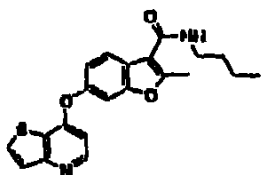
Este material se preparó a partir de ácido 2-metil-6-(tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)benzofuran-3-carboxílico 100 y 2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etilamina de una manera similar a la descrita para el ejemplo 102 ¹H RMN (CD₃CN) δ 8.48 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.91 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.63-7.59 (2H, m), 7.54 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.38 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.17 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.14 (1H, t, J=2.3 Hz), 7.11 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.85 (1H, m), 6.65 (1H, m ancho), 6.61 (1H, d, J=5.6 Hz), 3.69 (2H, q, J=7.1 Hz), 3.06 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.57 (3H, s).

Análisis. Calculado para C₂₇H₂₀N₃O₃SF 0.7 H₂O: C, 65.10, H, 4.33, N, 8.44, S, 6.44. Encontrado: C, 65.04, H, 4.42, N, 8.34, S, 6.40.

~~605~~ 158
607

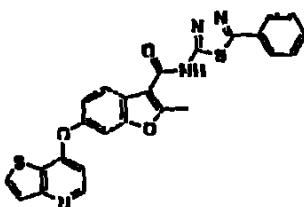
158

Ejemplo 105 butilamida del ácido 2-metil-6-[fieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]benzofuran-3-carboxílico



Este material se preparó a partir de ácido 2-metil-6-[fieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]benzofuran-3-carboxílico 100 y butilamina de una manera similar a la descrita para el ejemplo 102 ^1H RMN (CD_3CN) δ 8,48 (1H, d, $J=5,3$ Hz), 7,91 (1H, d, $J=5,6$ Hz), 7,81 (1H, d, $J=0,8$ Hz), 7,53 (1H, d, $J=5,6$ Hz), 7,41 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 7,20 (1H, dd, $J=8,8, 2,3$ Hz), 6,62 (1H, d, $J=5,3$ Hz), 6,62 (1H, m ancho), 3,40 (2H, q, $J=6,9$ Hz), 2,65 (3H, s), 1,60 (2H, m), 1,42 (2H, m), 0,97 (3H, t, $J=7,3$ Hz).

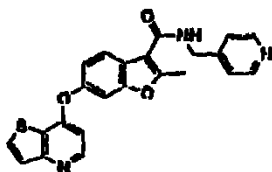
Ejemplo 106 (5-fenil-[1,3,4]adiazol-2-il)amida del ácido 2-metil-6-[fieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]benzofuran-3-carboxílico



Este material se preparó a partir de ácido 2-metil-6-[fieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]benzofuran-3-carboxílico 100 y 5-fenil-[2,3,4]adiazol-2-il-amina de una manera similar a la descrita para el ejemplo 102 ^1H RMN ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 8,45 (1H, d, $J=5,6$ Hz), 8,00-7,95 (4H, m), 7,52-7,50 (4H, m), 7,48 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 7,25 (1H, dd, $J=8,8, 2,3$ Hz), 6,66 (1H, d, $J=5,3$ Hz), 2,76 (3H, s).

64 159
603

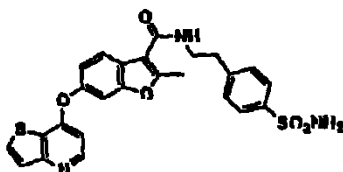
Ejemplo 107 2-[(4-piridil)-metil]amida del ácido 2-metil-6-[fieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]benzofuran-3-carboxílico



Este material se preparó a partir de ácido 2-metil-6-[fieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]benzofuran-3-carboxílico 100 y 4-(aminometil)piridina de una manera similar a la descrita para el ejemplo 102. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8.60 (1H t, J=5.6 Hz), 8.53 (2H d, J=5.3 Hz), 8.50 (1H d, J=5.1 Hz), 8.15 (1H d, J=5.3 Hz), 7.80 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.68 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.60 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.36 (2H d, J=5.6 Hz), 7.27 (1H dd, J=8.6, 2.3 Hz), 6.62 (1H, d, J=5.3 Hz), 4.53 (2H, d, J=6.1 Hz), 2.67 (3H, s).

10 Análisis. Calculado para C₂₃H₁₇N₃O₃S 0.40 H₂O: C 65.36, H 4.25, N 9.94, S 7.59. Encontrado: C 65.23, H 4.21, N 9.92, S 7.49.

Ejemplo 108 [2-(4-sulfamoi-fenil)-etil]-amida del ácido 2-metil-6-[fieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]benzofuran-3-carboxílico



15 Se añadió gota a gota una suspensión de cloruro de 2-metil-6-[fieno[3,2-b]piridin-7-iloxi]benzofuran-3-carboxílico 101 (100 mg, 0.29 mmol) en DMF (1 ml) a una disolución de [2-(4-sulfamoi-fenil)-etil]-amina (116 mg, 0.58 mmol), inellamina (80 µl, 0.58 mmol) y dimetilaminopiridina (5 mg) en DMF (2 ml) a 50°C. La disolución amarilla resultante se agitó a 50°C durante 2 h y a continuación se añadió a una disolución acuosa de bicarbonato de sodio enfriada con hielo. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire. El filtrado se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con NaOH 1 N, a continuación se combinaron con el sólido anterior y se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron a sequedad. El residuo se trituro con MTBE y a continuación con EtOAc para obtener 49 mg (33%) de un sólido blancuzco. ¹H RMN (CD₃CN) δ 8.48 (1H, d, J=5.3 Hz), 7.91

20

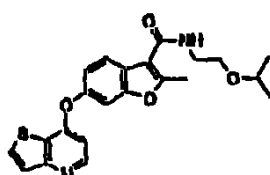
21

609
609

(1H d J=5.6 Hz) 7.81 (1H d J=8.3 Hz) 7.64 (1H d, J=8.6 Hz) 7.54 (1H, d J=5.7 Hz) 7.48 (1H, d, J=8.3 Hz) 7.39 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.16 (1H dd, J=8.6, 2.0 Hz) 6.68 (1H m ancho) 6.62 (1H, d, J=5.6 Hz) 5.62 (2H, s ancho) 3.69 (2H q, J=6.8 Hz), 3.04 (2H t J=6.8 Hz), 2.57 (3H s)

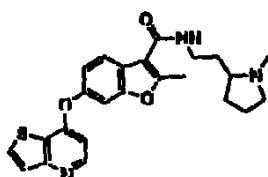
5 Análisis Calculado para $C_{25}H_{21}N_3O_4S_2 \cdot 0.9 H_2O \cdot 0.4 EtOAc$ C, 57.15, H, 4.69 N 7.52 S 11.47 Encontrado C 57.15 H 4.42 N 7.60 S, 11.55

Ejemplo 109 (2-Isopropil-etil)amida del ácido 2-metil-6-(feno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-benzofuran-3-carboxílico



10 Este material se preparó a partir de cloruro de 2-metil-6-(feno[3,2-b]piridin-7-iloxi)benzofuran-3-carbonilo 101 y 2-(Isopropoxi)etilamina de una manera similar a la descrita para el ejemplo 108 ^1H RMN (CD_3CN) δ 8.49 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.91 (1H, d, J=5.6 Hz) 7.82 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.54 (1H d J=5.6 Hz), 7.41 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.20 (1H, dd, J=8.6, 2.3 Hz), 6.67 (1H m ancho), 6.63 (1H, d J=5.3 Hz), 3.8-3.51 (5H m), 2.66 (3H, s), 1.15 (6H d J=6.1 Hz) Análisis Calculado para $C_{22}H_{22}N_2O_4S$ C 64.37, H 5.40 N 6.82 S, 7.81 Encontrado C 64.35, H 5.51 N 6.76 S 7.74

15 Ejemplo 110 [2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-amida del ácido 2-metil-6-(feno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-benzofuran-3-carboxílico



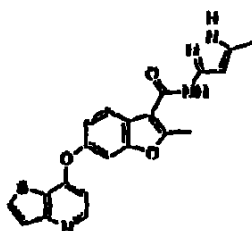
20 Este material se preparó a partir de cloruro de 2-metil-6-(feno[3,2-b]piridin-7-iloxi)benzofuran-3-carbonilo 101 y 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilamina de una manera similar a la descrita para el ejemplo 108 ^1H RMN (CD_3CN) δ 8.49 (1H, d J=5.6 Hz) 7.91 (1H, d J=5.3 Hz), 7.85 (1H, d J=8.3 Hz) 7.61 (1H m ancho) 7.53 (1H d J=5.6 Hz) 7.40 (1H d, J=2.0 Hz), 7.20 (1H, dd, J=8.6, 2.3 Hz) 6.63 (1H, d, J=5.6 Hz), 3.61-3.53 (1H, m), 3.45-3.40 (1H, m), 3.05-3.00 (1H m), 2.67 (3H, s), 2.42-2.38 (1H m)

~~612 161~~
610

2.29 (3H, s), 2.18 (1H, q, J=8.8 Hz), 2.05-1.95 (1H m parcialmente oscurecido por el CD₃CN), 1.87-1.66 (5H, m)

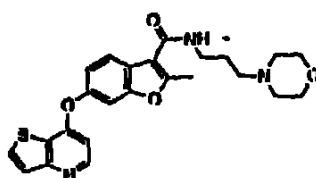
Análisis Calculado para C₂₄H₂₃N₃O₃S 0.5 H₂O C 64.84, H 5.90, N 9.45, S 7.21
Encontrado C, 64.73, H, 5.94, N, 9.41, S, 6.98

5 Ejemplo 111 (5-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 2-metil-6-(tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-benzofuran-3-carboxílico



10 Este material se preparó a partir de cloruro de 2-metil-6-(tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)benzofuran-3-carbonilo 101 y (5-metil-1H-pirazol-3-il)amina de una manera similar a la descrita para el ejemplo 108. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12.09 (1H, s ancho) 10.45 (1H, s), 8.50 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.14 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.77 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.65 (1H, d, J=2.3 Hz) 7.59 (1H, d, J=5.3 Hz) 7.24 (1H, dd J=8.3, 2.0 Hz), 6.64 (1H, d J=5.6 Hz), 6.39 (1H, s ancho), 2.64 (3H, s) 2.23 (3H, s)

15 Ejemplo 112 (3-morfolin-4-il-propil)-amida del ácido 2-metil-6-(tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-benzofuran-3-carboxílico

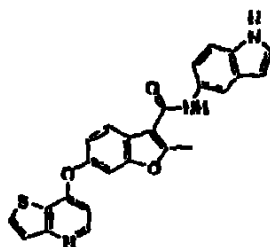


20 Este material se preparó a partir de cloruro de 2-metil-6-(tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)benzofuran-3-carbonilo 101 y 3-(morfolin-4-il)propilamina de una manera similar a la descrita para el ejemplo 108. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8.50 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.14 (1H, d, J=5.6 Hz) 8.07 (1H, m ancho), 7.80 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.64 (1H, d J=2.0 Hz) 7.59 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.24 (1H, dd J=8.3, 2.0 Hz), 6.61 (1H, d J=5.6 Hz), 3.56 (4H, m ancho), 3.35-3.27 (4H, m), 2.63 (3H, s), 2.36 (4H, m ancho), 1.73 (2H, m ancho)

Ejemplo 113 (1H-indol-5-il)-amida del ácido 2-metil-6-(tieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-benzofuran-3-carboxílico

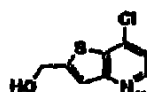
613 182
611

180



Este material se preparó a partir de cloruro de 2-metil-6-[[leno(3,2-b)piridin-7-iloxi]benzimidazol-3 carbonilo 101 y 5-aminoindol de una manera similar a la descrita para el ejemplo 108. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 11.04 (1H, s), 9.96 (1H, s), 8.52 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.15 (1H, d, J=5.3 Hz), 7.97 (1H, s), 7.83 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.69 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.60 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.36 (2H, s), 7.33 (1H, t, J=2.8 Hz), 7.27 (1H, dd, J=8.6, 2.3 Hz), 6.64 (1H, d, J=5.3 Hz), 6.41 (1H, t, J=2.5 Hz), 2.69 (3H, s).

Ejemplo 114(a) 2-(hidroximetil)-7-clorotieno[3,2-b]piridina



La sal de litio del ácido 7-cloro-tieno[3,2-b]piridina-2-carboxílico (2.0 g, 9.1 mmol) se disolvió en una disolución de DMF (10 ml) y cloroformo (50 ml). El carboxilato se trató con cloruro de litio (2.0 ml, 27.3 mmol) y se calentó a reflujo durante una hora. El cloruro de ácido resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió gota a gota a una disolución de borohidruro de sodio (0.7 g, 18.2 mmol) en DMF (10 ml) a 0°C. La temperatura se dejó que llegara hasta temperatura ambiente durante 2 horas y la reacción se enfrió rápidamente con HCl concentrado. La mezcla de reacción se neutralizó con NaOH y se realizó el tratamiento con MTBE, salmuera y MgSO₄. El producto en bruto se extrajo con MTBE, lo que proporcionó el compuesto del título en forma de sólido blanco (0.7 g, 40%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.58 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.51 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.47 (1H, s), 5.94 (1H, t, J=5.8 Hz), 4.84-4.82 (2H, m). EM m/z 200 (M+H)⁺.

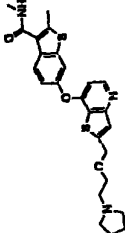
64 163
612

Ejemplo 114(b) 7-cloro 2-[2-(pirrolidin 1-il)etoximetil]fieno[3,2-b]piridina



Una mezcla de 2 (hidroximetil)-7 clorofieno[3,2-b]piridina 114 a (0.35 g 1.8 mmol) hidróxido de 1 (2 cloro etil)pirrolidina (31 g 18 mmol) bromuro de beniltrietilamonio (0.2 g 0.7 mmol) e hidróxido de sodio 19 M (10 ml) en tolueno se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se lavó con bicarbonato de sodio saturado al 50% y el tratamiento se realizó con acetato de etilo salmuera y sulfato de magnesio. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (100 g) usando 2.7% de metanol-cloroformo con hidróxido de amonio al 0.1% lo que proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite ámbar (0.38 g 62%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.62 (1H d J=5.0 Hz) 7.50 (1H s) 7.54 (1H d J=5.1 Hz) 4.86 (2H s) 3.62 (2H t J=6.0 Hz) 2.84 (2H t J=5.8 Hz) 2.49-2.47 (4H m) 1.67 1.63 (1H m) EM m/z (M+H)⁺

Ejemplo 114 metilamida del ácido 2-metil-8-(2-[2-(pirrolidin 1-il)etoximetil]fieno[3,2-b]piridin 7-il)benzo[h]tiofeno 3-carboxílico

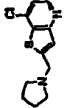


Este material se preparó a partir de 7 cloro-2 (2 pirrolidin 1-il etoximetil)-fieno[3,2-b]piridina 114 b (150 mg 0.51 mmol) metilamida del ácido 6-hidroxi 2 metilbenzo[h]tiofeno-3 carboxílico 1 d (121 mg 0.56 mmol) y carbonato de cesio (497 mg 1.53 mmol) de una manera similar a como se describe para el ejemplo 1 para dar un sólido blanco (0.1 g 41%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.40 (1H d J=5.3 Hz) 8.28 (1H q J=4.5 Hz) 7.92 (1H d J=2.3 Hz) 7.84 (1H d J=8.9 Hz) 7.51 (1H s) 7.30 (1H dt J=2.3 8.9 Hz) 6.63 (1H d J=5.6 Hz) 4.82 (2H t J=6.0 Hz) 2.82 (3H d J=4.5 Hz) 2.64-2.60 (5H m) 2.47 (4H s ancho) 1.66 1.63 (4H m) EM m/z 402 (M+H)⁺

613

162

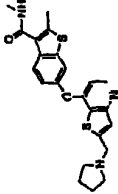
Análisis Calculado para $C_{17}H_{17}N_3O_3S$ 0.3 H_2O C 61.65 H 5.71 N 8.63 S 13.17
Encontrado C 61.55 H 5.71 N 8.47 S 12.97
Ejemplo 115(a) 7-cloro-2-(pirrolidin-1-il-metil)ileno[3,2-b]piridina



C

Una disolución de 2 (hidroximetil)-7 clorotieno[3,2-b]piridina 114 a (100 mg 0.5 mmol) en diclorometano se trató con metilamina (0.08 ml 0.55 mmol) y clonitro de mesilo (0.04 ml 0.55 mmol). La disolución transparente se agitó durante 30 minutos y se trató con pirrolidina (0.12 ml 1.5 mmol). Después de una hora la mezcla de reacción se vertió en bicarbonato de sodio al 5% y el tratamiento se realizó con diclorometano salmuera y sulfato de magnesio. El producto en bruto (167 mg de aceite verdoso) se purificó sobre gel de sílice (placa de 1 mm) usando 2% de metanol cloroformo con hidróxido de amonio al 0.1% lo que proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite transparente (71 mg 56%). ^1H RMN (DMSO d_6 400 MHz) δ 8.50 (1H d 1.5 Hz), 7.51, 7.49 (2H m), 3.98 (2H s), 2.58 (4H s ancho), 1.75-1.72 (4H m). EM m/z 253 (M+H).

Ejemplo 115 metilamida del ácido 2-metil-6-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)ileno[3,2-b]piridin-7-il)-benzo[h]tofen-3-carboxílico

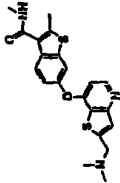


Este material se preparó a partir de 7-cloro-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ileno[3,2-b]piridina 115 a metilamida del ácido 6-hidroxi-2-metil-benzo[h]tofen-3-carboxílico 1 d y carbonato de cesio de una manera similar a como se describe en el ejemplo 1. ^1H RMN (DMSO d_6 400 MHz) δ 8.44 (1H d, J=5.3 Hz), 8.27 (1H q, J=4.8 Hz), 7.91 (1H d, J=2.3 Hz), 7.83 (1H d, J=8.6 Hz), 7.43 (1H s), 7.20 (1H dd, J=2.3, 8.6 Hz), 6.80 (1H d, J=5.8 Hz), 3.03 (2H s), 2.82 (3H d, J=1.8 Hz), 2.60 (3H s), 2.54 (4H s ancho), 1.72 (4H s). EM m/z 438 (M+H).

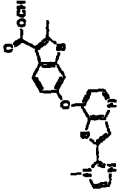
Análisis Calculado para $C_{27}H_{27}N_3O_3S_2$ C 63.13 H 5.30 N 9.60 S 14.68
Encontrado C 62.75 H 5.38 N 9.35 S 14.39

676 168
614

Ejemplo 116 metilamida del ácido 6-[2-(dimetilaminometil)fenilo(3-2-b)piridin 7 iloxi) 2 metilbenzo[b]itofeno-3-carboxílico

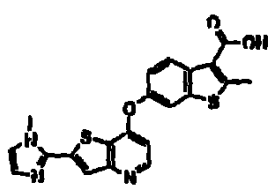


Este material se preparó a partir de 7 cloro-2 (dimetilaminometil)fenilo(3-2 b)piridina metilamida del ácido 6 hidroxí 2 metil benzo[b]itofeno-3-carboxílico 1 d y carbonato de cesio de una manera similar a como se describe para el ejemplo 1 ¹H RMN (DMSO-d₆ 400 MHz) δ 0.45 (1H d J=5.3 Hz) 8.27 (1H q J=4.5 Hz) 7.92 (1H d J=2.3 Hz) 7.83 (1H d J=0.8 Hz) 7.44 (1H s) 7.28 (1H dd J=2.3 8.9 Hz) 6.62 (1H d J=5.3 Hz) 3.75 (2H s ancho) 2.82 (3H d J=4.5 Hz) 2.60 (3H s) 2.24 (6H s) CM m/z 412 (M+H) Análisis Calculado para C₂₁H₂₁N₃O₃S₂ 0.3 H₂O C 60.49 H 5.22 N 10.08 S 15.38 Encontrado C 60.47 H 5.01 N 9.76 S 15.00 Ejemplo 117(a) 2-metil-6-[2-(1-metil 1H imidazol 2-il)fenilo(3-2-b)piridin 7 iloxi]benzo[b]itofeno 3 carboxilato de metilo

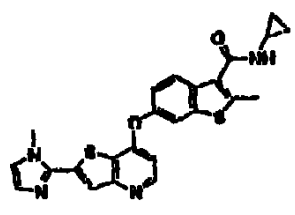


Este material se preparó por la reacción de 6-hidroxí-2 metilbenzo[b]itofeno 3-carboxilato de metilo 11 a (200 mg 0.90 mmol) con 7 cloro-2 (1 metil-1H imidazol 2 il)fenilo(3-2 b)piridina 1 e (188 mg 0.75 mmol) y Cs₂CO₃ (1.22 g 3.75 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar un sólido amarillo (200 mg 51%) ¹H RMN (DMSO d₆ 300 MHz) δ 0.52 (1H d J=5.46 Hz) 8.38 (1H d J=0.04 Hz) 0.02 (1H d J=2.26 Hz) 7.80 (1H s) 7.40 (2H s) 7.02 (1H s) 6.73 (1H d J=5.46 Hz) 3.98 (3H s) 3.91 (3H s) 2.82 (3H s) Ejemplo 117(b) ácido 2-metil-6-[2-(1-metil 1H imidazol 2-il)fenilo(3-2-b)piridin 7 iloxi]benzo[b]itofeno-3-carboxílico

617 185
615



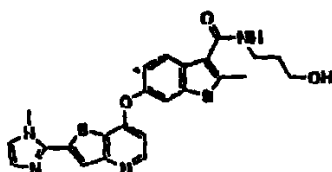
Este material se preparó por la reacción de 2-metil-6-([2-(1-metil-1H-imidazol-2-
 il)tiemo[3,2-b]piridin-7-il]oxi)benzo[b]tiofeno-3-carboxilato de metilo 117 a (200 mg 0.48
 mmol) con LiOH · H₂O (192 mg, 4.6 mmol) de una manera como se describe
 previamente para el ejemplo 11 c para dar un sólido amarillo (165 mg, 85%) ¹H RMN
 (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.57 (1H d, J=5.46 Hz) 8.45 (1H d J=8.85 Hz) 8.00 (2H s),
 7.53 (1H s), 7.40 (1H dd J=2.35, 8.95 Hz), 7.22 (1H s), 6.79 (1H d J=5.46 Hz), 4.00
 (3H s), 2.82 (3H s)
 Ejemplo 117 cloropropilamida del ácido 2-metil-6-([2-(1-metil-1H-imidazol-2-
 il)tiemo[3,2-b]piridin-7-il]oxi)benzo[b]tiofeno-3-carboxílico



A una disolución de ácido 2-metil-6-([2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)tiemo[3,2-
 b]pindin-7-il]oxi)benzo[b]tiofeno-3-carboxílico 117 b (75 mg, 0.18 mmol) en DMF (1.5
 ml) a 0°C se añadió N,N-diisopropiletilamina (68 µl, 0.39 mmol) y HBTU (100 mg 0.27
 mmol). La mezcla de reacción se agitó 30 min a 0°C y a continuación se calentó hasta
 temperatura ambiente y se agitó 18 h. La mezcla se vertió sobre H₂O (25 ml) y el
 precipitado se recogió por filtración a vacío. El papel de filtro se extrajo con una mezcla
 de CH₂Cl₂ (10 ml) y MeOH (10 ml). La disolución se concentró y la mezcla en bruto se
 purificó por cromatografía en gel de sílice (5% MeOH/EtOAc) para dar un sólido
 amarillo pálido (58 mg, 71%) ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.52 (1H d, J=5.46 Hz),
 8.48 (1H, d, J=4.33 Hz), 7.95 (1H, d, J=2.26 Hz), 7.88 (1H s), 7.80 (1H, d J=8.67 Hz),
 7.40 (1H s), 7.32 (1H dd, J=2.26 8.85 Hz), 7.02 (1H, s) 6.70 (1H, d, J=5.46 Hz), 3.98
 (3H, s) 2.90 (1H m) 2.57 (3H s), 0.73 (2H, m), 0.57 (2H m)
 Análisis Calculado para C₂₄H₂₀N₄O₂S₂ C, 62.59 H, 4.38, N, 12.17 S, 13.92
 Encontrado C, 62.04, H, 4.22, N, 11.91 S, 13.49

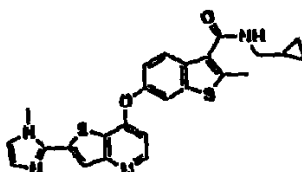
~~618~~ ~~187~~
616

Ejemplo 118 3-hidroxipropilamida del ácido 2-metil-6-([2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)lino[3,2-b]piridin-7-il]oxi)benzo[h]tiofeno-3-carboxílico



5 Este material se preparó por la reacción de ácido 2-metil-6-([2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)lino[3,2-b]piridin-7-il]oxi)benzo[h]tiofeno-3-carboxílico 117 b (85 mg, 0,20 mmol) con 3-amino-1-propanol (46 μ l, 0,44 mmol) N,N-diisopropiletilamina (77 μ l, 0,30 mmol) y HBTU (115 mg, 0,303 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 117. El material en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice
10 (10:30:60% MeOH/CH₂Cl₂/EtOAc) para dar un sólido amarillo (57 mg, 59%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0,52 (1H, d, J=5,27 Hz), 0,37 (1H, t, J=5,56 Hz), 7,95 (1H, d, J=2,26 Hz), 7,88 (1H, s), 7,82 (1H, d, J=8,85 Hz), 7,40 (1H, s), 7,33 (1H, dd, J=2,35, 0,76 Hz), 7,02 (1H, d, J=0,94 Hz), 6,70 (1H, d, J=5,46 Hz), 4,51 (1H, t, J=5,09 Hz), 3,98 (3H, s), 3,50 (2H, q, J=6,22 Hz), 3,35 (2H, m), 2,60 (3H, s), 1,71 (2H, m).
15 **Análisis** Calculado para C₂₄H₂₂N₄O₃S₂ C, 60,23; H, 4,63; N, 11,71; S, 13,40. Encontrado C, 59,01; H, 4,70; N, 11,13; S, 12,89.

Ejemplo 119 (ciclopropilmetil)amida del ácido 2-metil-6-([2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)lino[3,2-b]piridin-7-il]oxi)benzo[h]tiofeno-3-carboxílico



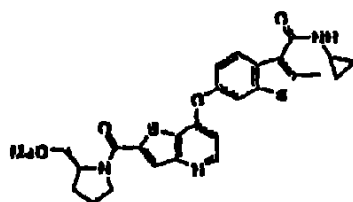
20 Este material se preparó por la reacción de ácido 2-metil-6-([2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)lino[3,2-b]piridin-7-il]oxi)benzo[h]tiofeno-3-carboxílico 117 b (70 mg, 0,166 mmol), (aminometil)ciclopropano (43 μ l, 0,50 mmol) y diisopropiletilamina (58 μ l, 0,33 mmol) y HBTU (94 mg, 0,25 mmol) de una manera similar a la previamente descrita para el ejemplo 117 para dar un sólido amarillo pálido (64 mg, 53%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,61 (1H, d, J=5,46 Hz), 8,49 (1H, t, J=5,85 Hz), 8,07 (1H, s), 7,99 (1H, d, J=2,26 Hz), 7,85 (1H, d, J=0,67 Hz), 7,63 (1H, s), 7,37 (1H, s), 7,36 (1H, s), 3,98 (3H, s), 3,50 (2H, q, J=6,22 Hz), 3,35 (2H, m), 2,60 (3H, s), 1,71 (2H, m).
25

610
617 168

dd, J=2.4, 8.67 Hz) 6.81 (1H d J=5.65 Hz), 4.01 (3H, s) 3.20 (2H, t J=6.31 Hz) 2.62 (3H s), 1.08 (1H, m), 0.47 (2H m), 0.27 (2H, m)

Análisis Calculado para $C_{25}H_{22}N_4O_2S_2 \cdot 2(CF_3CO_2H)$, C, 49.57, H, 3.44 N, 7.97 S, 9.13 Encontrado C, 48.25, H, 3.48 N, 7.64 S, 8.77

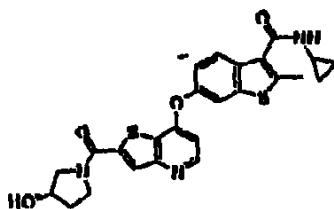
5 Ejemplo 120 ciclopropilamida del ácido 6-{(2-[[[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil]feno[3,2-b]piridin-7-il]oxi]-2-metilbenzo[h]tiofeno-3-carboxílico



10 Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-2-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil]feno[3,2-b]piridina 2 a (124 mg, 0.40 mmol) con ciclopropilamida del ácido 6-hidroxi-2-metilbenzo[b]tiofeno-3-carboxílico 8 c (119 mg, 0.48 mmol) y Cs_2CO_3 (391 mg, 1.2 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar un sólido amarillo (148 mg, 70%) ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.58 (1H, d, J=5.27 Hz), 8.46 (1H, d, J=4.33 Hz), 8.03 (1H s), 7.96 (1H, d J=2.26 Hz), 7.80 (1H d J=8.67 Hz), 7.32 (1H dd, J=2.17, 8.76 Hz), 6.75 (1H d, J=5.27 Hz), 4.30 (1H, m) 3.84 (2H, m), 3.53 (1H, m) 3.42 (1H, m) 3.27 (3H s), 2.09 (1H, m), 2.57 (3H, s), 2.09-1.81 (4H, m), 0.72 (2H m) 0.59 (2H m)

Análisis Calculado para $C_{27}H_{27}N_3O_4S_2$ C, 62.17, H 5.22, N, 8.06, S 12.19 Encontrado C 60.94, H 5.34 N 7.71 S, 11.71

20 Ejemplo 121 ciclopropilamida del ácido 6-{(2-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]carbonil]feno[3,2-b]piridin-7-il]oxi]-2-metilbenzo[b]tiofeno-3-carboxílico



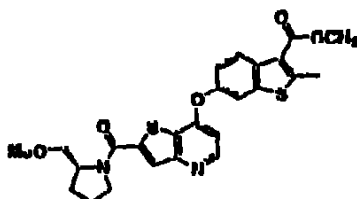
25 Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-2-[(R)-3-hidroxipirrolidina-1-carbonil]feno[3,2-b]piridina 4 a (113 mg, 0.40 mmol) con ciclopropilamida del ácido 6-hidroxi-2-metilbenzo[b]tiofeno-3-carboxílico 8 c (119 mg, 0.48 mmol) y Cs_2CO_3 (391

620
167
618

mg, 1.2 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar un sólido amarillo (130 mg, 66%) ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,58 (1H, d, J=5,46 Hz), 8,46 (1H, d, J=4,33 Hz), 8,08-8,00 (1H, s), 7,96 (1H, d, J=2,26 Hz), 7,80 (1H, d, J=8,85 Hz), 7,33 (1H, dd, J=2,35, 8,76 Hz), 6,75 (1H, d, J=5,27 Hz), 5,07 (1H, m), 4,38, 4,33 (1H, s ancho), 4,02-3,92 (2H, m), 3,67-3,44 (2H, m), 2,93-2,87 (1H, m), 2,57 (3H, s), 2,08-1,79 (2H, m), 0,76-0,70 (2H, m), 0,60-0,55 (2H, m)

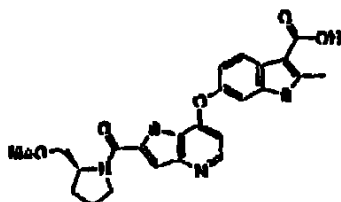
Análisis Calculado para C₂₅H₂₇N₅O₄S C, 60,83; H, 4,70; N, 8,51; S, 12,99. Encontrado C, 57,46; H, 4,80; N, 7,81; S, 13,85.

Ejemplo 122(a) 6-[(2-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil)ileno[3,2-b]piridin-7-il)oxi]-2-metilbenzo[h]tiofeno-3-carboxilato de metilo



Este material se preparó por la reacción de 6-hidroxil-2-metilbenzo[h]tiofeno-3-carboxilato de metilo **11 a** (85,8 mg, 0,306 mmol) con 7-cloro-2-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil)ileno[3,2-b]piridina **2 a** (100 mg, 0,322 mmol) y C₁₂CO₂ (524 mg, 1,61 mmol) de una manera similar a la descrita previamente para el ejemplo 1 para dar un sólido marrón (64 mg, 40%) ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,70 (1H, d, J=4,90 Hz), 8,51 (1H, d, J=9,04 Hz), 8,15 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,54 (1H, dd, J=2,17-8,95 Hz), 6,91 (1H, d, J=5,46 Hz), 4,47-4,38 (1H, m), 4,07-3,90 (2H, m), 4,03 (3H, s), 3,72-3,50 (2H, m), 3,42, 3,39 (3H, s), 2,91 (3H, s), 2,21-1,93 (4H, m)

Ejemplo 122(b) ácido 6-[(2-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil)ileno[3,2-b]piridin-7-il)oxi]-2-metilbenzo[h]tiofeno-3-carboxílico

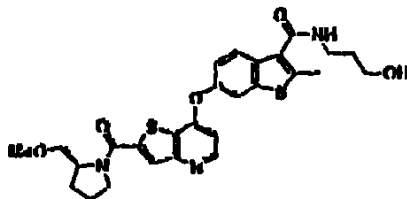


Este material se preparó por la hidrólisis de 6-[(2-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil)ileno[3,2-b]piridin-7-il)oxi]-2-metilbenzo[h]tiofeno-3-

~~621~~
619
~~670~~

carboxilato de metilo 122 a (63 mg, 0,13 mmol) con LiOH · H₂O (54 mg, 13 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 11 c para dar un sólido blanco (46 mg, 75%) ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,50 (1H, d J=5,46 Hz), 8,44 (1H d, J=8,85 Hz), 8,03 (1H, s), 8,00 (1H, d, J=2,26 Hz), 7,38 (1H, dd J=2,45, 9,04 Hz) 6,78 (1H, d, J=5,84 Hz) 4,35-4,25 (1H, m), 3,93-3,76 (2H, m), 3,59-3,50 (2H, m), 3,27, 3,15 (3H, s), 2,01 (3H s), 2,11-1,83 (4H, m)

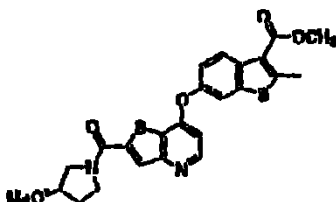
Ejemplo 122 3-hidroxiopropilamida del ácido 6-[(2-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil)ileno[3,2-b]piridin-7-il)oxi]-2-metilbenzo[h]tiofeno-3-carboxílico



Este material se preparó por la reacción del ácido 6-[(2-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil)ileno[3,2-b]piridin-7-il)oxi]-2-metilbenzo[h]tiofeno-3-carboxílico 121 b (45 mg, 0,093 mmol) con 3-amino-1-propanol (21 µl, 0,28 mmol) HBTU (53 mg, 0,14 mmol), y diisopropiletilamina (36 µl, 0,21 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 117 para dar un sólido amarillo (44 mg, 88%) ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,50 (1H, d J=5,27 Hz) 8,36 (1H, t, J=5,46 Hz), 8,03 (1H s) 7,06 (1H, d, J=2,26 Hz), 7,82 (1H d J=8,85 Hz), 7,33 (1H dd J=1,70 8,67 Hz) 6,75 (1H d, J=5,27 Hz) 4,51 (1H, t, J=5,18 Hz), 4,30 (1H m) 3,85 (2H, m) 3,27 (3H s) 2,60 (3H s), 2,09 1,83 (4H, m), 1,71 (2H, m)

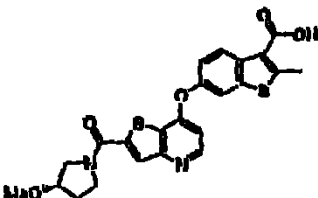
Análisis Calculado para C₂₇H₂₈N₃O₅S₂ C, 60,09, H, 5,42, N, 7,79 S, 11,88
Encontrado C, 57,22, H, 5,72 N, 7,22 S 11,16

Ejemplo 123(a) 6-[(2-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-il)oxi]-2-metilbenzo[h]tiofeno-3-carboxilato de metilo



Este material se preparó por la reacción de 6-hidroxi-2-metilbenzo[h]tiofeno-3-carboxilato de metilo **11 a** (207 mg, 1,20 mmol) con 7-cloro-2-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]carbonil)tieno[3,2-b]piridina **4 b** (297 mg, 1,00 mmol) y Cs₂CO₃ (977 mg, 3,00 mmol) de una manera similar a la descrita previamente para el ejemplo 1 para dar un sólido marrón (480 mg, 100%) ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,58 (1H, d, J=5,46 Hz), 8,39 (1H, d, J=8,85 Hz), 8,07 (1H, s), 8,02 (1H, d, J=2,26 Hz), 7,42 (1H, dd, J=2,35, 8,95 Hz), 6,79 (1H, d, J=5,46 Hz), 4,12-3,80 (3H, m), 3,91 (3H, s), 3,68-3,46 (2H, m), 3,27, 3,24 (3H, s), 2,82 (3H, s), 2,17-1,92 (2H, m)

Ejemplo 123(b) ácido 6-[(2-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-il)oxi]-2-metilbenzo[h]tiofeno-3-carboxílico.

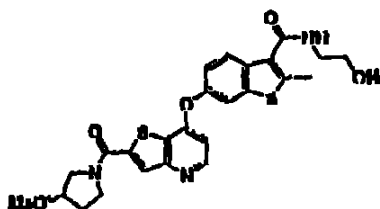


Este material se preparó por la reacción de 6-[(2-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-il)oxi]-2-metilbenzo[h]tiofeno-3-carboxilato de metilo **122 a** (403 mg, 1,00 mmol) con LiOH · H₂O (420 mg, 10,0 mmol) de una manera análoga a la descrita para el ejemplo 11 c. El material en bruto se dejó fluir a través de un relleno de gel de sílice con 10% MeOH/CH₂Cl₂ y la mezcla de productos resultante se usó en la reacción subsecuente sin purificación adicional.

Ejemplo 123 2-hidroxi-1-tilamida del ácido 6-[(2-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]carbonil)tieno[3,2-b]piridin-7-il)oxi]-2-metilbenzo[h]tiofeno-3-carboxílico

622
621 172

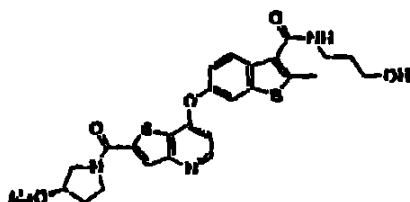
170



Este material se preparó por la reacción del ácido 6-((2-((3R)-3-metoxipirrolidin-1-yl)carbonyl)thieno[3,2-b]piridin-7-yl)oxi)-2-metilbenzo[h]tiofeno-3-carboxílico 123 b (130 mg, 0,278 mmol) con etanolamina (84 µl, 1,39 mmol), N,N-disopropiletilamina (0,15 ml, 0,83 mmol), y HBTU (263 mg, 0,694 mmol) de una manera similar a la descrita previamente para el ejemplo 117 para dar un sólido amarillo (40 mg, 20%) ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,58 (1H, d, J=5,27 Hz), 8,33 (1H, t, J=5,58 Hz), 8,08 (1H, s), 7,98 (1H, d, J=2,28 Hz), 7,86 (1H, d, J=8,85 Hz), 7,32 (1H, dd, J=2,28, 8,85 Hz), 6,75 (1H, d, J=5,46 Hz) 4,78 (1H, s ancho), 4,13-3,81 (3H, m), 3,67-3,50 (4H m), 3,43-3,32 (2H, m), 3,27, 3,24 (3H, s) 2,61 (3H, s), 2,18-1,94 (2H, m)

Análisis Calculado para C₂₅H₂₃N₃O₄S₂ C, 58,60, H, 4,93, N, 8,21, S, 12,54 Encontrado C, 58,58, H, 5,01, N, 7,62, S, 11,67

Ejemplo 124 3-hidroxiopropilamida del ácido 6-((2-((3R)-3-metoxipirrolidin-1-yl)carbonyl)thieno[3,2-b]piridin-7-yl)oxi)-2-metilbenzo[h]tiofeno-3-carboxílico



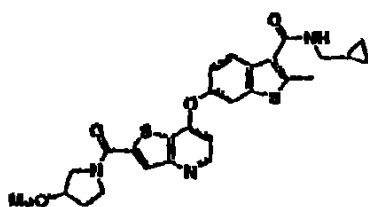
Este material se preparó por la reacción del ácido 6-((2-((3R)-3-metoxipirrolidin-1-yl)carbonyl)thieno[3,2-b]piridin-7-yl)oxi)-2-metilbenzo[h]tiofeno-3-carboxílico 123 b (130 mg, 0,278 mmol) con 3-amino-1-propanol (106 µl 1,39 mmol), N,N-disopropiletilamina (0,15 ml, 0,83 mmol), y HBTU (263 mg, 0,694 mmol) de una manera similar a la descrita previamente para el ejemplo 117 para dar un sólido amarillo (34 mg, 23%) ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,58 (1H, d, J=5,27 Hz), 8,36 (1H, t, J=5,65 Hz), 8,06 (1H, s), 7,96 (1H, d, J=2,07 Hz) 7,83 (1H, d, J=8,85 Hz), 7,33 (1H, dd, J=2,07, 8,85 Hz), 6,75 (1H, d, J=5,27 Hz), 4,51 (1H, t, J=5,18 Hz), 4,13-3,82

672
L73

(3H, m), 3.62 (2H, m), 3.50 (2H, m), 3.35-3.30 (2H, m), 3.27, 3.24 (3H, s), 2.60 (3H, s), 2.18-1.93 (2H, m), 1.71 (2H, quinteto, J=6,6 Hz)

Análisis Calculado para $C_{28}H_{27}N_3O_5S_2 \cdot HCl$ C, 55,56, H, 5,02, N, 7,40, S, 11,41
Encontrado C 53,38, H, 4,96, N, 7,09, S, 10,03

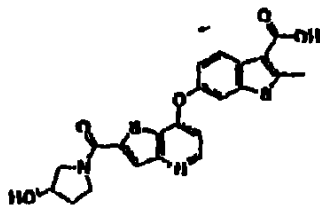
5 Ejemplo 125 (ciclopropilmetil)amida del ácido 6-[(2-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]carbonil)lileno(3,2-b)piridin-7-il)oxil]-2-metilbenzo[h]tiofeno-3-carboxílico



Esta material se preparó por la reacción del ácido 6-[(2-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]carbonil)lileno(3,2-b)piridin-7-il)oxil]-2-metilbenzo[h]tiofeno-3-carboxílico 123 b (130 mg, 0,278 mmol) con (aminometil)ciclopropano (120 μ l, 1,30 mmol) diisopropililamina (0.15 ml, 0,83 mmol), y HBTU (263 mg, 0,694 mmol) de una manera similar a la descrita previamente para el ejemplo 117 para dar un sólido amarillo (42 mg, 24%) ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.61 (1H, d, J=5,58 Hz), 8.49 (1H, t, J=5,56 Hz), 8.06 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.84 (1H, d, J=8,59 Hz), 7.34 (1H, dd, J=2,27, 8.84 Hz), 6.70 (1H, d, J=5,56 Hz), 4.11-3.80 (3H, m), 3.70-3.46 (2H, m), 3.27, 3.24 (3H, s), 3.20 (2H, t, J=6.19 Hz), 2.62 (3H, s), 2.18-1.91 (2H, m), 1.08 (1H, m), 0.47 (2H, m), 0.26 (2H, m)

Análisis Calculado para $C_{27}H_{27}N_3O_4S_2 \cdot 2(CF_3CO_2H)$ C, 49.66, H, 3.90, N, 5.60, S, 8.55 Encontrado C, 49.29, H, 4.03, N, 5.64, S, 8.59

20 Ejemplo 126(a) ácido 6-[(2-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]carbonil)lileno(3,2-b)piridin-7-il)oxil]-2-metilbenzo[h]tiofeno-3-carboxílico

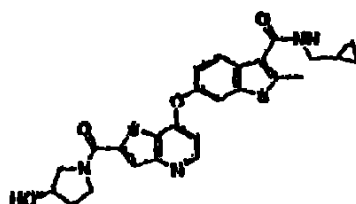


Este material se preparó a partir de la reacción de 6-hidroxi-2-metilbenzo[h]tiofeno-3-carboxilato de metilo 11 a (203 mg, 1,00 mmol) con 7-cloro-2-

60
174
623

[(R)-3-hidroxipirrolidina-1 carbonil]lieno[3,2-b]piridina 4 a y Cs_2CO_3 (977 mg, 3.00 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1. El producto en bruto se hizo reaccionar a continuación con $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (227 mg, 5.4 mmol) de una manera similar a la descrita para el ejemplo 11 c para dar un sólido amarillo (202 mg, 45%). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8.58 (1H, d, $J=5.31$ Hz), 8.44 (1H, d, $J=8.84$ Hz), 8.14, 8.07 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.30 (1H, dd, $J=2.40, 8.97$ Hz), 6.78 (1H, d, $J=5.56$ Hz), 4.38, 4.33 (1H, s ancho), 4.01-3.91 (1H, m), 3.60-3.56 (2H, m), 3.40-3.22 (2H, m), 2.81 (3H, s), 2.07-1.70 (2H, m).

Ejemplo 126 (ciclopropilmetil)amida del ácido 6-[(2-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]carbonil]lieno[3,2-b]piridin-7-il)oxil]-2-metilbenzo[h]tiofeno-3-carboxílico

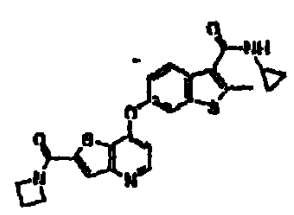


Este material se preparó por la reacción del ácido 6-[(2-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]carbonil]lieno[3,2-b]piridin-7-il)oxil]-2-metilbenzo[h]tiofeno-3-carboxílico 126 a (65 mg, 0.14 mmol) con (aminometil)ciclopropano (37 μl , 0.43 mmol), diisopropilietilamina (50 μl , 0.29 mmol), y HBTU (81 mg, 0.22 mmol) de una manera similar previamente descrita para el ejemplo 117 para dar un sólido amarillo pálido (47 mg, 46%). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8.60 (1H, d, $J=5.56$ Hz), 8.49 (1H, t, $J=5.68$ Hz), 8.07, 8.01 (1H, s), 7.97 (1H, d, $J=2.27$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=8.59$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J=2.27, 8.84$ Hz), 6.78 (1H, d, $J=5.31$ Hz), 4.38, 4.33 (0.5H, s ancho), 4.01-3.93 (3H, m), 3.67-3.47 (2H, m), 3.20 (2H, t, $J=6.19$ Hz), 2.62 (3H, s), 2.07-1.81 (2H, m), 1.08 (1H, m), 0.46 (2H, m), 0.26 (2H, m).

Análisis Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2 \cdot 2(\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H})$ C, 49.72, H, 3.77, N, 5.86, S, 8.95. Encontrado C, 49.52, H, 3.71, N, 5.83, S, 8.92.

626
+75
624

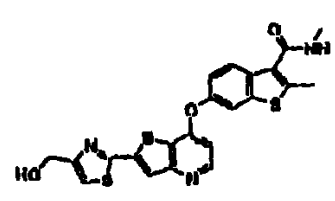
Ejemplo 127 ciclopropilamida del ácido 6-((2-(azetidín-1-il-carbonil)fleno[3,2-b]piridin-7-il)oxi)-2-metilbenzo[h]tiofeno-3-carboxílico.



Este material se preparó haciendo reaccionar 2-(azetidín-1-il-carbonil)-7-clorofleno[3,2-b]piridina 25 a (90 mg, 0,36 mmol) con ciclopropilamida del ácido 6-hidroxi-2-metilbenzo[h]tiofeno-3-carboxílico 8 c (106 mg, 0,43 mmol) y Cs₂CO₃ (349 mg, 1,07 mmol) de una manera análoga a la descrita para el ejemplo 1 para dar un sólido amarillo (106 mg, 47%) ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz), δ 8,58 (1H, d, J=5,27 Hz), 8,46 (1H, d, J=3,77 Hz), 7,95 (1H, d, J=2,07 Hz), 7,89 (1H, s), 7,80 (1H, d, J=8,67 Hz), 7,32 (1H, dd, J=2,17, 8,95 Hz), 6,75 (1H, d, J=5,48 Hz), 4,62 (2H, t, J=7,35 Hz), 4,10 (2H, t, J=7,72 Hz), 2,90 (1H, m), 2,57 (3H, s), 2,34 (2H, m), 0,73 (2H, m), 0,58 (2H, m)

Análisis Calculado para C₂₄H₂₁N₃O₃S₂ · 1,5 (CF₃CO₂H) C, 51,10, H, 3,57, N, 6,62, S 10,11 Encontrado C, 51,40 H, 3,95 N, 6,85, S, 10,29

Ejemplo 128 metilamida del ácido (8-((2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]fleno[3,2-b]piridin-7-il)oxi)-2-metilbenzo[h]tiofeno-3-carboxílico

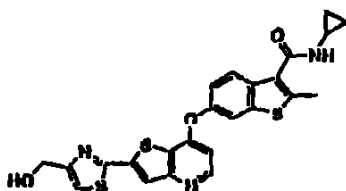


Este material se preparó haciendo reaccionar 7-cloro-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]fleno[3,2-b]piridina (113 mg, 0,4 mmol) con metilamida del ácido 6-hidroxi-2-metilbenzo[h]tiofeno-3-carboxílico 1 d (111 mg, 0,5 mmol) y Cs₂CO₃ (6511 mg, 2 mmol) de una manera similar a la previamente descrita para el ejemplo 1 para dar un sólido amarillo (99 mg, 53%) ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,56 (1H, d, J=5,4 Hz), 8,20 (1H, q, J=4,5 Hz), 8,17 (1H, s), 7,96 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,85 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,63 (1H, s), 7,33 (1H, dd, J=2,2, 8,7 Hz), 6,75 (1H, d, J=5,4 Hz), 5,45 (1H, s ancho), 4,60 (2H, s), 2,83 (3H, d, J=4,5 Hz), 2,60 (3H, s)

627
625/28

Análisis Calculado para $C_{22}H_{17}N_3O_3S_3 \cdot 0.3 CH_3OH \cdot 0.2 EtOAc$ C 56.07 H 4.03 N 8.49, S 19.44 Encontrado C 56.05 H 4.08 N 8.43, S 19.47

Ejemplo 129 ciclopropilamida del ácido (6-((2-(4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il)teno[3,2-b]piridin-7-il)oxi)-2-metilbenzo[b]tiofeno-3-carboxílico



5

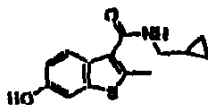
Este material se preparó haciendo reaccionar (2-(7-cloroteno[3,2-b]piridin-2-il)-1,3-tiazol-4-il)metanol (124 mg, 0.5 mmol) con ciclopropilamida del ácido 6-hidroxi-2-metilbenzo[b]tiofeno-3-carboxílico 8 c (113 mg, 0.4 mmol) y Cs_2CO_3 (391 mg, 1.2 mmol) de una manera similar a la previamente descrita para el ejemplo 1 para dar un sólido amarillo (86 mg, 44%) ^1H RMN (DMSO- d_6 300 MHz) δ 8.56 (1H d, J=5.4 Hz), 8.46 (1H d, J=4.3 Hz), 8.17 (1H s), 7.96 (1H d, J=2.2 Hz) 7.81 (1H d, J=8.8 Hz), 7.63 (1H s), 7.34 (1H dd, J=2.2 Hz 8.8 Hz), 6.75 (1H d, J=5.4 Hz), 4.60 (2H d, J=4.9 Hz), 2.96-2.85 (1H, m) 2.57 (3H, s) 0.70-0.67 (2H, m), 0.62-0.53 (2H m)

10

Análisis Calculado para $C_{24}H_{19}N_3O_3S_3 \cdot 1.2 H_2O$ C 55.94 H 4.19, N 8.16, S 18.67 Encontrado C, 55.05, H 4.19, N, 7.95, S, 19.01

15

Ejemplo 130(a) (ciclopropilmetil)amina del ácido 6-hidroxi-2-metil-1-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico



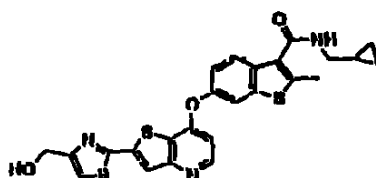
20

Este material se preparó por la reacción de acetato de 3-(clorocarbonil)-2-metil-1-benzotien-6-ilo en bruto (650 mg, 2.42 mmol (teórico)) con (aminometil)ciclopropano (1.2 ml, 13.8 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.5 ml 2.9 mmol) de una manera similar a la previamente descrita para el ejemplo 8 c. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (25-50% EtOAc/hexanos) para dar un vidno amarillo (475 mg, 72%) ^1H RMN δ 9.56 (1H s), 8.31 (1H, t, I=5.56 Hz), 7.52 (1H d, J=6.67 Hz) 7.10 (1H d, I=2.07 Hz), 6.84 (1H dd, J=2.26, 0.67 Hz) 3.16 (2H, m) 2.51 (3H, s), 1.05 (1H, m) 0.44 (2H, m), 0.24 (2H m)

25

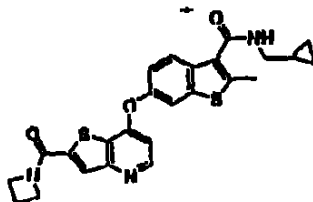
622
626 177

Ejemplo 130 (ciclopropilmetil)amida del ácido 6-((2-(4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il)ftieno[3,2-b]piridin-7-il)oxi)-2-metilbenzo[h]ftiofeno-3-carboxílico



Este material se preparó haciendo reaccionar 2-(7-cloroftieno[3,2-b]piridin-2-il)-1,3-tiazol-4-il]metanol (85 mg, 0,30 mmol) con (ciclopropilmetil)amida del ácido 6-hidroxi-2-metilbenzo[h]ftiofeno-3-carboxílico 130 a (94 mg, 0,36 mmol) y Cs₂CO₃ (195 mg, 0,60 mmol) de una manera similar a la previamente descrita para el ejemplo 1 para dar un sólido amarillo (57 mg, 25%) ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,56 (1H, d, J=5,46 Hz), 8,49 (1H, t, J=5,75 Hz), 8,17 (1H, s), 7,98 (1H, d, J=2,26 Hz), 7,84 (1H, d, J=8,67 Hz), 7,65 (1H, s), 7,36 (1H, dd, J=2,35, 8,76 Hz), 6,80 (1H, d, J=5,46 Hz), 4,80 (2H, s), 3,20 (2H, t, J=6,22 Hz), 2,62 (3H, s), 1,07 (1H, m), 0,47 (2H, m), 0,26 (2H, m). Análisis Calculado para C₂₅H₂₁N₃O₃S₂ · 2(CF₃CO₂H): C, 47,34, H, 3,15, N, 5,71, S, 13,08. Encontrado: C, 46,72, H, 3,15, N, 5,71, S, 12,92.

Ejemplo 131 (ciclopropilmetil)amida del ácido 6-((2-(azetidil-1-il-carbonil)ftieno[3,2-b]piridin-7-il)oxi)-2-metilbenzo[h]ftiofeno-3-carboxílico



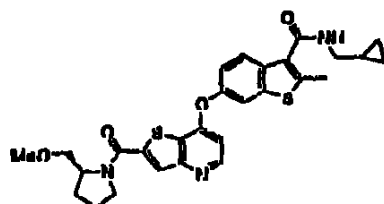
Este material se preparó haciendo reaccionar 2-(azetidil-1-il-carbonil)-7-cloroftieno[3,2-b]piridina 25 a (88 mg, 0,35 mmol) con (ciclopropilmetil)amida del ácido 6-hidroxi-2-metil-1-benzo[h]ftiofeno-3-carboxílico 130 a (110 mg, 0,42 mmol) y Cs₂CO₃ (228 mg, 0,70 mmol) de una manera similar a la previamente descrita para el ejemplo 1 para dar un sólido amarillo (90 mg, 54%) ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,58 (1H, d, J=5,46 Hz), 8,49 (1H, t, J=5,46 Hz), 7,98 (1H, d, J=2,26 Hz), 7,89 (1H, s), 7,83 (1H, d, J=8,85 Hz), 7,33 (1H, dd, J=2,35, 8,76 Hz), 6,75 (1H, d, J=5,46 Hz), 4,62 (2H, t,

629 178

J=7.72 Hz), 4.10 (2H t J=7.82 Hz), 3.20 (2H t J=6.31 Hz), 2.62 (3H s), 2.35 (2H m), 1.07 (1H, m), 0.46 (2H, m), 0.26 (2H, m)

Análisis Calculado para $C_{25}H_{23}N_3O_3S_2$: C 62.87, H 4.85, N 8.80, S 13.43
Encontrado: C 62.58, H 4.90, N 8.66, S 13.33

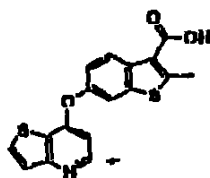
5 Ejemplo 112 (ciclopropilmetil)amida del ácido 6-[(2-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil)leno[3,2-b]piridin-7-il]oxi]-2-metilbenzo[h]tiofeno-3-carboxílico



10 Este material se preparó a partir de 7-cloro-2-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]carbonil)leno[3,2-b]piridina 2 a (93 mg, 0.30 mmol), (ciclopropilmetil)amida del ácido 6-hidroxi-2-metilbenzo[h]tiofeno-3-carboxílico 130 a (94 mg, 0.36 mmol) y Cs_2CO_3 (195 mg, 0.60 mmol) de una manera similar a la previamente descrita para el ejemplo 1 para dar un sólido amarillo (33 mg, 18%). ^1H RMN ($DMSO-d_6$, 300 MHz) δ 8.64 (1H d, J=5.46 Hz), 8.51 (1H t J=5.65 Hz), 8.05 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=2.26 Hz), 7.85 (1H, d, J=8.85 Hz), 7.36 (1H dd, J=2.26, 8.85 Hz), 6.83 (1H, d J=5.46 Hz), 4.30 (1H, m), 3.85 (2H, m), 3.53 (1H, m), 3.42 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.20 (2H, m), 2.63 (3H, s), 1.07 (2H, m), 1.00 (2H, m), 1.07 (1H, m), 0.46 (2H, m), 0.26 (2H, m)

Análisis Calculado para $C_{28}H_{29}N_3O_4S_2$ 1.5 (HCl): C 56.96, H 5.21, N 7.12, S 10.86
Encontrado: C 56.05, H 5.44, N 7.09, S 10.68

20 Ejemplo 113(a) ácido 2-metil-6-[(leno[3,2-b]piridin-7-il]oxi)benzo[3,2-b]tiofeno-3-carboxílico

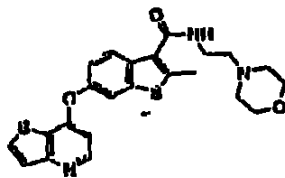


25 Este material se preparó haciendo reaccionar 7-clorotleno[3,2-b]piridina (170 mg, 1.0 mmol) con 6-hidroxi-2-metilbenzo[h]tiofeno-3-carboxilato de metilo 11 a (267 mg, 1.2 mmol) y Cs_2CO_3 (480 mg, 1.5 mmol) de una manera similar a la previamente

628 635
179

describa para el ejemplo 1. La cromatografía en gel de sílice (10% MeOH/CH₂Cl₂)
proporcionó el compuesto del título en forma de aceite marrón viscoso (39 mg, 27%)
¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.47 (1H, d, J=5.27 Hz), 8.41 (1H, d, J=8.85 Hz), 8.11
(1H, d, J=5.46 Hz), 7.93 (1H, d, J=2.07 Hz), 7.55 (1H, d, J=7.55 Hz), 7.32 (1H, dd,
J=2.26, 8.85 Hz), 6.64 (1H, d, J=5.27 Hz), 2.77 (3H, s)

Ejemplo 133 (2-morfolin-4-il)etilamida del ácido 2-metil-6-(1-fenil-3,2-b)piridin-7-
iloxi)benzo[b]tiofeno-3-carboxílico



Este material se preparó a partir de la reacción del ácido 2-metil-6-(1-fenil-3,2-b)
pyridin-7-iloxi)benzo[b]tiofeno-3-carboxílico 133 a (93 mg, 0.27 mmol) con 4-(2-
aminoetil)morfolina (0.12 ml, 0.82 mmol), diisopropiletilamina (0.10 ml, 0.55 mmol), y
HBTU (155 mg, 0.41 mmol) de una manera similar a la previamente descrita para el
ejemplo 117 para dar un sólido blanco cristalino (35 mg, 28%) ¹H RMN (DMSO-d₆,
300 MHz) δ 8.51 (1H, d, J=5.27 Hz), 8.28 (1H, t, J=5.37 Hz), 8.15 (1H, d, J=5.46 Hz),
7.94 (1H, dd, J=2.26 Hz), 7.94 (1H, d, J=8.48 Hz), 7.59 (1H, d, J=5.46 Hz), 7.33 (1H,
dd, J=2.26, 8.85 Hz), 6.64 (1H, d, J=5.27 Hz), 3.58 (4H, t, J=4.33 Hz), 3.42 (2H, q,
J=6.09 Hz), 3.32 (2H, m), 2.63 (3H, s), 2.52-2.30 (4H, m)

Análisis Calculado para C₂₃H₂₃N₃O₃S₂: C 60.90, H 5.11, N 9.26, S 14.4. Encontrado
C, 61.12, H, 5.16, N, 9.16, S 14.02

Ejemplo 134(a) 2-etil-6-(6-hidroxibenzo[b]tiofeno

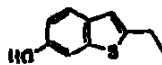


Este material se preparó a partir de 6-metoxibenzo[b]tiofeno 1 a (2.63 g, 16
mmol) por tratamiento con n-BuLi y yoduro de etilo (7.80 g, 50 mmol) de una manera
como se describe previamente para el ejemplo 1 b para dar un sólido blanco (2.78 g,
90%) ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7.58 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.44 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.02 (1H,
s), 6.92 (1H, dd, J=2.3, 8.7 Hz), 2.84 (2H, q, J=7.5 Hz), 1.27 (3H, t, J=7.5 Hz)

629 637 180

Análisis Calculado para $C_{11}H_{12}OS$ C 68.71 H 6.29 S 16.68 Encontrado C 68.50 H 6.21 S, 16.93

Ejemplo 134(b) 2-etil-6-hidroxibenzo[h]tiofeno



5

Este material se preparó a partir de 2-etil-6-metoxibenzo[h]tiofeno 134 a (2,30 g, 12 mmol) por tratamiento con BBr_3 de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 d para dar un sólido blanco (1,75 g 82%) ^1H RMN ($DMSO-d_6$) δ 9,43 (1H s) 7,48 (1H d, $J=8.5$ Hz) 7,16 (1H d $J=2.2$ Hz), 6.95 (1H s) 6.78 (1H, dd $J=2.2$ 8.5 Hz) 2.81 (2H q $J=7.5$ Hz) 1,26 (3H t $J=7.5$ Hz)

10

Ejemplo 134(c) 8-acetoxi-2-etilbenzo[h]tiofeno



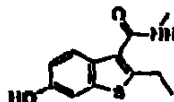
Este material se preparó por tratamiento de 2-etil-6-hidroxibenzo[b]tiofeno 134 b (1,60 g, 9 mmol) con cloruro de acetilo (1 ml 1,10 g, 14 mmol) y Et_3N (2 ml 1,45 g, 14 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 8 b para dar un sólido blanco (2.93 g 93%) ^1H RMN ($DMSO-d_6$) δ 7.72 (1H, d, $J=0.5$ Hz) 7.68 (1H d $J=2.2$ Hz) 7.15 (1H, s), 7.08 (1H dd $J=2.2$, 8.5 Hz) 2,89 (2H q $J=7.5$ Hz) 2.28 (3H, s), 1,29 (3H, t $J=7.5$ Hz).

15

20

Análisis Calculado para $C_{13}H_{12}O_2S$ C, 65.43 H, 5.40, S 14.56 Encontrado C 65,64 H 5.61, S, 14.49

Ejemplo 134(d) metilamida del ácido 2-etil-6-hidroxibenzo[b]tiofeno-3-carboxílico



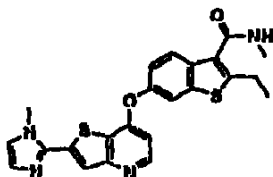
25

Este material se preparó a partir de 8-acetoxi-2-etilbenzo[b]tiofeno 134 c (1.77 g, 8 mmol) por acilación con cloruro de oxalilo en presencia de $AlCl_3$ seguido de tratamiento con metilamina de una manera como se describe previamente para el

ejemplo 1 d para dar un sólido amarillo pálido (1.55 g, 82%) ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9.57 (1H s) 8.15 (1H q, J=4.5 Hz) 7.48 (1H d J=0.6 Hz) 7.19 (1H d J=2.3 Hz), 6.84 (1H dd J=2.3, 8.6 Hz) 2.90 (2H q J=7.5 Hz) 2.78 (3H d J=4.5 Hz) 1.22 (3H t, J=7.5 Hz)

5 Análisis Calculado para C₁₂H₁₃NO₂S C, 61.25 H 5.57 N 5.95 S 13.63 Encontrado C 61.11 H, 5.68 N 5.88 S 13.41

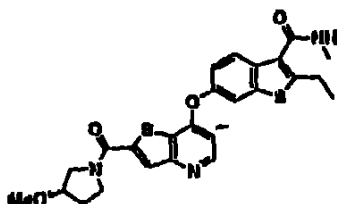
Ejemplo 134 metilamida del ácido 2-etil-6-[(2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)ileno[1,2-b]piridin-7-il)oxi]benzo[h]tiofeno-3-carboxílico



10 Este material se preparó haciendo reaccionar 7-cloro-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)ileno[3,2-b]piridina 1 e (87 mg, 0.35 mmol) con metilamida del ácido 2-etil-6-hidroxibenzo[h]tiofeno-3-carboxílico 134 d (99 mg 0.42 mmol) y Cs₂CO₃ (342 mg 1.05 mmol) de una manera análoga a la descrita para el ejemplo 1 para dar un sólido amarillo (89 mg, 37%) ¹H RMN (DMSO-d₆ 300 MHz) δ 8.52 (1H, d, J=5.56 Hz) 8.33 (1H, m) 7.98 (1H d, J=2.27 Hz) 7.89 (1H s) 7.81 (1H, d J=8.59 Hz) 7.40 (1H s), 7.33 (1H, dd, J=2.27, 8.84 Hz), 7.02 (1H s), 6.97 (1H d, J=5.31 Hz), 3.98 (3H s) 3.00 (2H, q J=7.58 Hz), 2.83 (3H d, J=4.80 Hz), 1.28 (3H t, J=7.58 Hz)

15 Análisis Calculado para C₂₃H₂₀N₄O₂S₂ 2(CF₃CO₂H) C 47.93, H, 3.28 N 8.28 S, 9.48 Encontrado C 47.63 H 3.24, N 8.14 S 9.29

20 Ejemplo 135 metilamida del ácido 2-etil-6-[(2-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]carbonil)ileno[3,2-b]piridin-7-il)oxi]benzo[h]tiofeno-3-carboxílico

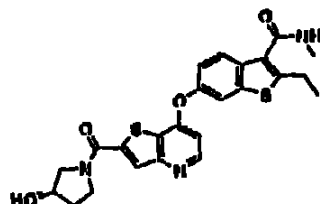


25 Este material se preparó haciendo reaccionar 7-cloro-2-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]carbonil)ileno[3,2-b]piridina 4 b (74 mg, 0.25 mmol) con metilamida del ácido 2-etil-6-hidroxibenzo[h]tiofeno-3-carboxílico 134 d (71 mg, 0.30 mmol) y

Cs_2CO_3 (244 mg 0.75 mmol) de una manera analoga a la descrita para el ejemplo 1 para dar un sólido amarillo (34 mg, 19%) ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8.59 (1H, d, $J=5.31$ Hz), 8.33 (1H, q, $J=1.46$ Hz), 8.06 (1H, s), 7.99 (1H, d, $J=2.27$ Hz), 7.81 (1H, d, $J=0.84$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J=2.27$, 8.84 Hz), 6.76 (1H, d, $J=5.56$ Hz), 4.08-3.83 (3H, m), 3.67-3.48 (2H, m), 3.27, 3.24 (3H, s), 3.00 (2H, t, $J=7.49$ Hz), 2.83 (3H, d, $J=4.55$ Hz), 2.16-1.95 (2H, m), 1.28 (3H, t, $J=7.58$ Hz).

Análisis Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ 1.25 ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$) C 51.76, H 4.15, N 6.50, S 10.05. Encontrado C 51.24, H 4.23, N 6.55, S 10.05.

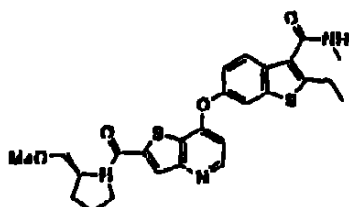
Ejemplo 136 metilamida del ácido 2-etil-6-((2-(((3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)carbonil)ileno[3,2-b]piridin-7-il)oxi)benzo[h]ilofeno-3-carboxílico



Este material se preparó haciendo reaccionar 7-cloro-2-(((3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)carbonil)ileno[3,2-b]piridina 4 a (71 mg, 0.25 mmol) con metilamida del ácido 2-etil-6-hidroxi-benzo[h]ilofeno-3-carboxílico 134 d (71 mg 0.30 mmol) y Cs_2CO_3 (244 mg, 0.75 mmol) de una manera analoga a la descrita para el ejemplo 1 para dar un sólido marrón claro (76 mg, 63%) ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz), δ 8.58 (1H, d, $J=5.56$ Hz), 8.32 (1H, q, $J=4.38$ Hz), 8.07-8.00 (1H, s), 7.98 (1H, d, $J=2.27$ Hz), 7.80 (1H, d, $J=0.84$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J=2.27$, 8.59 Hz), 6.75 (1H, d, $J=5.31$ Hz), 4.38, 4.33 (1H, s ancho), 4.01-3.93 (2H, m), 3.67-3.45 (3H, m), 3.00 (2H, t, $J=7.49$ Hz), 2.83 (3H, d, $J=4.55$ Hz), 2.06-1.80 (2H, m), 1.28 (3H, t, $J=7.58$ Hz).

Análisis Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ C 59.86, H, 4.81, N, 8.73, S 13.32. Encontrado C, 58.63, H, 4.78, N, 8.46, S 13.33.

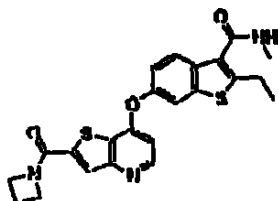
Ejemplo 137 metilamida del ácido 2-etil-6-[(2-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil)teno[3,2-b]piridin-7-il)oxi]benzo[h]tiofeno-3-carboxílico



Este material se preparó haciendo reaccionar 7-cloro-2-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]carbonil)teno[3,2-b]piridina 2 a (155 mg, 0,5 mmol) con metilamida del ácido 2-etil-6-hidroxibenzo[h]tiofeno-3-carboxílico 134 d (141 mg 0,60 mmol) y Cs_2CO_3 (408 mg, 1,5 mmol) de una manera análoga a la descrita para el ejemplo 1 para dar un sólido amarillo (25 mg 10%) ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$ 300 MHz) δ 8,59 (1H d, $J=5,56$ Hz), 8,33 (1H d, $J=4,55$ Hz), 8,03 (1H s), 7,99 (1H d, $J=2,02$ Hz), 7,81 (1H, d $J=0,59$ Hz) 7,33 (1H dd $J=2,27$, 8,04 Hz), 6,77 (1H, d $J=5,56$ Hz) 4,31 (1H s ancho) 3,90-3,81 (2H m) 3,37-3,15 (2H s), 3,37 (3H s), 3,00 (2H q $J=7,41$ Hz), 2,03 (3H d, $J=4,55$ Hz) 2,09-1,84 (4H m) 1,28 (3H t, $J=7,50$ Hz)

Análisis Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ 1,75 (HCl) C, 54,46 H 5,05 N 7,33 S 11,18
Encontrado C 54,50, H 5,19 N 7,30 S 11,22

Ejemplo 138 metilamida del ácido 6-[(2-(azetidín-1-ilcarbonil)teno[3,2-b]piridin-7-il)oxi]-2-etilbenzo[b]tiofeno-3-carboxílico



Este material se preparó haciendo reaccionar 2-(azetidín-1-ilcarbonil)-7-clorotieno[3,2-b]piridina 25 a (97 mg, 0,40 mmol) con metilamida del ácido 2-etil-6-hidroxibenzo[h]tiofeno-3-carboxílico 134 d (113 mg 0,48 mmol) y Cs_2CO_3 (391 mg, 1,2 mmol) de una manera similar a la descrita para el ejemplo 1 para dar un sólido amarillo (120 mg, 52%) ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz), δ 8,59 (1H d $J=5,67$ Hz), 8,31 (1H, m), 7,98 (1H d, $J=2,27$ Hz), 7,89 (1H s), 7,81 (1H, d, $J=8,60$ Hz) 7,33 (1H, dd, $J=1,51$,

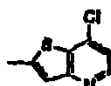
633 ⁶³⁵
184

8.69 Hz) 6.76 (1H, d, J=5.29 Hz), 4.62 (1H, t, J=7.37 Hz), 4.11 (2H, t, J=7.37 Hz), 3.00 (2H, q, J=7.55 Hz), 2.83 (3H, d, J=4.53 Hz), 2.35 (2H, m), 1.28 (3H, t, J=7.55 Hz)

Análisis Calculado para $C_{24}H_{21}N_3O_3S_2 \cdot CF_3CO_2H$: C, 53.09; H, 3.92; N, 7.43; S, 11.34

Encontrado: C, 52.58; H, 3.80; N, 7.26; S, 11.12

5 Ejemplo 139(a) 7-cloro-2-metilfieno[3,2-b]piridina

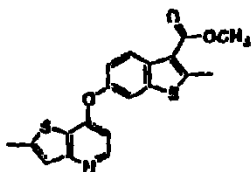


10 Este material se preparó a partir de 7-clorotieno[3,2-b]piridina (1.60 g, 10 mmol) por tratamiento con n-BuLi y yodometano (2 ml, 4.56 g, 32 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 b para dar un sólido amarillo pálido de bajo punto de fusión (1.48 g, 81%) ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 8.56 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.48 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.38 (1H, s), 2.65 (3H, s),

Análisis Calculado para C_8H_6NSCl : C, 52.32; H, 3.29; N, 7.63; S, 17.46; Cl, 19.30

Encontrado: C, 52.13; H, 3.36; N, 7.06; S, 17.44; Cl, 19.20

15 Ejemplo 139(b) 2-metil-6-(2-metilfieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-benzo[h]tiofeno-3-carboxilato de metilo

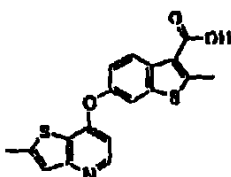


20 Este material se preparó por la reacción de 7-cloro-2-metilfieno[3,2-b]piridina 139 a (1.29 g, 7 mmol) con 6-hidroxi-2-metilbenzo[h]tiofeno-3-carboxilato de metilo 11 a (2.18 g, 9.8 mmol) y Cs_2CO_3 (6.51 g, 20 mmol) de una manera como se describe previamente para el ejemplo 1 para dar un sólido amarillo (1.91 g, 74%) ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 8.43 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.37 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.97 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.37 (1H, dd, J=2.2, 9.0 Hz), 7.30 (1H, s), 6.63 (1H, d, J=5.4 Hz), 3.91 (3H, s), 2.81 (3H, s), 2.61 (3H, s)

15 Análisis Calculado para $C_{19}H_{15}N_3O_2S \cdot 0.1 CH_2Cl_2$: C, 60.70; H, 4.05; N, 3.71; S, 16.97

Encontrado: C, 60.71; H, 4.17; N, 3.60; S, 17.11

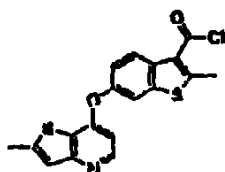
Ejemplo 139(c) ácido 2-metil-6-(2-metilfieno[3,2-b]piridin-7-iloxi)-benzo[h]tiofeno-3-carboxílico



5

10

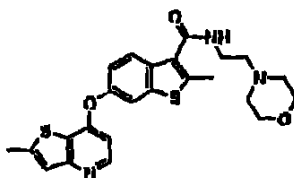
10



15

20

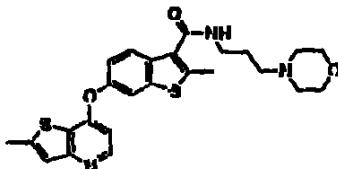
Ejemplo 139 (2-morfolin-4-il-etil)amida del ácido 2-metil-6-(2-metil-2-fenil-3,2-bipiridin-7-il-oxi)benzo[h]tiofeno-3-carboxílico



Este material se preparó a partir de cloruro de 2-metil-6-(2-metil-2-fenil-3,2-bipiridin-7-il-oxi)benzo[h]tiofeno-3-carbonilo 139 d (112 mg, 0.3 mmol) y 2-(morfolin-4-il)etilamina (157 mg, 1.2 mmol) de una manera similar a la descrita para el ejemplo 108 para dar un sólido amarillo (105 mg, 75%) ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0.44 (1H, d, J=5.5 Hz), 0.29 (1H, t, J=4.8 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.92 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.31 (1H, s), 7.30 (1H, dd, J=2.3, 8.7 Hz), 6.60 (1H, d, J=5.5 Hz), 3.60 (4H, t, J=4.2 Hz), 3.45 (2H, dt, J=4.8, 6.2 Hz), 2.64 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.55-2.41 (6H, m)

Análisis Calculado para C₂₄H₂₅N₃O₃S₂: C, 61.64; H, 5.39; N, 8.99; S, 13.71. Encontrado: C, 61.34; H, 5.49; N, 8.90; S, 13.68.

Ejemplo 140 (3-morfolin-4-il-propil)amida del ácido 2-metil-6-(2-metil-2-fenil-3,2-bipiridin-7-il-oxi)benzo[h]tiofeno-3-carboxílico



Este material se preparó a partir de cloruro de 2-metil-6-(2-metil-2-fenil-3,2-bipiridin-7-il-oxi)benzo[h]tiofeno-3-carbonilo 139 d (112 mg, 0.3 mmol) y 3-(morfolin-4-il)propilamina (175 mg, 1.2 mmol) de una manera similar a la descrita para el ejemplo 108 para dar un sólido amarillo (64 mg, 44%) ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8.43 (1H, d, J=5.5 Hz), 8.38 (1H, t, J=5.3 Hz), 7.91 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.81 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.30 (1H, s), 7.20 (1H, dd, J=2.3, 8.6 Hz), 6.59 (1H, d, J=5.5 Hz), 3.56 (4H, t, J=4.3 Hz), 3.33 (2H, dt, J=5.1, 6.8 Hz), 2.61 (3H, s), 2.60 (3H, s), 2.42-2.31 (6H, m), 1.72 (2H, tt, J=6.8, 7.0 Hz).

Analisis Calculado para $C_{25}H_{27}N_3O_3S_2$ 0,1 CH_2Cl_2 C 61,51 H, 5,59 N 8,57 S 13,08
Encontrado C 61,51 H 5,55 N 8,25 S, 13,08

Los compuestos ejemplares descritos anteriormente se pueden ensayar para ver su actividad usando los ensayos descritos a continuación

5 ENSAYO BIOLOGICO, ENSAYOS ENZIMATICOS

La estimulación de la proliferación celular por los factores de crecimiento tales como VEGF, FGF, y otros depende de su inducción de la autofosforilación de cada una de sus respectivas tirosina quinasas del receptor. Por lo tanto la capacidad de un inhibidor de la proteína quinasa para bloquear la proliferación celular inducida por estos factores de crecimiento está directamente correlacionada con su capacidad de bloquear la autofosforilación del receptor. Para medir la actividad de inhibición de la proteína quinasa de los compuestos, se idearon las siguientes construcciones

Construcción de VEGF-R2 para ensayo.

Esta construcción determina la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir la actividad de la tirosina quinasa. Una construcción (VEGF-R2Δ50) del dominio citosólico del receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular humano (VEGF-R2) que carece de los 50 restos centrales de los 68 restos del dominio de inserción de la quinasa se expresó en un sistema celular de baculovirus/insecto. De los 1356 restos de la longitud total del VEGF-R2 el VEGF-R2Δ50 contiene los restos 806-930 y 900-1171, y también una mutación puntual (E990V) dentro del dominio de inserción de la quinasa con relación al VEGF-R2 de tipo natural. La autofosforilación de la construcción purificada se realizó por incubación de la enzima a una concentración 4 μ M en presencia de ATP 3 mM y $MgCl_2$ 40 mM en HEPES 100 mM pH 7,5, que contiene glicerol al 5% y DTT 5 mM a 4°C durante 2 h. Después de la autofosforilación, se ha mostrado que esta construcción posee actividad catalítica esencialmente equivalente a la construcción del dominio de quinasa autofosforilada de tipo natural. Véase Parast et al, Biochemistry, 37, 16788-16801 (1998)

Construcción de FGF-R1 para ensayo.

El dominio de quinasa intracelular de FGF-R1 humano se expresó usando el sistema del vector de expresión de baculovirus comenzando en el resto de metionina endógena 456 hasta el glutamato 766, según el sistema de numeración de restos de Mohammadi et al, Mol Cell Biol 16, 977-989 (1996). Además la construcción tiene también las siguientes 3 sustituciones de aminoácidos L457V, C488A, y C584S

Ensayo de VEGF-R2

25 Ensayo Espectrofotométrico acoplado (FLVik-P).

La producción de ADP a partir de ATP que acompaña a la transferencia de fosfonio se acopló a la oxidación de NADH usando fosfoenolpiruvato (PEP) y un sistema que tiene piruvato quinasa (PK) y deshidrogenasa láctica (LDH). La oxidación de NADH se controló siguiendo la disminución de absorbancia a 340 nm ($\epsilon_{340} = 6.22 \text{ cm}^{-1} \text{ mM}^{-1}$) usando un espectrofotómetro Beckman DU 650. Las condiciones de ensayo para el VEGF-R2Δ50 fosforilado (indicado como FLVK-P en las tablas a continuación) fueron las siguientes: PEP 1 mM, NADH 250 μM , 50 unidades de LDH/ml, 20 unidades de PK/ml, DTT 5 mM, $\text{poly}(\text{E}_4\text{Y}_1)$ 5 mM, ATP 1 mM y MgCl_2 25 mM en HEPES 200 mM pH 7.5. Las condiciones de ensayo para el VEGF-R2Δ50 sin fosforilar (indicado como FLVK en las tablas) fueron las siguientes: PEP 1 mM, NADH 250 μM , 50 unidades de LDH/ml, 20 unidades de PK/ml, DTT 5 mM, $\text{poly}(\text{E}_4\text{Y}_1)$ 20 mM, ATP 3 mM, y MgCl_2 60 mM y MnCl_2 2 mM en HEPES 200 mM pH 7.5. Los ensayos se iniciaron con 5 a 40 nM de enzima. Los valores K_i se determinaron midiendo la actividad de la enzima en presencia de concentraciones variables de compuestos de ensayo. El porcentaje de inhibición a 50 nM (% de inhibición @ 50 nM) se determinó por análisis de regresión lineal por mínimos cuadrados de la absorbancia en función del tiempo. Las inhibiciones de unión se ajustaron a la ecuación descrita por Morrison. Los datos se analizaron usando el software Enzyme Kinetic y Kaleidagraph.

Ensayo de FGF-R

El ensayo espectrofotométrico se llevó a cabo como se describe anteriormente para VEGF-R2 excepto por los siguientes cambios en la concentración: FGF-R = 50 nM, ATP = 2 mM y $\text{poly}(\text{E}_4\text{Y}_1)$ = 15 mM.

Ensayo de la proliferación de HUVEC+VEGF

Este ensayo determina la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir la proliferación simulada del factor de crecimiento de células endoteliales de vena umbilical humana ("HUVEC"). Se descongelaron células HUVEC (pasaje 3-4 Clonetics Corp) en medio de cultivo EGM2 (Clonetics Corp) en matraces T75. Se añadió medio EGM2 de nueva aportación a los matraces 24 horas más tarde. Cuatro o cinco días más tarde, las células se expusieron a otro medio de cultivo (medio F12K suplementado con suero fetal bovino al 10% (FBS), 60 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de suplemento de crecimiento celular endotelial (ECGS) y 0.1 mg/ml de heparina). Se usaron células HUVEC de crecimiento exponencial en los experimentos siguientes. Se colocaron de diez a doce mil células HUVEC en placas de 96 pocillos en 100 μl de rico medio de cultivo (descrito anteriormente). Se dejó que se agregaran las células durante 24 horas en este medio. A continuación se retiró el medio por aspiración y se añadió en cada

porcillo 105 µl de medio de inanición (F12K+ 1% FBS) Después de 24 horas se añadió en cada pocillo de tratamiento 15 µl del agente de ensayo disuelto en DMSO al 1% en medio de inanición o este vehículo solo, la concentración final de DMSO fue 0.1%. Una hora más tarde se añadieron 30 µl de VEGF (30 ng/ml) en medio de inanición a todos los pocillos excepto a los que contenían controles sin tratar; la concentración final de DMSO fue 6 ng/ml. La proliferación celular se cuantificó 72 horas más tarde por reducción del colorante MTT momento en el que las células se expusieron durante 4 horas a MTT (Promega Corp). La reducción del colorante se paró por adición de una disolución de detención (Promega Corp) y se determinó la absorbancia a 595 nm en un lector espectrofotométrico de placas de 96 pocillos.

Ensayo de PK de ratón

La farmacocinética (por ejemplo, absorción y eliminación) de fármacos en ratones se analizó usando el siguiente experimento. Los compuestos de ensayo se formularon en forma de suspensión en un vehículo 30:70 (PEG 400:H₂O acidificada). Esta disolución se administró oralmente (p.o.) e intraperitonealmente (i.p.) a 50 mg/kg a dos grupos (n=4) distintos de ratones hembra B6. Se recogieron muestras de sangre via un sangrado orbital en los siguientes momentos: 0 horas (predosis), 0.5 h, 1.0 h, 2.0 h y 4.0 posdosis. Se obtuvo plasma de cada muestra por centrifugación a 2500 rpm durante 5 min. El compuesto de ensayo se extrajo del plasma por un método de precipitación de la proteína orgánica. Para cada tiempo de sangrado se combinaron 50 µl de plasma con 1.0 ml de acetonitrilo, se sometieron a vórtice durante 2 min, y a continuación se centrifugaron a 4000 rpm durante 15 min para precipitar la proteína y extraer el compuesto de ensayo. A continuación el acetonitrilo sobrenadante (el extracto que contiene el compuesto de ensayo) se vertió en nuevos tubos de ensayo y se evaporó sobre una placa caliente (25°C) bajo una corriente de N₂ gaseoso. A cada tubo que contiene el extracto de compuesto de ensayo seco se añadieron 125 µl de fase móvil (60:40 NH₄H₂PO₄ 0.025 M + 2.5 ml/l de TEA acetonitrilo). El compuesto de ensayo se resuspendió en una fase móvil sometiéndolo a vórtice y se retiró más proteína por centrifugación a 4000 rpm durante 5 min. Cada muestra se vertió en un vial para HPLC para el análisis del compuesto de ensayo en un HPLC Hewlett Packard serie 1100 con detección de UV. De cada muestra se inyectaron 95 µl en una columna de 150 x 3.2 mm C-18 de fase inversa Phenomenex-Prodigy y se eluyó con gradiente de acetonitrilo 45-50% durante 10 minutos. Las concentraciones (µg/ml) en plasma del compuesto de ensayo se determinaron por una comparación con la curva estándar (área de pico frente a concentración µg/ml) usando concentraciones

639-190

conocidas de compuesto de ensayo extraído de muestras de plasma de la manera descrita anteriormente. Junto con los estándares y los desconocidos, se realizaron tres grupos ($n=4$) de controles de calidad (0,25 $\mu\text{g/ml}$, 1,5 $\mu\text{g/ml}$, y 7,5 $\mu\text{g/ml}$) para asegurar la consistencia del análisis. La curva estándar tenía un $R^2 > 0,99$ y los controles de calidad estaban todos dentro del 10% de sus valores esperados. Las muestras de ensayo cuantificadas se representaron para la observación visual usando software Kaleidagraph y sus parámetros farmacocinéticos se determinaron usando el software WIN NONLIN.

Ensayo de microsoma de hígado humano (HLM)

Se midió el metabolismo del compuesto en microsomas de hígado humano por procedimientos de ensayo analítico de LCMS (cromatografía de líquidos-espectrometría de masas) como sigue. Primero, se descongelaron los microsomas de hígado humano (HLM) y se diluyeron hasta 5 mg/ml con tampón de fosfato de potasio (KPO_4) 100 mM. Se preincubaron apropiadas cantidades de tampón de KPO_4 , disolución regenerante de NADPH (que contiene β -NADP, glucosa-6-fosfato, deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato, y MgCl_2), y HLM en tubos de vidrio de 13 x 100 mm a 37°C durante 10 min (3 tubos por cada compuesto de ensayo-triplicado). Se añadió compuesto de ensayo (5 μM final) a cada tubo para iniciar la reacción y se mezcló por suave vórtice seguido de incubación a 37°C. A $t=0$, y 2 h, se retiró una muestra de 250 μl de cada tubo de incubación para separar los tubos de vidrio de 12 x 75 mm que contienen 1 ml de acetonitrilo enfriado con hielo con reserpina 0,05 μM . Las muestras se centrifugaron a 4000 rpm durante 20 min para precipitar proteínas y sal (Beckman Allegra 6KR, S/N ALK08D06, n° 634). Se transfirió el sobrenadante a nuevos tubos de vidrio de 12 x 75 mm y se evaporó por medio de un evaporador centrífugo a vacío Speed-Vac. Las muestras se reconstituyeron en 200 μl de 0,1% ácido fórmico/acetonitrilo (90/10) y se sometieron a vórtice vigorosamente para disolverlas. Las muestras se transfirieron a continuación a tubos de microcentrifuga separados y se centrifugaron a 14000x g durante 10 min (Fisher Micro 14, S/N M00175R0). Para cada réplica ($n=1-3$) en cada punto de tiempo (0 y 2 h), se combinó una muestra alícuota de cada compuesto de ensayo en un único vial para HPLC (6 muestras en total) para el análisis por LCMS, que se describe a continuación.

Las muestras de compuesto combinadas se inyectaron en el sistema de LCMS, compuesto de un HPLC Hewlett-Packard HP1100 con dispositivo de diodos y un espectrómetro cuádrupolo de masas triple Micromass Quattro II que funciona en el modo SIR de electrospray positivo (programado para barrer específicamente para ver

64
640 194

el ion molecular de cada compuesto de ensayo) Cada pico de compuesto de ensayo se integró para cada punto de tiempo. Para cada compuesto se promedió el área del pico en cada punto de tiempo ($n=3$), y este área de pico media a las 2 h se dividió entre el área de pico promedio para el tiempo 0 horas para obtener el porcentaje de compuesto de ensayo que quedaba a las 2 h

Ensayo de la fosforilación de KDR(VEGFR2) en células PAE-KDR

Este ensayo determina la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir la autofosforilación del KDR en células endoteliales de aorta porcina (PAE)-KDR. Se usaron en este ensayo células PAE que sobreexpresan el KDR humano. Las células se cultivaron en medio F12 de Ham suplementado con suero bovino fetal al 10% (FBS) y 400 $\mu\text{g/ml}$ de G110. Se sembraron treinta mil células en cada pocillo de una placa de 96 pocillos en 75 μl de medio de cultivo y se dejó que se agregaran durante 6 horas a 37°C. Las células se expusieron a continuación al medio de inanición (medio F12 de Ham suplementado con FBS al 0,1%) durante 16 horas. Después de terminar el periodo de inanición, se añadieron 10 μl de un agente de ensayo en DMSO al 5% en medio de inanición a los pocillos de ensayo y se añadieron 10 μl del vehículo (DMSO al 5% en medio de inanición) a los pocillos de control. La concentración final de DMSO en cada pocillo fue 0,5%. Las placas se incubaron a 37°C durante 1 hora y a continuación se estimularon las células con 500 ng/ml de VEGF (comercialmente disponible del sistema de R&D) en presencia de Na_2VO_4 2 mM durante 8 minutos. Las células se lavaron una vez con Na_2VO_4 1 mM en HBSS y se sometieron a lisis añadiendo 50 μl por pocillo de tampón de lisis. Se añadieron a continuación a cada pocillo cien μl de tampón de dilución y el lisado de células diluidas se transfirió a una placa de 96 pocillos revestida de cabra anti-ratón (disponible comercialmente de Pierce) que estaba prerrevestida con anticuerpo Anti-flk-1 C-20 anti-humano de ratón (disponible comercialmente de Santa Cruz). Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas y se lavaron siete veces con Tween 20 al 1% en PBS. Se diluyó HRP-PY20 (disponible comercialmente de Santa Cruz) y se añadió a la placa para una incubación de 30 minutos. Las placas se lavaron de nuevo y se añadió sustrato de peroxidasa TMB (disponible comercialmente de Kirkegaard & Perry) para una incubación de 10 minutos. Se añadieron cien μl de H_2SO_4 0.09 N a cada pocillo de las placas de 96 pocillos para parar la reacción. Se verificó el estado de la fosforilación por lectura en el espectrofotómetro a 450 nm. Los valores IC_{50} se calcularon por ajuste de la curva usando un análisis de cuatro parámetros.

Ensayo de la fosforilación de PAE-PDGFR β en células PAE-PDGFR β

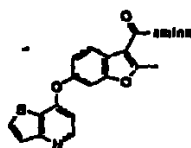
643
641 192

Este ensayo determina la capacidad de un compuesto de ensayo de inhibir la autofosforilación de PDGFR β en células endoteliales de aorta porcina (PAE)-PDGFR β . Se usaron en este ensayo células PAE que sobreexpresan el PDGFR β humano. Las células se cultivaron en medio F12 de Ham suplementado con suero bovino fetal al 10% (FBS) y 400 $\mu\text{g/ml}$ de G418. Se sembraron veinte mil células en cada pocillo de una placa de 96 pocillos en 50 μl de medio de cultivo y se dejó que se agregaran durante 6 horas a 37°C. Las células se expusieron a continuación al medio de inanición (medio F12 de Ham suplementado con FBS al 0.1%) durante 16 horas. Después de terminar el periodo de inanición, se añadieron 10 μl de un agente de ensayo en DMSO al 5% en medio de inanición a los pocillos de ensayo y se añadieron 10 μl del vehículo (DMSO al 5% en medio de inanición) a los pocillos de control. La concentración final de DMSO en cada pocillo fue 0.5%. Las placas se incubaron a 37°C durante 1 hora y a continuación se estimularon las células con 1 $\mu\text{g/ml}$ de PDGF-BB (Sistema de R&D) en presencia de Na_2VO_4 2 mM durante 8 minutos. Las células se lavaron una vez con Na_2VO_4 1 mM en HBSS y se sometieron a lisis añadiendo 50 μl por pocillo de tampón de lisis. Se añadieron a continuación a cada pocillo cien μl de tampón de dilución y el lisado de células diluidas se transfirió a una placa de 96 pocillos revestida de ratón anti-ratón (disponible comercialmente de Pierce) que estaba prevestida con anticuerpo PDGFR β anti-humano de ratón (Santa Cruz). Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas y se lavaron siete veces con Tween 20 al 1% en PBS. Se diluyó HRP-PY20 (Santa Cruz) y se añadió a la placa para una incubación de 30 minutos. Las placas se lavaron de nuevo y se añadió sustrato de peroxidasa TMB (Kirkegaard & Perry) para una incubación de 10 minutos. Se añadieron cien μl de H_2SO_4 0.00 N a cada pocillo de las placas de 96 pocillos para parar la reacción. Se verificó el estado de la fosforilación por lectura en el espectrofotómetro a 450 nm. Los valores IC_{50} se calcularon por ajuste de la curva usando un análisis de cuatro parámetros.

Los resultados del ensayo de los compuestos usando varios ensayos se resumen en las Tablas 1 y 2 a continuación, en las que la notación "% @" indica el porcentaje de inhibición a la concentración dada.

Todas las aminas listadas en la Tabla 3 se hicieron reaccionar con el Ejemplo 101 y se denotan R_{101} en la Tabla 3 que tienen la siguiente estructura

642199



Las placas de la biblioteca para la Tabla 3 se prepararon de la siguiente manera general

Procedimiento general para la formación del enlace de amida

Se preparó una disolución 0.13 M de cada amina en la Tabla 3 en una mezcla 1:1 de piridina anhidra y DMF y se colocó en los pocillos apropiados de una placa de pocillos de profundidad de 1 ml. Se preparó la disolución 0.10 M del Ejemplo 101 en una disolución de DMF y se añadió a cada pocillo. Las reacciones se agitaron a 50°C durante 4 h. Los compuestos volátiles se retiraron usando el aparato Speedvac™ y las mezclas en bruto se reconstituyeron en DMSO para dar disoluciones con una concentración teórica final de 0.01 M.

En las tablas (abreviaturas no usadas en el resto del texto): autofos = autofosforilación, NT (not tested) = no ensayado, AVG (average) = promedio.

643 ⁸⁴⁵ 199

TABLA 1						
Compuesto	FLVK (% inh @ 50 nM)	FLVK K _i (nM)	HUVEC + VEGF IC50 (nM) AVG	PAE KDR auto/los IC50 (nM) AVG	PAE PDGFR auto/los IC50 (nM) AVG	bFGF- huvec IC50 (nM) Avg
1	82%	1.02	0.68	0.31	164	122
2	75%	4.14	2.9	1.8	912	3133
3	50%	0.811	0.442	0.9	756	942
4	86%	2.68	0.404	0.47	284	NT
5	73%	1.01	1.55	NT	1000	235
6	94%	0.721	1.2	NT	255	145
7	89%	1.04	1.21	1.95	1000	2474
8	94%	0.403	-1.37	NT	1000	504
9	83%	1.57	13	NT	313	135
10	74%	2.31	10	NT	451	90
11	89%	0.402	0.68	NT	103.5	40
12	100%	0.314	0.28	0.14	14.4	20
13	87%	0.322	0.082	0.21	41	27
14	81%	1.48	9.4	NT	NT	287
15	13%	48.3	NT	NT	NT	NT
16	46%	8.14	10	NT	NT	1000
17	77%	2.77	1.2	0.47	20	847
18	78%	2.374	0.64	0.62	32	1000
19	75%	2.83	2.7	1.7	172	10000
20	99%	0.082	0.10	0.217	43	1002
21	43%	13.11	NT	NT	NT	NT
22	38%	25.8	NT	NT	NT	NT
23	10%	78	NT	NT	NT	NT
24	60%	4.2	32	NT	NT	10000
25	70%	4.08	0.45	NT	12	7460
26	84%	3.66	0.74	NT	13	2233
27	13%	98	NT	NT	205	NT
28	78%	2.8	0.272	NT	15	482
29	6%	86.77	NT	NT	NT	NT
30	81%	8	13.8	NT	74	10000
31	25%	30.2	NT	NT	NT	NT

644 ⁶⁴⁶ 195

TABLA 1						
Compuesto	FLVK (% inh @ 50 nM)	FLVK KI (nM)	HUVEC + VEGF IC50 (nM) AVG	PAF KDN autofos IC50 (nM) AVG	PAE PDGFR autofos IC50 (nM) AVG	bFGF Huvec IC50 (nM) Avg
32	22%	19.4	NT	- NT	29.2	NT
33	61%	11.5	10	NT	83	10000
34	46%	11.4	NT	NT	31.9	NT
35	23%	35.160	NT	NT	70	NT
36	41%	11.513	NT	NT	NT	NT
37	66%	4.3	10	NT	1000	NT
38	60%	6.12	27	NT	12.3	10000
39	12%	47	8.7	NT	81	NT
40	77%	2.05	1.12	NT	24.2	7708
41	71%	3.3	3.7	NT	22.1	1224
42	76%	2.8	4.34	NT	8.0	NT
43	67%	9.21	10	NT	1000	NT
44	87%	1.2	1.70	NT	21.26	6038
45	81%	4.65	10	NT	26.0	NT
46	68%	6.40	3.19	NT	NT	NT
47	41%	10.7	NT	NT	NT	NT
48	01%	NT	0.04	NT	21	230
49	87%	18	7	NT	NT	NT
50	36%	30.5	NT	NT	NT	NT
51	94%	27.7	82	NT	NT	NT
52	41%	24.9	NT	NT	NT	NT
53	93%	1.07	1.8	NT	229	7233
54	80%	1.71	1.0	NT	133	10000
55	62%	4.86	5.8	NT	31	NT
56	60%	3.8	22	NT	100	10000
57	83%	0.8	NT	87	NT	
58	59%	7.59	3.65	NT	124	7830
59	81%	1.378	0.045	NT	115	1184
60	81%	2.17	1.34	NT	32.3	1703
61	88%	NT	0.605	0.4	17.8	3805
62	81%	0.57	2.15	0.24	18.7	819
63	87%	0.33	10	NT	84	10000
64	84%	11.8	10	NT	1000	10000

645 196

TABLA 1						
Compuesto	FLVK (% inh @ 50 nM)	FLVK KI (nM)	HIVEC + VEGF IC50 (nM) AVG	PAE KOR auto/ox IC50 (nM) AVG	PAE POBFI auto/ox IC50 (nM) AVG	hFGF Hivac IC50 (nM) Avg
65	65%	7.97	10	NT	50	10000
66	75%	5.2	5.8	NT	90.7	NT
67	50%	12.51	NT	NT	NT	NT
68	37%	NT	NT	NT	NT	NT
69	95%	0.3	0.67	NT	6.52	4314
70	95%	0.43	0.637	NT	47.1	3075
71	5%	NT	NT	NT	NT	NT
72	2%	NT	NT	NT	NT	NT
73	48%	10.204	NT	NT	NT	NT
74	43%	12.721	NT	NT	312.5	NT
76	84%	2.82	1.4	NT	18.8	10000
78	38%	6.28	NT	NT	NT	NT
77	89%	0.2	0.2	NT	7.4	8
79	83%	0.221	0.507	NT	14.8	30
76	90%	0.278	0.223	NT	15.6	190
80	85%	0.478	0.230	NT	71	80
81	100%	0.2	0.00	NT	7	26.88
82	80%	0.884	2.28	NT	53.1	2058
83	88%	0.2	0.77	NT	28.8	142
84	94%	0.58	0.322	NT	12.4	423
85	83%	1.71	1.02	NT	27.3	6087
88	81%	1.44	1.07	NT	17.0	
87	86%	0.815	1.25	NT	17.8	8044
88	94%	0.574	0.48	NT	15.1	363
89	95%	0.410	NT	NT	250	5.2
90	81%	0.730	2.14	NT	33	746
91	84%	0.358	0.168	NT	18.5	250
92	100%	0.2	0.18	NT	4.4	13
93	84%	2.72	NT	NT	44	NT
94	81%	1.453	0.7	NT	112	251
96	80%	0.848	10	NT	236	98
98	51%	0.81	NT	NT	NT	NT
97	70%	4.84	10	NT	293	223

648
187

646

TABLA 1						
Compuesto	FLVK (% inh @ 50 nM)	FLVK K1 (nM)	HUVEC + VFGF IC50 (nM) AVG	PAE KOR autofos IC50 (nM) AVG	PAE PDGFR autofos IC50 (nM) AVG	bFGF Huvec IC50 (nM) Avg
09	88%	0.38	0.4	NT	128.8	NT
09	88%	4.88	NT	NT	582.6	NT
100	0%	NT	NT	NT	NT	NT
102	04%	0.01	0.188	NT	40	1718
103	5.1%	7	NT	NT	203.4	NT
104	100%	177	8.4	NT	183.0	227
106	81%	8.17	NT	NT	127	NT
108	98%	NT	10	NT	1000	838
107	17%	38.80	NT	NT	NT	NT
108	81%	NT	NT	NT	NT	NT
109	82%	NT	NT	NT	NT	NT
110	21%	NT	NT	NT	NT	NT
111	98%	NT	NT	NT	NT	NT
112	91%	NT	NT	NT	NT	NT
113	90%	NT	NT	NT	NT	NT
114	16%	118.85	NT	NT	1000	NT
115	4%	NT	NT	NT	1000	NT
116	4%	NT	NT	NT	NT	NT
117	87%	0.2	0.07	NT	180	88
118	84%	1.2	0.9	NT	1000	738
119	85%	0.375	1.48	NT	90.6	1827
120	03%	0.8	0.401	NT	406	489
121	04%	0.2	0.24	NT	220	100
122	58%	5.14	NT	NT	351	NT
123	74%	2.69	10	NT	229	NT
124	82%	2.10	1.8	NT	378	8243
125	95%	0.219	2	NT	170	989
126	96%	0.5896	10	NT	336	5658
127	100%	0.2	1	NT	102	41
128	91%	0.57	0.13	NT	148	100
129	88%	0.2	0.219	NT	188	100
130	96%	0.70	0.40	NT	336	100
131	98%	0.2	1.80	NT	97	280

647
~~649~~
~~198~~

TABLA 1						
Compuesto	FLVK (% inh @ 50 nM)	FLVK KI (nM)	HUVEC + VFGF IC50 (nM) AVG	PAE KDR autofos IC50 (nM) AVG	PAE PDGFR autofos IC50 (nM) AVG	bFGF Huvec IC50 (nM) Avg
132	80%	1 78	5.8	NT	487	NT
133	40%	5 8	NT	NT	487 8	NT
134	94%	1 44	0 858	NT	178 8	1070
136	87%	1 5411	1 02	NT	212	559
138	88%	1 1704	10	NT	800	NT
137	84%	5 1	2.1	NT	213	294
139	85%	0 78	9 8	NT	110	NT
110	40%	NT	NT	NT	NT	NT
140	90%	NT	NT	NT	NT	NT

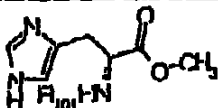
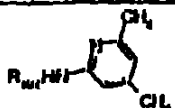
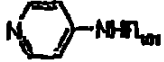
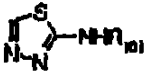
650
199

648

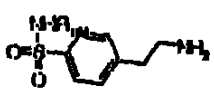
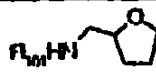
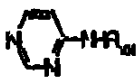
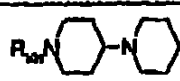
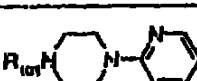
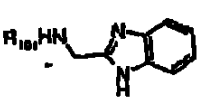
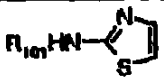
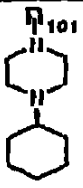
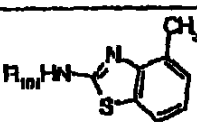
TABLA 2					
Compuesto	raton PK AUC po ng- h/mL *	raton Cmax po (ng/mL)	raton Cmin, po (ng/mL)	% restante (HLM- UDPGA 0.5 h)	% restante (HLM NADPH 0.5 h)
1	182808	124746	2793	NT	NT
2	NT	NT	NT	NT	NT
3	2450	956	68	NT	NT
4	7674	2340	200	NT	NT
5	12254	6743	258	NT	NT
6	586	355	20	NT	NT
7	NT	NT	NT	NT	NT
8	2318	845	105	NT	NT
9	NT	NT	NT	NT	NT
10	NT	NT	NT	NT	NT
11	NT	NT	NT	NT	NT
12	11970	5423	270	NT	NT
13	63000	24760	1700	NT	NT
14	NT	NT	NT	NT	NT
15	NT	NT	NT	NT	NT
16	NT	NT	NT	NT	NT
17	71580	28817	2334	NT	NT
18	6724	4120	342	NT	NT
19	120	51	4	NT	NT

601
209

649

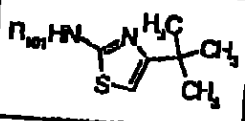
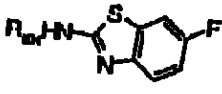
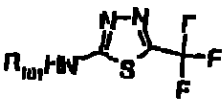
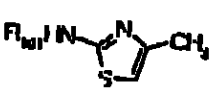
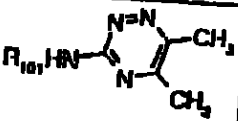
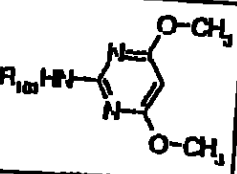
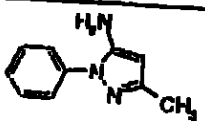
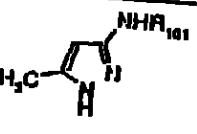
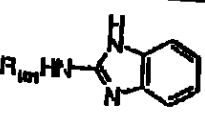
TABLA 3				
Amina	% TIC	FLVK (% @ 100 nM)	FGF (% @ 100nM)	PAE PDGFR autofos IC50 (nM)
	56.552	52	NT	40
	53.7081	103	2	53
	0	28	NT	NT
	51.8111	79	20	50
	6.4277	30	NT	NT
	88.1771	75	35	>100
	0	16	NT	NT
	55.2181	17	NT	NT

650
201

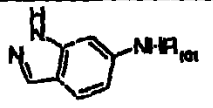
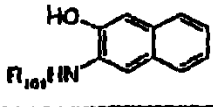
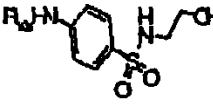
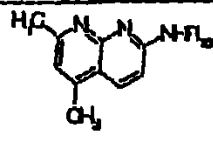
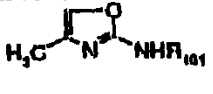
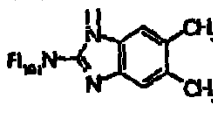
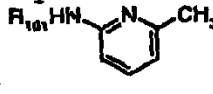
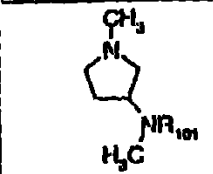
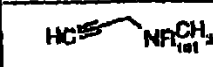
TABLE 3				
Amine	% TIC	FLVK (% @ 100 nM)	FGF (% @ 100nM)	PAE PDGFR autokines IC50 (nM)
	65.4670	68	0	>100
	96.762	36	NT	NT
	97.7442	24	NT	NT
	65.2303	20	NT	NT
	48.6673	22	NT	NT
	45.8972	24	NT	NT
	12.783	90	20	>100
	55.6	14	NT	NT
	0	20	NT	NT

651 ⁶⁵³/₂₀₂

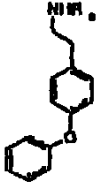
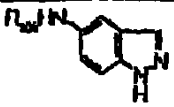
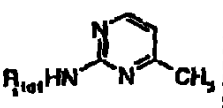
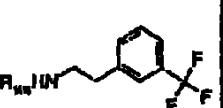
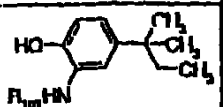
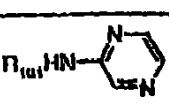
TABLE 3

Amines	% TIC	FLVK (% @ 100 nM)	FGF (% @ 100nM)	PAE PDGFR autophos IC50 (nM)
	0	27	NT	NT
	0	28	NT	NT
	0	14	NT	NT
	5 35845	62	7	>100
	0	14	NT	NT
	0	16	NT	NT
	0	30	NT	NT
	19.2675	100	4	46
	58 6770	16	NT	NT

652 ~~209~~

TABLE 1				
Amina	% TIC	FLVK (% @ 100 nM)	RGF (% @ 100nM)	PAC PDGFR autophos IC50 (nM)
	29.8321	87	0	57
	10.8303	29	NT	NT
	77.1177	18	NT	NT
	0	20	NT	NT
	0	13	NT	NT
	55.2355	14	NT	NT
	0	14	NT	NT
	40.8174	25	NT	NT
	43.8419	25	NT	NT

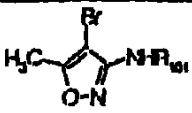
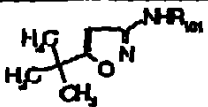
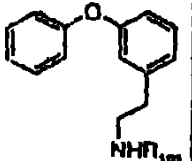
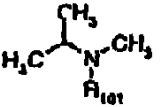
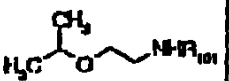
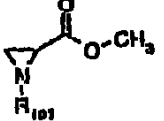
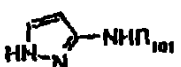
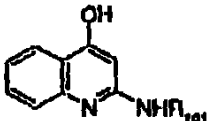
653 209

TABLE 3				
Amina	% TIC	FLVK (% @ 100 nM)	FGF (% @ 100nM)	PAE PDGFR autokns IC50 (nM)
	11 5047	21	NT	NT
	75 0603	08	0	-100
	0	10	NT	NT
	28 1067	13	NT	NT
	28 1067	97	0	>100
	24 0781	20	NT	NT
	0	10	NT	NT

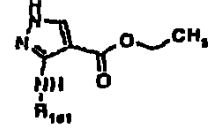
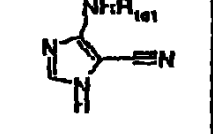
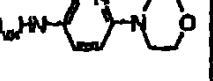
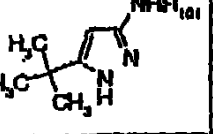
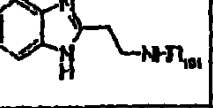
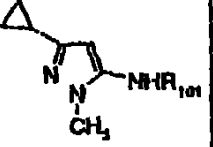
654 ⁶⁵⁴ 209

TABLE 3				
Amina	% TIC	FI VK (% @ 100 nM)	FGF (% @ 100nM)	PAE PDGFR autn(=s IC50 (nM)
	22.1224	0	NT	NT
	1.78077	7	NT	NT
	0	18	NT	NT
	0	22	NT	NT
	28.8916	87	13	-100
	50.8607	12	NT	NT
	1.10495	13	NT	NT
	98.7228	100	4	>100

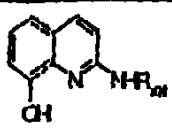
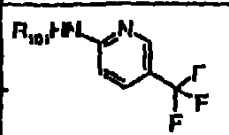
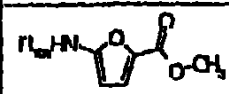
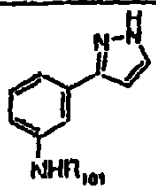
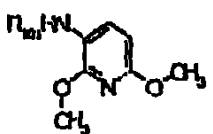
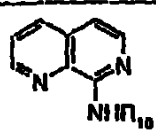
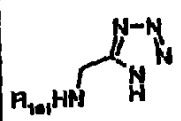
655
206

TABLA 3				
Amina	% TIC	FLVK (% @ 100 nM)	FGF (% @ 100nM)	PAE PDGFR autotfos IC50 (nM)
	0	4	NT	NT
	0	16	NT	NT
	24 5486	38	NT	NT
	22 7280	17	NT	NT
	55 7071	94	0	61
	26 7022	61	NT	>100
	74 3164	91	NT	>100
	0	23	0	NT

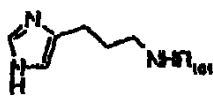
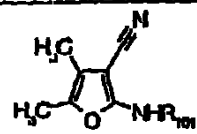
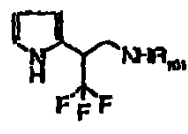
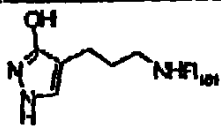
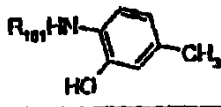
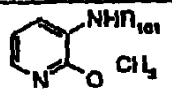
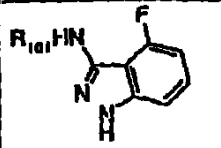
656 6-8 207

TABLA 3				
Amina	% TIC	FLVK (% @ 100 nM)	FGF (% @ 100nM)	PAE PDGFR auto/los IC50 (nM)
	4 01001	13	NT	NT
	47 8451	85	7	>100
	15 585	98	0	>100
	0	6	NT	NT
	58 8541	101	0	57
	20.5224	100	58	>100
	29 3082	22	NT	NT
	3 01715	56	9	>100

657 ~~658~~
208

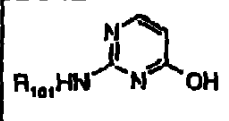
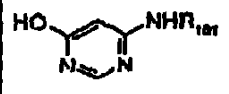
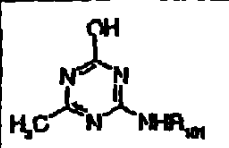
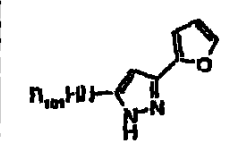
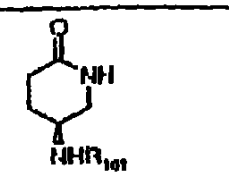
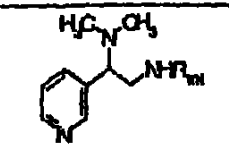
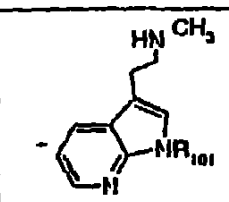
TABLE 3				
Amina	% TIC	FLVK (% @ 100 nM)	FGF (% @ 100nM)	PAE PDGFR autophos IC50 (nM)
	54.7200	24	NT	NT
	0	27	NT	NT
	0	24	NT	NT
	27.071	94	0	>100
	16.4145	92	1	>100
	0	10	NT	NT
	40.5375	10	NT	NT

658
209

TABLA 3				
Amina	% TIC	FLVK (% @ 100 nM)	FGF (% @ 100nM)	PAE PDGFR autotofos IC50 (nM)
	41.0050	26	NT	NT
	0	11	NT	NT
	45.0518	85	3	>100
	38.7087	12	NT	NT
	33.1085	85	0	-100
	1.0103	35	NT	NT
	0	81	0	>100

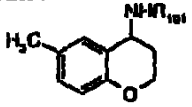
657
310

659

TABLA 3				
Amina	% TIC	FLVK (% @ 100 nM)	FGF (% @ 100nM)	PAE PDGFR autoros IC50 (nM)
	0	19	NT	NT
	0	17	NT	NT
	0	15	NT	NT
	15 0813	101	1	>100
	10 6253	10	NT	NT
	64 8865	18	NT	NT
	20 3244	9	NT	NT

662
211

660

TABLA 3				
Amina	% TIC	FLVK (% @ 100 nM)	FGF (% @ 100nM)	PAE PDGFR autolo IC50 (nM)
	24.2001	48	NT	NT

Los compuestos ejemplares descritos anteriormente se pueden formular en forma de composiciones farmacéuticas según los siguientes ejemplos generales

5 Ejemplo 1. Composición parenteral

Para preparar una composición farmacéutica parenteral apropiada para la administración por inyección, se disuelven 100 mg de una sal soluble en agua de un compuesto de Fórmula I en DMSO y a continuación se mezclan con 10 ml de disolución salina estéril al 0,9%. La mezcla se incorpora en una forma de dosificación unitaria apropiada para la administración por inyección

10 Ejemplo 2. Composición oral

Para preparar una composición farmacéutica para suministro oral se mezclan 100 mg de un compuesto de Fórmula I con 750 mg de lactosa. La mezcla se incorpora en una forma unitaria de dosificación oral tal como una cápsula de gelatina dura, que es apropiada para la administración oral

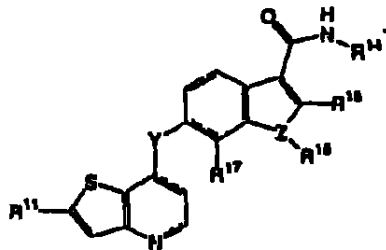
15 Se debe entender que la precedente descripción es de naturaleza explicativa y ejemplar, y se pretende que ilustre la invención y sus relaciones preferidas. Por medio de la experimentación rutinaria el experto reconocerá las modificaciones y variaciones evidentes que se pueden realizar sin apartarse del espíritu de la invención. De este modo, se pretende que la invención esté definida no por la descripción anterior sino por las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes

20

661 ~~II2~~

CAPITULO REVINDICATORIO MODIFICADO

1 Un compuesto representado por la fórmula I



en la que

5 Y es -NH- -O- -S- o -CH₂-

Z es -O- -S- o -N-

R¹⁴ es un alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, alquilhidroxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilamino C₃-C₁₀, alquil C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₁₀, o grupo metilureido,

10 R¹⁵ y R¹⁷ son independientemente H, halo o un grupo alquilo de C₁-C₆ sin sustituir o sustituido con uno o más grupos R⁵,

R¹⁶ es H o un grupo alquilo de C₁-C₆ cuando Z es N, y R¹⁶ está ausente cuando Z es -O- o -S-

15 R¹¹ es H alquilo de C₁-C₆ cicloalquilo de C₃-C₁₀ -C(O)NR¹²R¹³ -C(O)(arilo de C₆-C₁₀) -(CH₂)_k(arilo de C₆-C₁₀), -(CH₂)_k(heterociclo de 5 a 10 miembros), -(CH₂)_kNR¹²R¹³ -SO₂NR¹²R¹³ o -CO₂R¹² en la que dicho alquilo de C₁-C₆ -C(O)(arilo de C₆-C₁₀), -(CH₂)_k(arilo de C₆-C₁₀), y restos -(CH₂)_k(heterociclo de 5 a 10 miembros) de dichos grupos R¹¹ están sin sustituir o sustituidos con uno o más grupos R⁵,

20 cada R⁵ se selecciona independientemente de halo, ciano nitró, trifluorometoxi trifluorometilo azido, C(O)R⁶ -C(O)OR⁶ -OC(O)R⁶, -OC(O)OR⁶, -NR⁶C(O)R⁷, -C(O)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -OR⁶ -SO₂NR⁶R⁷, alquilo de C₁-C₆ cicloalquilo de C₃-C₁₀ alquil de C₁-C₆-amino, -(CH₂)_kO(CH₂)_qNR⁶R⁷, -(CH₂)_kO(CH₂)_qOR⁶, -(CH₂)_kOR⁶, -S(O)₂(alquilo de C₁-C₆), -(CH₂)_k(arilo de C₆-C₁₀), -(CH₂)_k(heterociclo de 5 a 10 miembros), -C(O)(CH₂)_k(arilo de C₆-C₁₀), -(CH₂)_kO(CH₂)_k(arilo de C₆-C₁₀), -(CH₂)_kO(CH₂)_q(heterociclo de 5 a 10 miembros), -C(O)(CH₂)_k(heterociclo de 5 a 10 miembros), -

25 (CH₂)_kNR⁷(CH₂)_qNR⁶R⁷ -(CH₂)_kNR⁷CH₂C(O)NR⁶R⁷, -(CH₂)_kNR⁷(CH₂)_qNR⁶C(O)R⁶, -(CH₂)_kNR⁷(CH₂)_qO(CH₂)_qOR⁶ -(CH₂)_kNR⁷(CH₂)_qS(O)₂(alquilo de C₁-C₆), -(CH₂)_kNR⁷(CH₂)_kR⁶, -SO₂(CH₂)_k(arilo de C₆-C₁₀), y -SO₂(CH₂)_k(heterociclo de 5 a 10 miembros), los restos -(CH₂)_k- y -(CH₂)_k- de dichos grupos R⁵ opcionalmente incluyen

un doble o triple enlace carbono-carbono, y el alquilo arilo y restos heterocíclicos de dichos grupos R^6 están sin substituir o substituidos con uno o más substituyentes independientemente seleccionados de halo, ciano nitro, trifluorometilo azido -OH, -C(O) R^8 -C(O)OR ^{8} -OC(O) R^8 -OC(O)OR ^{8} -NR ^{8} C(O) R^7 -C(O)NR ^{8} R ^{7} , (CH $_2$) $_{\lambda}$ NR ^{8} R ^{7} alquilo de C $_1$ -C $_6$, cicloalquilo de C $_3$ -C $_{10}$ -(CH $_2$) $_{\lambda}$ (anillo de C $_6$ -C $_{10}$), -(CH $_2$) $_{\lambda}$ (heterociclo de 5 a 10 miembros) -(CH $_2$) $_{\lambda}$ O(CH $_2$) $_{\eta}$ OR ^{8} y -(CH $_2$) $_{\lambda}$ OR ^{8}

cada R^8 y R^7 se selecciona independientemente de H, OH, alquilo de C $_1$ -C $_6$ cicloalquilo de C $_3$ -C $_{10}$ -(CH $_2$) $_{\lambda}$ (anillo de C $_6$ -C $_{10}$), -(CH $_2$) $_{\lambda}$ (heterociclo de 5 a 10 miembros) -(CH $_2$) $_{\lambda}$ O(CH $_2$) $_{\eta}$ OR ^{8} , (CH $_2$) $_{\lambda}$ CN(CH $_2$) $_{\lambda}$ OR ^{8} , (CH $_2$) $_{\lambda}$ CN(CH $_2$) $_{\lambda}$ R ^{8} y -(CH $_2$) $_{\lambda}$ OR ^{8} , y el alquilo arilo y restos heterocíclicos de dichos grupos R^6 y R^7 están sin substituir o substituidos con uno o más substituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo halo, ciano nitro, trifluorometilo azido -C(O) R^8 , -C(O)OR ^{8} -CO(O) R^8 -OC(O)OR ^{8} , -NR ^{8} C(O) R^{10} -C(O)NR ^{8} R ^{10} , -NR ^{8} R ^{10} alquilo de C $_1$ -C $_6$, -(CH $_2$) $_{\lambda}$ (anillo de C $_6$ -C $_{10}$), -(CH $_2$) $_{\lambda}$ (heterociclo de 5 a 10 miembros), -(CH $_2$) $_{\lambda}$ O(CH $_2$) $_{\eta}$ OR ^{8} , y -(CH $_2$) $_{\lambda}$ OR ^{8} en los que cuando R^6 y R^7 están ambos unidos al mismo nitrógeno, entonces R^6 y R^7 no están ambos unidos al nitrógeno directamente por medio de un oxígeno,

cada R^8 se selecciona independientemente de H, alquilo de C $_1$ -C $_{10}$, cicloalquilo de C $_3$ -C $_{10}$, -(CH $_2$) $_{\lambda}$ (anillo de C $_6$ -C $_{10}$), y -(CH $_2$) $_{\lambda}$ (heterociclo de 5 a 10 miembros);

λ es un numero entero de 0 a 6 η es un numero entero de 0 a 2 η es un numero entero de 2 a 6,

cada R^9 y R^{10} se selecciona independientemente de H, -OR ^{8} , alquilo de C $_1$ -C $_6$ y cicloalquilo de C $_3$ -C $_{10}$, y

cada R^{12} y R^{13} se selecciona independientemente de H, alquilo de C $_1$ -C $_6$ cicloalquilo de C $_3$ -C $_{10}$ -(CH $_2$) $_{\lambda}$ (cicloalquilo de C $_3$ -C $_{10}$), -(CH $_2$) $_{\lambda}$ (anillo de C $_6$ -C $_{10}$), -(CH $_2$) $_{\lambda}$ (heterociclo de 5 a 10 miembros) -(CH $_2$) $_{\lambda}$ O(CH $_2$) $_{\eta}$ OR ^{8} y -(CH $_2$) $_{\lambda}$ OR ^{8} y el alquilo arilo y restos heterocíclicos de dichos grupos R^{12} y R^{13} están sin substituir o substituidos con uno o más substituyentes independientemente seleccionados de R^8 , o R^{12} y R^{13} se toman conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo azabíclico de C $_5$ -C $_9$ aziridinilo azetidínilo, pirrolidinilo piperidinilo piperazinilo morfolinilo, homomorfolinilo, isoquinolinilo o dihidroisoquinolinilo, en los que dichos anillos azabíclico de C $_5$ -C $_9$, aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo morfolinilo, homomorfolinilo, isoquinolinilo o dihidroisoquinolinilo están substituidos o sin substituir con uno o más substituyentes R^8 , en los que R^{12} y R^{13} no están ambos unidos al nitrógeno directamente por medio de un oxígeno,

o sales o solvatos farmacéuticamente
aceptables de los mismos

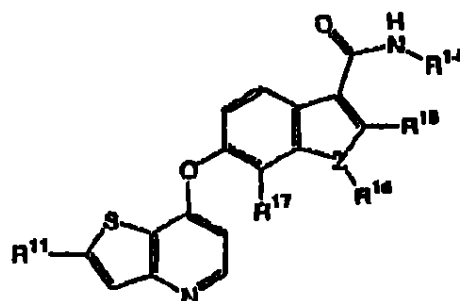
2 Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^{11} es un tiazolillo, sin
substituir o substituido con 1 a 5 grupos R^6

3 Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^{11} es un imidazolillo sin
substituir o substituido con 1 a 5 grupos R^6

4 Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^{16} es metilo

5 Un compuesto de la reivindicación 1 en el que R^{14} es metilo

6 Un compuesto representado por la fórmula II



en la que

Z es -O-, -S-, o -N-,

R^{14} es un alquilo C_1-C_8 , alquilamino C_1-C_8 , alquilhidroxi C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_{10} ,
cicloalquilamino C_3-C_{10} , alquil C_1-C_8 cicloalquilo C_3-C_{10} , o grupo metilureido,

R^{15} y R^{17} son independientemente H halo o un grupo alquilo de C_1-C_8

R^{16} es H o un grupo alquilo de C_1-C_8 , cuando Z es -N-, y R^{16} está ausente
cuando Z es -O- o -S-,

R^{11} es un grupo heteroarilo sin substituir o substituido con uno o más halo
cloro, nitró, trifluorometoxi, trifluorometilo, azido, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-OC(O)R^8$, $-$
 $OC(O)OR^8$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-OR^8$, $-SO_2NR^6R^7$, alquilo de C_1-C_8 ,
cicloalquilo de C_3-C_{10} $-(CH_2)_kO(CH_2)_qNR^6R^7$, $-(CH_2)_kO(CH_2)_qOR^8$, $-(CH_2)_kOR^8$, $-$
 $S(O)_k$ (alquilo de C_1-C_8), $-(CH_2)_k$ (arilo de C_6-C_{10}), $-(CH_2)_k$ (heterociclo de 5 a 10
miembros), $-C(O)(CH_2)_k$ (arilo de C_6-C_{10}), $-(CH_2)_kO(CH_2)_k$ (arilo de C_6-C_{10}), $-$
 $(CH_2)_kO(CH_2)_k$ (heterociclo de 5 a 10 miembros), $-C(O)(CH_2)_k$ (heterociclo de 5 a 10
miembros), $-(CH_2)_kNR^7(CH_2)_qNR^6R^7$, $-(CH_2)_kNR^7CH_2C(O)NR^6R^7$ $-$
 $(CH_2)_kNR^7(CH_2)_qNR^6C(O)R^8$, $-(CH_2)_kNR^7(CH_2)_qO(CH_2)_qOR^8$ $-$
 $(CH_2)_kNR^7(CH_2)_qS(O)_k$ (alquilo de C_1-C_8), $-(CH_2)_kNR^7(CH_2)_kNR^6$, $-SO_2(CH_2)_k$ (arilo de C_6-
 C_{10}) y $-SO_2(CH_2)_k$ (heterociclo de 5 a 10 miembros), los restos $-(CH_2)_k-$ y $-(CH_2)_k-$

opcionalmente incluyen un doble o triple enlace carbono-carbono, y el alquilo, arilo y restos heterocíclicos están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo ciano nitro, trifluorometilo azido -OH -C(O)R⁶ -C(O)OR⁶, -OC(O)R⁶, -OC(O)OR⁶, -NR⁶C(O)R⁷, -C(O)NR⁶R⁷ -(CH₂)_tNR⁶R⁷ alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, -(CH₂)_j(arilo de C₆-C₁₀) -(CH₂)_j(heterociclo de 5 a 10 miembros) -(CH₂)_jO(CH₂)_qOR⁹ y -(CH₂)_jOR⁹.

cada R⁶ y R⁷ se selecciona independientemente de H OH, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀ -(CH₂)_j(arilo de C₆-C₁₀) -(CH₂)_j(heterociclo de 5 a 10 miembros), -(CH₂)_jO(CH₂)_qOR⁹, (CH₂)_jCN(CH₂)_qOR⁹, (CH₂)_jCN(CH₂)_qR⁹ y -(CH₂)_jOR⁹ y el alquilo arilo y restos heterocíclicos de dichos grupos R⁶ y R⁷ están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo halo, ciano, nitro, trifluorometilo azido -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶ -CO(O)R⁶ -OC(O)OR⁶, -NR⁶C(O)R¹⁰ -C(O)NR⁶R¹⁰ -NR⁶R¹⁰ alquilo de C₁-C₆, -(CH₂)_j(arilo de C₆-C₁₀), -(CH₂)_j(heterociclo de 5 a 10 miembros) -(CH₂)_jO(CH₂)_qOR⁹ y -(CH₂)_jOR⁹ en los que cuando R⁶ y R⁷ están ambos unidos al mismo nitrógeno, entonces R⁶ y R⁷ no están ambos unidos al nitrógeno directamente por medio de un oxígeno

cada R⁸ se selecciona independientemente de H alquilo de C₁-C₁₀, cicloalquilo de C₃-C₁₀ -(CH₂)_j(arilo de C₆-C₁₀), y -(CH₂)_j(heterociclo de 5 a 10 miembros)

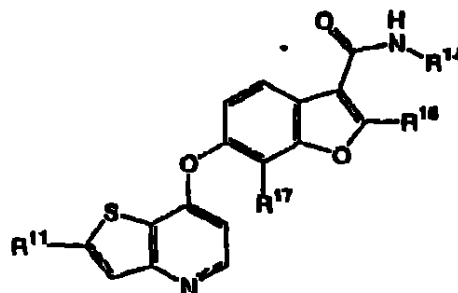
cada R⁹ y R¹⁰ se selecciona independientemente de H, alquilo de C₁-C₆ y cicloalquilo de C₃-C₁₀.

t es un numero entero de 0 a 6, j es un numero entero de 0 a 2, q es un numero entero de 2 a 6,

o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos

7 Un compuesto de la reivindicación 6, en el que R¹⁴ es metilo

8 Un compuesto representado por la fórmula IV



IV

667
2/6
665

en la que

R^{14} es un alquilo de C_1-C_6 , alquil de C_1-C_6 -amino, alquil de C_1-C_6 -hidroxi, cicloalquil de C_3-C_{10} -amino, o grupo metilureido

R^{15} y R^{17} son independientemente H, o un grupo alquilo de C_1-C_6

R^{11} es un heterociclo o un grupo heteroanilo sin substituir o substituido con uno o más grupos seleccionados de $-C(O)OR^8$, alquilo de C_1-C_6 , y $-(CH_2)_kOR^9$

cada R^8 se selecciona independientemente de H, alquilo de C_1-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_{10} , $-(CH_2)_k$ (arilo de C_6-C_{10}) y $-(CH_2)_k$ (heterociclo de 5 a 10 miembros

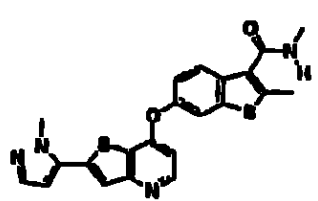
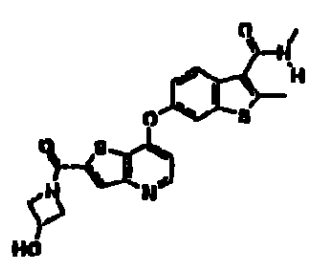
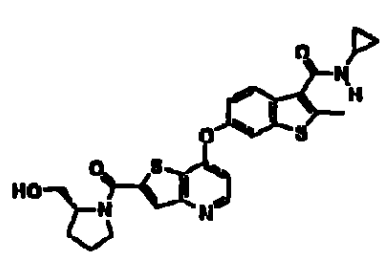
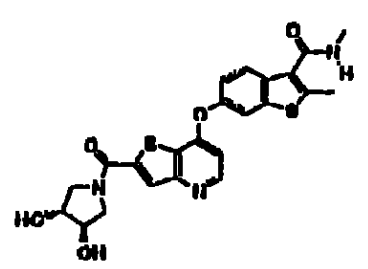
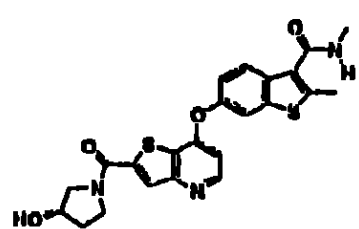
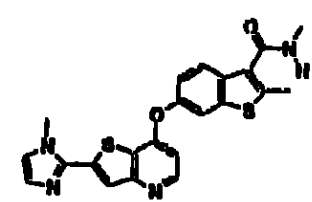
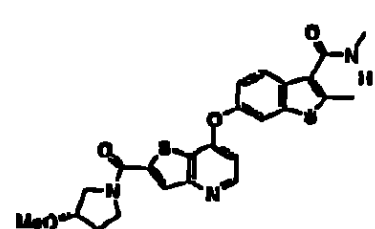
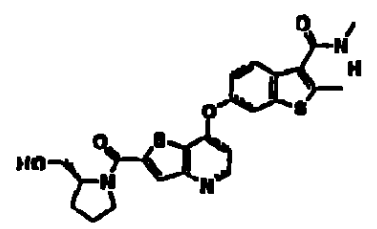
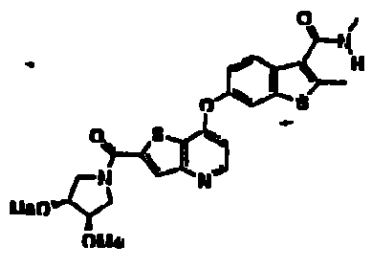
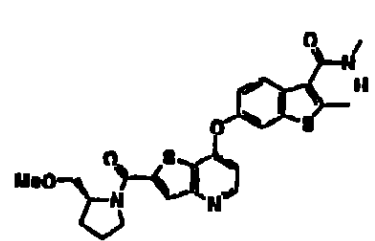
cada R^9 se selecciona independientemente de H, alquilo de C_1-C_6 , y cicloalquilo de C_3-C_{10} , y

t es un número entero de 0 a 6, j es un número entero de 0 a 2, q es un número entero de 2 a 6,

o sus profármacos o metabolitos, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, dichos profármacos, y dichos metabolitos

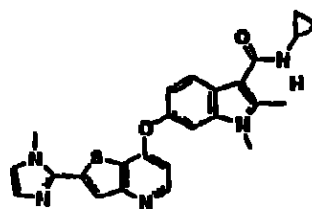
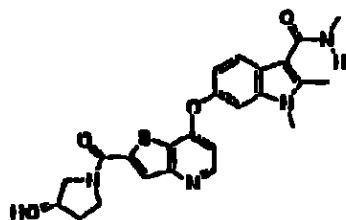
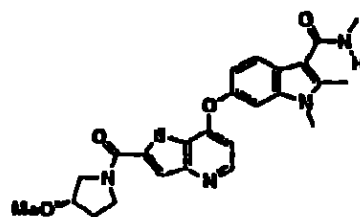
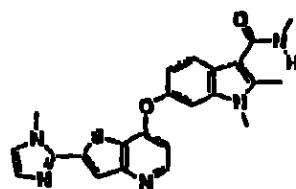
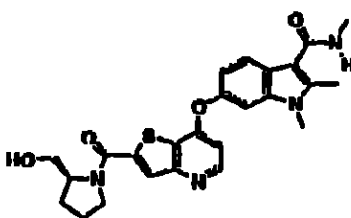
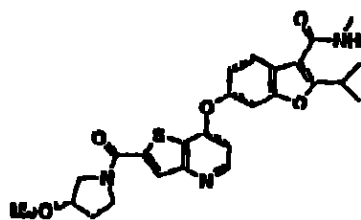
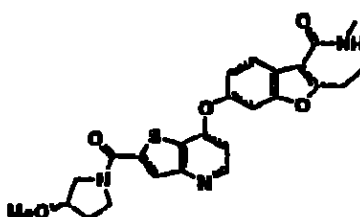
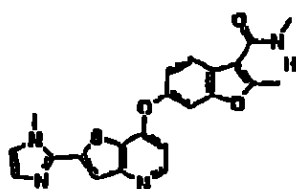
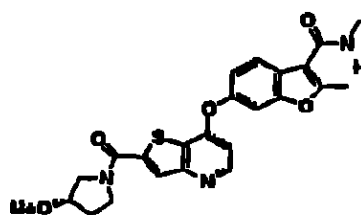
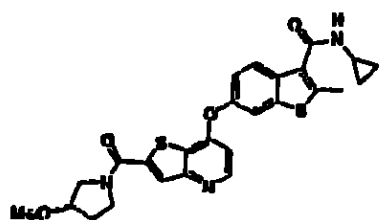
9 Un compuesto de la reivindicación 1 en el que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en

668
217
666



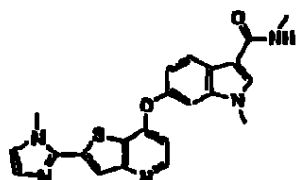
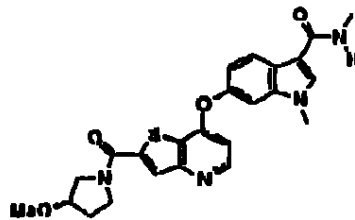
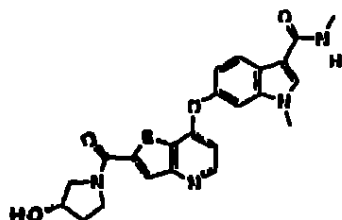
667 ~~216~~

217

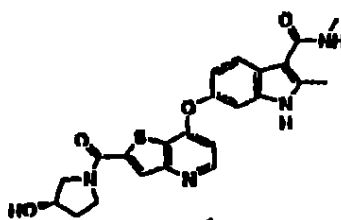


672919

668



y



o sales o solvatos farmacéuticamente

aceptables de los mismos

10 Una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal o solvato de la reivindicación 1
y un vehículo farmacéuticamente aceptable

11 La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que dicho trastorno hiperproliferativo es cáncer o no canceroso

12 Una composición farmacéutica para tratar una enfermedad relacionada con la vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero, en la que dicha
enfermedad se selecciona del grupo que consiste en angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica, aterosclerosis, enfermedades de la piel, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del inmaduro, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovarios, pecho, pulmón, pancreático, de próstata, colon y epidermoide, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal o solvato de
la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable

671 750
669

13 Una composición farmacéutica para tratar una enfermedad relacionada con vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero, en la que dicha enfermedad se selecciona del grupo que consiste en angiogénesis tumoral enfermedad inflamatoria crónica, aterosclerosis, enfermedades de la piel, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del Inmaduro, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovarios, pecho pulmón, pancreático, de próstata, colon y epidermoide, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal o solvato de la reivindicación 1, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal o solvato de un agente anti-hipertensivo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable

14 Un método para tratar una enfermedad relacionada con la vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero, en la que dicha enfermedad se selecciona del grupo que consiste en angiogénesis tumoral enfermedad inflamatoria crónica, aterosclerosis, enfermedades de la piel diabetes retinopatía diabética, retinopatía del Inmaduro, degeneración macular relacionada con la edad hemangioma glioma melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovarios pecho pulmón, pancreático, de próstata, colon y epidermoide, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto sal o solvato de la reivindicación 1 en conjunción con una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente anti-hipertensivo

670

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
CARLOS R OLARTE
Apoderado(a)

REFERENCIA	Radicación N°	04-123221
	Solicitud internacional	PCT/IB03/02393
	Fecha límite fase nacional	14/01/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1660
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486

Cúmplase
Dado en Bogotá D C, 23 DIC 2005


CLARA CASTELLANOS DE JAIMES
Jefe División de Nuevas Creaciones (E)